



**HAL**  
open science

**Organisation anatomo-fonctionnelle  
cortico-subthalamique chez l'Homme : étude en  
tractographie in vivo chez le sujet sain, le patient  
parkinsonien et atteint de la maladie de Gilles de la  
Tourette**

Gizem Temiz

► **To cite this version:**

Gizem Temiz. Organisation anatomo-fonctionnelle cortico-subthalamique chez l'Homme : étude en tractographie in vivo chez le sujet sain, le patient parkinsonien et atteint de la maladie de Gilles de la Tourette. Neurosciences [q-bio.NC]. Sorbonne Université, 2021. Français. NNT : 2021SORUS494 . tel-03828525

**HAL Id: tel-03828525**

**<https://theses.hal.science/tel-03828525>**

Submitted on 25 Oct 2022

**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.

SORBONNE UNIVERSITÉ

École doctorale Cerveau-Cognition-Comportement

Institut du Cerveau

---

**Organisation anatomo-fonctionnelle  
cortico-subthalamique chez l'Homme : étude  
en tractographie *in vivo* chez le sujet sain, le  
patient parkinsonien et atteint de la maladie  
de Gilles de la Tourette**

---

Par Gizem TEMIZ

Thèse de doctorat en neurosciences

Dirigée par le Pr. Carine KARACHI

Devant le jury composé de :

Pr. Alexandre KRAINIK	Professeur des Universités Praticien Hospitalier	Rapporteur
Dr. Cyril POUPON	Ingénieur de Recherche - HDR	Rapporteur
Pr. Stéphan CHABARDES	Professeur des Universités Praticien Hospitalier	Examineur
Dr. Saâd JBABDI	Associate Professor FMRIB - University of Oxford	Examineur
Dr. Éric BARDINET	Ingénieur de Recherche	Co-directeur de thèse
Pr. Carine KARACHI	Professeur des Universités Praticien Hospitalier	Directrice de thèse



# Résumé

## **Organisation anatomo-fonctionnelle cortico-subthalamique chez l'Homme : étude en tractographie *in vivo* chez le sujet sain, le patient parkinsonien et atteint du syndrome de Gilles de la Tourette**

L'étude de la voie pallido-subthalamique chez l'animal a mis en évidence une organisation tripartite du noyau subthalamique (NST), avec un territoire sensori-moteur dorso-latéral, un territoire associatif au centre et un territoire limbique au pôle antéro-médian, s'étendant vers la région médiane subthalamique (RMS) dépassant les limites structurales du noyau. La stimulation cérébrale profonde (SCP) du NST a confirmé chez l'Homme les différentes fonctions de ces différents territoires à savoir : la SCP de la partie postéro-latérale améliore les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson, celle du pôle antéro-médian améliore la symptomatologie obsessionnelle compulsive et celle de la RMS est utilisée pour traiter les comportements agressifs et les algies vasculaires de la face. Cependant, le NST reçoit des projections corticales directes (voie hyperdirecte), dont l'organisation anatomo-fonctionnelle chez l'Homme a été très peu étudiée.

Dans ce travail de recherche, nous avons étudié l'organisation anatomo-fonctionnelle de la voie corticale sur la région subthalamique (NST et RMS) chez l'Homme sain et atteint de pathologies du mouvement et du comportement en utilisant l'imagerie pondérée en diffusion. Notre but clinique est d'optimiser le ciblage en SCP pour augmenter le bénéfice individuel et notre but scientifique est de comprendre les résultats positifs et les effets secondaires déclenchés par le recrutement des différents réseaux moteur, associatif et limbique cortico-sous-corticaux. Nos résultats montrent que chez le sujet sain, les projections sensori-motrices occupent majoritairement la partie postéro-latérale du NST et que les projections limbiques occupent surtout la partie antéro-médiane et s'étendent fortement vers la RMS. Les connexions corticales associatives sont par contre peu nombreuses. Nous avons émis l'hypothèse que le centre du NST, qui intègre des informations associatives pallidales et des informations motrices corticales, pourrait être la cible optimale pour la SCP chez les patients parkinsoniens. Nous avons ensuite créé un tractogramme normatif afin d'étudier l'organisation anatomo-fonctionnelle cortico-subthalamique à l'échelle du groupe de patients parkinsoniens. Nous avons utilisé ce *template* chez des patients parkinsoniens stimulés au sein du NST et présentant un trouble de la marche et de l'équilibre postopératoire afin d'analyser la connectivité corticale du volume de tissu activé par le contact thérapeutique de stimulation. Nos résultats montrent une corrélation entre une amélioration postopératoire de la marche et une augmentation de la connectivité avec les cortex sensori-moteurs, et une diminution de la connectivité avec les cortex préfrontaux. Nos données suggèrent que de visualiser la voie corticale frontale-NST chez les patients parkinsoniens stimulés permettrait d'éviter de la moduler, afin d'obtenir un meilleur effet thérapeutique grâce aux électrodes directionnelles. Enfin, nous nous sommes focalisés sur la connectivité corticale limbique sur les entrées des ganglions de la base (NST et striatum) chez des patients atteints de

la maladie de Gilles de la Tourette, maladie développementale à l'interface entre la neurologie et la psychiatrie. Nos résultats montrent une augmentation de la connectivité limbique de la RMS et du pôle médian du NST, ainsi qu'une corrélation entre l'augmentation de la connectivité de l'insula sur le NST et la sévérité de l'impulsivité et de l'anxiété des patients atteints en plus de comorbidités psychiatriques. Ces altérations de connectivité à l'échelle individuelle pourraient être utilisées dans le futur comme marqueurs de la maladie et permettrait aux cliniciens d'améliorer les performances des diagnostics de cette maladie complexe.

En conclusion, l'imagerie pondérée en diffusion s'avère être un outil performant pour étudier *in vivo* l'organisation anatomo-fonctionnelle de la région subthalamique chez l'Homme. Nos résultats apportent des informations supplémentaires permettant d'améliorer le ciblage de la zone à stimuler à l'échelle individuelle et une meilleure compréhension du fonctionnement des réseaux cortico-sous-corticaux.

*Mots-clés* : noyau subthalamique, stimulation cérébrale profonde, maladie de Parkinson, syndrome de Gilles de la Tourette, tractographie

*Adresse du laboratoire* : Institut du Cerveau, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

*Durée de la thèse* : 3 ans

# Abstract

## **Anatomo-functional cortico-subthalamic organization in humans : *in vivo* tractography study in healthy subjects, patients with Parkinson's disease and Gilles de la Tourette Syndrome**

Track tracing studies of pallido-subthalamic pathway showed evidence of a tripartite organization of the subthalamic nucleus (STN) with a dorsolateral sensorimotor territory, central associative territory and a limbic territory on the antero-medial pole extending more medially outside the nucleus toward the medial subthalamic region (MSR). Deep brain stimulation (DBS) outcomes suggest the functional differences between these two adjacent structures, DBS of the postero-lateral part of the STN reduces the motor symptoms of Parkinson's disease (PD), whereas antero-medial STN improve the obsessive-compulsive symptomatology, additionally, MSR treat aggressive behaviors. STN receives direct inputs from the cortex, however, anatomo-functional organization of these projections to the subthalamic regions (STN and MSR) in humans has not been much investigated.

In this work, we studied the anatomo-functional organization of the cortical pathway to the subthalamic regions (STN and MSR) in healthy and pathological humans using diffusion-weighted imaging (DWI). We aim to optimize the DBS targeting for improved individual therapeutic benefits and to understand the positive and negative outcomes triggered by fibers recruited by volume of activated tissues (VAT) and involved in different circuits such as motor, associative and limbic circuits. Our results suggest that in healthy humans, sensorimotor (SM) streamlines arrive in the postero-lateral part of the STN whereas limbic streamlines are located on the antero-medial part of the STN and MSR. On the other hand, associative streamlines were relatively less dense. We hypothesized that the center of STN which integrates pallidal associative information and cortical motor information could be an optimal target for DBS in PD patients. We then created a tractography template to study the anatomo-functional organization of the cortical pathway in the group level of the PD patients. We used this template in PD patients who underwent STN-DBS and had post-operative gait and balance disorder to analyze the connectivity profile of VATs. Our results show a correlation between the post-operative improvement of gait and balance disorder and the increased VAT connectivity with the sensorimotor cortex whereas decreased VAT connectivity with prefrontal areas was linked to the post-operative aggravation of gait and balance disorder. Our data suggest that visualization of the frontal cortical-STN pathway in PD patients would help to avoid it, permitting for better therapeutic effects. Finally, we focused on the limbic cortical connectivity of the basal ganglia (STN and the striatum) in patients with Gilles de la Tourette syndrome (GTS). Our results show increased limbic connectivity of MSR and the median pole of the STN, as well as a correlation between the increased connectivity of STN with the insular cortex and the severity of impulsivity and anxiety. These alterations in connectivity at the individual level could be used as disease markers to enable the clinicians to improve diagnosis of this complex disease.

In conclusion, DWI could be a powerful tool for studying *in vivo* anatomo-functional organization of the subthalamic regions in humans. Our results provide additional information to improve the targeting in DBS at the individual level.

*Keywords* : subthalamic nucleus, deep brain stimulation, Parkinson's disease, Gilles de la Tourette's Syndrome, tractography

*Laboratory address* : Paris Brain Institute, Pitié-Salpêtrière hospital, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

*Duration of thesis* : 3 years

# Liste des parutions

## Publications dans des revues internationales à comité de lecture

**Temiz, G.,** Sébille, S. B., Francois, C., Bardinnet, E. et Karachi, C. (2020). The anatomofunctional organization of the hyperdirect cortical pathway to the subthalamic area using in vivo structural connectivity imaging in humans. In *Brain Structure and Function*, 225, 551–565, doi : 10.1007/s00429-019-02012-6.

## Publications en cours d'écriture

**Temiz, G.,** Van Hamme, A., Olivier, C., Collomb-Clerc, A., Varialle, P., Fernandez Vidal, S., Hainque, E., Lau, B., Karachi, C., et Welter, M. Prefrontal network recruitment is associated with freezing of gait impairment after STN DBS in PD patients.

**Temiz, G.,** Atkinson-Clement, C., Lau, B., François, C., Worbe, Y., et Karachi, C. Structural differences in limbic networks of Tourette Syndrome patients with psychiatric comorbidities : a tractography study.

## Communications dans des congrès internationaux

**Temiz, G.,** Van Hamme, A., Olivier, C., Collomb-Clerc, A., Varialle, P., Fernandez Vidal, S., Hainque, E., Lau, B., Karachi, C., et Welter, M. (2021). Prefrontal network recruitment by STN-DBS is associated with freezing of gait after surgery in PD patients. In *ESSFN*.

Santin, M. D. N., **Temiz, G.,** Fernandez Vidal, S., Welter, M. L., Hainque, E., Bardinnet, E., Lau, B., et Karachi, C. (2021). Could the individual cortico-subthalamic tractography improve surgical targeting in Parkinson's patients receiving deep brain stimulation? In *ESSFN*.



**Temiz, G.,** Sébille, S., François, C., Bardinet, E., et Karachi, C. T. (2020). Tractography based organization of the hyperdirect pathway to subthalamic area in HCP subjects and parkinsonian patients. In *Proceedings of the 28th Annual Meeting of ISMRM*.

**Temiz, G.,** Sébille, S., François, C., Bardinet, E., and Karachi, C. (2019). The anatomofunctional organization of the hyperdirect cortical pathway to the subthalamic area using in vivo structural connectivity imaging in humans. In *18th biannual meeting of WSSFN*, New York.

**Temiz, G.,** Pérez-García, F., Jenny, C., Lehericy, S., Cuttat, M., Dormont, D., Galanaud, D., Valery, C., Karachi, C., Valabregue, R., Fernandez- Vidal, S., Pyatigorskaya, N., et Bardinet, E. (2019). Multiparametric evaluation of geometric distortions in stereotactic MR imaging at 1.5 and 3 Tesla with a plexiglass phantom : towards practical recommendations for clinical imaging protocols. In *Proceedings of the 27th Annual Meeting of ISMRM*.

# Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier ma directrice de thèse, Pr. Carine Karachi, pour m'avoir offert l'opportunité de découvrir le monde fascinant de la recherche et d'avoir cru en moi. Merci d'avoir toujours montré beaucoup d'enthousiasme vis-à-vis de mon travail, tout en me poussant à faire mieux et ces trois années dans ton équipe m'ont appris à oser de nouvelles choses, avoir confiance en mes idées et en mes capacités. Merci pour toute l'aide que tu as su me procurer, pour ta gentillesse, pour avoir communiqué ta passion à la recherche qui m'a motivée, et passionnée encore plus tout au long de ma thèse, et pour la suite.

Merci à mon co-encadrant de thèse, Dr. Éric Bardinnet, pour m'avoir offert mon tout premier pas dans le monde de la neuroimagerie par mon stage, de m'avoir fait confiance, et de me soutenir durant toutes ces années avec ta bonne humeur et ton enthousiasme !

Je tiens à remercier particulièrement le Dr. Chantal François pour partager ses connaissances anatomiques, d'être toujours disponible pour toutes mes questions avec gentillesse depuis le début de ma thèse. Merci beaucoup pour ton temps si précieux, tes partages et tes commentaires, et les multiples relectures de ce manuscrit. Je suis ravie d'avoir eu l'opportunité de travailler avec toi.

Je remercie également les membres du jury en commençant par les rapporteurs Pr. Cyril Poupon et Pr. Alexandre Krainik pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon manuscrit de thèse et leurs remarques constructives. Je remercie également les Pr. Saâd Jbardi et Pr. Stéphan Chabardes pour leur temps tout au long de cette thèse pour participer aux comités de suivi de thèse et ce jury.

Merci à Dr. Brian Lau pour ta disponibilité, ta gentillesse, tes commentaires constructifs qui m'ont orienté vers les pertinentes méthodes d'analyse de l'information, grâce au partage de ton savoir concernant les statistiques.

Également, je remercie le Pr. Marie-Laure Welter d'avoir partagé sa passion pour la recherche, ses explications très pédagogiques concernant les troubles de la marche, et sa gentillesse pendant notre collaboration.

Je remercie aussi Dr. Sara Fernandez-Vidal pour sa disponibilité, pour les excellentes visualisations des électrodes et les modélisations des volumes des tissus activés !

Merci à Dr. Yulia Worbe pour nous avoir donné l'accès à vos bases de données, et au Dr. Cyril Atkinson-Clément pour ta disponibilité pendant notre collaboration.

Une pensée particulière à tous les patients et sujets volontaires sains qui ont participé aux protocoles d'imagerie dans le but de faire progresser la recherche.

J'exprime toute ma gratitude envers le Pr. Stéphan Lehericy et tous les membres du CENIR. Merci à Dr. Romain Valabrègue pour tous ses conseils sur le traitement

d'image. Je voudrais également remercier le Dr. Nadya Pyatigorskaya et Dr. Cécile Galléa pour les collaborations dans divers projets. Merci également à Dr. Nathalie George et à Dr. Jérôme Munuera pour leurs commentaires constructifs durant les labmeetings.

Merci à tous mes amis/collègues de l'équipe de neurochirurgie expérimentale : Claire O., Déborah, Saoussen, Dijana, Anna, Marie-des-Neiges, David, Edward, Farah, Filipa, Yannick, Haissam, Claire D. et Matthieu pour tous les beaux moments partagés.

Je pense également à tous ceux que j'ai rencontrés durant mon passage à la salle 1.001 : Asya, Fatma, Éric, Fernando, Isaac, Sophie, Lina, Clara, Ghiles, Anas, Adrien, Anna, Maxime, Étienne. Il y a bien entendu encore de nombreuses personnes que j'ai été enchantée de rencontrer durant ma thèse : Kévin, Justine, Achilles, Ivy avec qui j'ai passé de bons moments à Neurospin et ailleurs. Merci pour vos amitiés et tous les beaux moments partagés!

Un grand merci à mes amis, Maude, Simon, Thomas, Alexia, Kévin et Manon pour leur écoute et leur encouragements!

Je tiens évidemment à remercier ma famille et ma belle famille pour leur patience et leurs encouragements. Merci à Efe, Selin pour leur soutien et à mon petit neveu Emir qui était ma source de motivation pendant cette dernière période. Je tiens particulièrement à remercier ma mère et mon père. Il est difficile de pleinement m'exprimer avec quelques mots mais, je peux dire simplement que je suis fier d'être votre fille et ce que je suis devenue grâce à vous! Je suis reconnaissante pour votre présence et votre amour, merci pour tout!

Enfin, merci à Vincent qui est en partie responsable du bon accomplissement de cette thèse. Merci d'avoir été toujours là pendant toutes ces années, d'avoir su me conseiller intelligemment, d'avoir partagé les moments de joie et de m'avoir écoutée dans les moments plus difficiles.

Financement : Cette thèse n'aurait pas été possible sans le précieux soutien financier. Je remercie donc la Fondation pour la recherche et Boston Scientific.

# Abréviations

<b>ADC</b>	Coefficient de Diffusion Apparente
<b>AS</b>	Associatif
<b>BA</b>	Brodman Area
<b>CD</b>	Caudate nucleus
<b>DTI</b>	Imagerie par Tenseurs de Diffusion
<b>DT</b>	Densité des Tracts
<b>DWI</b>	Imagerie Pondérée en Diffusion
<b>FA</b>	Anisotropie Fractionnelle
<b>FBC</b>	Capacité des faisceaux de Fibre
<b>FD</b>	Densité de Fixel
<b>FOD</b>	Distribution des Orientations de Fibres
<b>GB</b>	Ganglions de la Base
<b>GPe</b>	Globus Pallidus externe
<b>GPi</b>	Globus Pallidus interne
<b>HCP</b>	Human Connectome Project
<b>HD</b>	Hémisphère Droit
<b>HG</b>	Hémisphère Gauche
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>Li</b>	Limbique
<b>MD</b>	Diffusivité Moyenne
<b>MP</b>	Maladie de Parkinson
<b>NAc</b>	Noyau Accumbens
<b>NST</b>	Noyau Subthalamique
<b>NPP</b>	Noyau PédonculoPontin
<b>PGSE</b>	Pulsed Gradient Spin Echo

<b>PU</b>	Putamen
<b>RMS</b>	Région Médiale Subthalamique
<b>ROI</b>	Région d'intérêt
<b>SC</b>	Sujet Contrôle
<b>SCP</b>	Stimulation Cérébrale Profonde
<b>SGT</b>	Syndrome de Gilles de la Tourette
<b>SIFT</b>	Spherical Informed Filtering Technique
<b>SM</b>	Sensori-Moteur
<b>SN</b>	Substance Noire
<b>SNc</b>	Substance Noire <i>pars compacta</i>
<b>SNr</b>	Substance Noire <i>pars reticulata</i>
<b>TD</b>	Densité des Tracts
<b>TOC</b>	Trouble Obsessif Compulsif
<b>VTA</b>	Volume de Tissu Activé

# Table des matières

<b>Résumé</b>	<b>iii</b>
<b>Abstract</b>	<b>v</b>
<b>Liste des parutions</b>	<b>vii</b>
<b>Remerciements</b>	<b>ix</b>
<b>Abréviations</b>	<b>xi</b>
<b>Table des matières</b>	<b>xiii</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>xv</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>xvii</b>
<b>Avant-Propos</b>	<b>xxi</b>
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
1    Système des ganglions de la base . . . . .	1
1.1    Anatomie et fonctionnement général . . . . .	1
1.2    Circuiterie . . . . .	3
1.3    Apport de la pathologie : la maladie de Parkinson . . . . .	5
1.4    Stimulation cérébrale profonde . . . . .	8
2    Anatomie fonctionnelle du cortex et des ganglions de la base . . . . .	11
2.1    Organisation générale du cortex . . . . .	11
2.2    Territoires anatomo-fonctionnels des ganglions de la base . . . . .	16
2.3    Voie hyperdirecte et région subthalamique . . . . .	20
3    Méthodes de connectivité des faisceaux de fibres de matière blanche . . . . .	24
3.1    Méthodes <i>ex vivo</i> pour analyser la connectivité de la substance blanche . . . . .	24
3.2    Imagerie pondérée en diffusion . . . . .	26
3.2.1    Origine du signal en IRM . . . . .	27
3.2.2    Modélisation du processus de diffusion . . . . .	30
3.2.3    Tractographie . . . . .	36
3.2.4    Connectivité . . . . .	42
3.3    De l'échelle individuelle à celle de la population : Création d'un tractogramme normatif . . . . .	45
3.4    Exploration des territoires anatomo-fonctionnels par la méthode de <i>clustering</i> . . . . .	48
<b>Objectifs</b>	<b>55</b>

<b>Première étude : Organisation anatomo-fonctionnelle de la voie hyperdirecte sur la région subthalamique chez l'Homme : étude en tractographie <i>in vivo</i> chez des sujets sains jeunes</b>	<b>57</b>
Article publié : The anatomo-functional organization of the hyperdirect cortical pathway to the subthalamic area using <i>in vivo</i> structural connectivity imaging in humans, <i>Brain Structure and Function</i> , 2019 . . . . .	78
<b>Deuxième étude : Création d'un tractogramme normatif de la voie hyperdirecte chez le patient atteint de maladie de Parkinson</b>	<b>78</b>
<b>Troisième étude : Etude de la voie cortico-subthalamique et mésencéphalo-subthalamique chez des patients parkinsoniens opérés sans et avec troubles de la marche postopératoires.</b>	<b>95</b>
<b>Quatrième étude : Étude <i>in vivo</i> des projections corticales limbiques sur les entrées des ganglions de la base chez des patients atteints de la maladie de Gilles de la Tourette.</b>	<b>108</b>
<b>Conclusions, Contributions et Perspectives</b>	<b>135</b>
<b>Références</b>	<b>141</b>

# Liste des tableaux

II.1	Caractéristiques des patients parkinsoniens . . . . .	80
III.1	Modèle linéaire utilisé pour estimer le score de FOG-Q à partir de la connectivité des VTA . . . . .	102
III.2	Modèle linéaire utilisé pour estimer le score de FOG-Q à partir du recouvrement des VTA par les territoires anatomo-fonctionnels du NST <sup>105</sup>	105
IV.1	Démographie des sujets de l'étude 4 . . . . .	114
IV.2	Différences significatives de connectivité chez les patients atteints du SGT en comparaison avec les sujets contrôles . . . . .	124





# Liste des figures

1.1	Structures des ganglions de la base chez l'Homme . . . . .	1
1.2	Territoires anatomo-fonctionnels des ganglions de la base . . . . .	2
1.3	Modèle du double circuit . . . . .	6
1.4	Illustration des fibres provenant du cortex, traversant les volumes de tissu activé du noyau sub-thalamique . . . . .	9
2.1	Lobes du cortex . . . . .	11
2.2	Cytoarchitecture et myélo-architecture des couches corticales de l'isocortex . . . . .	13
2.3	Aires de Brodmann et leurs fonctions correspondantes . . . . .	14
2.4	Homunculus sensoriel et moteur de Penfield . . . . .	15
2.5	Territoires anatomo-fonctionnels du striatum et somatotopie du putamen . . . . .	17
2.6	Territoires anatomo-fonctionnels du striatum, du pallidum externe (GPe) et interne (GPi) . . . . .	19
2.7	Subdivision du NST selon les projections pallidales chez l'Homme . . . . .	20
2.8	Somatotopie du NST chez le singe . . . . .	21
2.9	Projections corticales vers la région subthalamique chez le singe . . . . .	22
2.10	Projections corticales limbiques provenant du cortex cingulaire antérieur . . . . .	23
2.11	Vues du triangle de Sano, du NST et de la RMS . . . . .	23
3.1	Différents types de diffusion, et illustration du déplacement . . . . .	28
3.2	Séquence PGSE et diagramme relationnel du mouvement des molécules d'eau . . . . .	29
3.3	Cartes obtenues par la modélisation avec tenseur de diffusion et représentation d'un tenseur . . . . .	32
3.4	Représentation schématique de convolution sphérique . . . . .	34
3.5	Représentation schématique de déconvolution sphérique . . . . .	35
3.6	Illustration de tractographie déterministe et probabiliste. . . . .	38
3.7	Reconstruction du faisceau cortico-spinal à partir de DTI et CSD . . . . .	38
3.8	Représentation schématique de tractographie globale . . . . .	39
3.9	Tractographie post-mortem chez le rongeur et vue coronale de la reconstruction du faisceau cortico-spinal chez l'Homme . . . . .	40
3.10	Effet du SIFT sur la connectivité structurelle par tractographie en utilisant un fantôme de diffusion . . . . .	41
3.11	Comparaison entre les reconstructions fournies par SIFT et SIFT2 . . . . .	42
3.12	FOD individuelles obtenues en fonction de différentes fonctions de réponse . . . . .	46
3.13	Réorientation de la distribution des orientations des fibres . . . . .	47
3.14	FOD individuelles des sujets et <i>templates</i> des FOD et tractogramme . . . . .	47
3.15	Carte des FOD et tractogramme correspondant chez un individu . . . . .	48
3.16	Segmentations des aires de Brodmann dans l'espace natif . . . . .	50

3.17	<i>Streamlines</i> et carte de densité correspondant pour l'hémisphère gauche sur une coupe coronale . . . . .	51
3.18	Schéma d'extraction des <i>clusters</i> au sein de la région subthalamique . . . . .	52
I.1	<i>Streamlines</i> sensori-motrices, associatives et limbiques de la voie cortico-NST chez 30 sujets . . . . .	59
I.2	<i>Clusters</i> de la région subthalamique (NST et RMS) chez 30 sujets . . . . .	60
II.1	Extraction du faisceau de fibres entre BA 6 et le NST avec SIFT2 . . . . .	81
II.2	<i>Template</i> des FOD . . . . .	82
II.3	Connectivité corticale du NST et de la RMS chez 33 patients parkinsoniens . . . . .	84
II.4	Subdivision de l'ensemble NST et RMS chez 12 patients parkinsoniens et 12 contrôles . . . . .	85
II.5	Subdivision en trois <i>clusters</i> de la région subthalamique et profils moyens . . . . .	86
II.6	Subdivision en deux <i>clusters</i> du NST selon les cartes probabilistes et les profils de connectivité moyens du groupe de patients . . . . .	87
II.7	Subdivision en trois <i>clusters</i> du NST selon les cartes probabilistes et les profils moyens de connectivité dans le groupe de patients . . . . .	88
II.8	Nombre de <i>clusters</i> et index de Davies Bouldin pour la subdivision du NST . . . . .	88
II.9	Subdivision en deux <i>clusters</i> du NST à partir du <i>template</i> des patients . . . . .	89
II.10	Subdivision en trois <i>clusters</i> du NST à partir du <i>template</i> des patients . . . . .	90
II.11	Subdivision du NST en deux et trois <i>clusters</i> selon les cartes probabilistes obtenues à partir du <i>clustering</i> à l'échelle individuelle . . . . .	92
II.12	Volume des <i>clusters</i> obtenus à partir du <i>template</i> et des analyses individuelles . . . . .	92
III.1	Installation expérimentale et paramètres de la marche . . . . .	98
III.2	Segmentation du NPP sur le <i>template</i> parkinsonien . . . . .	99
III.3	Corrélogrammes montrant l'inter-corrélation des connectivités corticales des VTA . . . . .	101
III.4	Corrélations entre le score de FOG-Q et la connectivité corticale, et connectivité des VTA . . . . .	103
III.5	<i>Streamlines</i> corticales du NST et subdivision . . . . .	104
III.6	Subdivision du NST en deux territoires et profils de connectivité . . . . .	104
III.7	Corrélations entre le score du FOG-Q et le volume de la zone de superposition des VTA . . . . .	105
IV.1	Schéma des structures du système limbique en vue coronale . . . . .	109
IV.2	<i>Clustering</i> du noyau accumbens à partir de l'imagerie pondérée en diffusion . . . . .	110
IV.3	Délimitation du <i>core</i> et du <i>shell</i> du noyau accumbens, et segmentation à partir de l'Atlas YeB . . . . .	115
IV.4	Cartes probabilistes des segmentations des régions d'intérêt sous-corticales chez les sujets contrôles et SGT . . . . .	117
IV.5	Cartes de densités des entrées sur les masques du <i>shell</i> et du <i>core</i> , et connectivité corticale limbique moyenne . . . . .	118
IV.6	Cartes de densités des entrées sur les masques du <i>shell</i> et du <i>core</i> , et connectivité corticale limbique moyenne . . . . .	119
IV.7	Connectivité d'origine corticale du NST et de la RMS chez les 35 patients contrôles . . . . .	120
IV.8	<i>Clustering</i> de la région subthalamique chez 6 sujets contrôles et carte probabiliste des <i>clusters</i> . . . . .	121
IV.9	Cartes probabilistes des <i>clusters</i> des sujets contrôles et des patients SGT . . . . .	122

IV.10 Diagrammes à cordes montrant la connectivité corticale chez les sujets contrôles (SC) et chez les patients avec SGT . . . . .	123
IV.11 Vues coronales entre la RMS et certaines régions corticales et diagrammes en violons chez les SC et SGT . . . . .	125
IV.12 Vues sagittales entre la RMS et certaines régions corticales chez les SC et SGT . . . . .	126
IV.13 Connectivité de la RMS et <i>templates</i> de tractogrammes des sujets contrôles et SGT . . . . .	127
IV.14 Cartes de densité de la connectivité corticale limbique superposées aux masques du NST et de la RMS pour les sujets contrôles (SC) et pour les patients avec SGT . . . . .	128
IV.15 Vues coronales des <i>streamlines</i> entre le NST et BA 48 chez deux sujets contrôles SC et deux sujets SGT . . . . .	129
IV.16 Corrélogramme montrant les différences de connectivité significatives chez les patients SGT, et illustration d'un faisceau probabiliste . .	131
4.1 Localisation des microélectrodes au sein du NST chez un patient et représentation des sites de stimulation de l'électrode centrale à différentes profondeurs et avec différents paramètres . . . . .	137
4.2 Illustrations de la connectivité corticale des VTA des microélectrodes et résultats de mini-UPDRS chez un patient . . . . .	138
4.3 Illustration des <i>streamlines</i> entre BA 34 et la RMS chez les sujets contrôles et SGT . . . . .	139



# Avant-Propos

Au regard de la complexité de l'organisation anatomo-fonctionnelle du cerveau humain, même si son anatomie structurale est relativement bien décrite depuis plus d'un siècle (Luys, 1878; Déjerine, 1901; Brodmann, 1909; Vogt et Vogt, 1919), le lien entre l'anatomie des structures cérébrales et ses fonctions précises associées est encore peu connu. Parmi ces structures cérébrales, les ganglions de la base (GB) constituent un système important assurant un contrôle de l'activité cérébrale par leur interconnexions, ainsi que par leurs connexions avec d'autres structures du cerveau et notamment avec le cortex. Les nombreuses données expérimentales sur l'organisation anatomo-fonctionnelle tripartite (sensori-motrice, associative et limbique) des noyaux des GB (Parent, 1990; Parent et Hazrati, 1995; Haber et al., 1995; François et al., 1994a,b; Karachi et al., 2002, 2005) ont permis de démontrer que les GB avaient non seulement un rôle dans le contrôle de la motricité, mais également dans l'apprentissage de comportements cognitifs et émotionnels (Watanabe, 1996; Redgrave et al., 1999) pour affiner la sélection de plans d'actions et la mise en œuvre du comportement le plus adapté (Chevalier et Deniau, 1990; Redgrave et al., 1999; Frank, 2006; Hazy et al., 2006; Schultz, 2000). D'autres études expérimentales (Mink, 1996; Nambu et al., 1999, 2002; Nambu, 2004) ont contribué à améliorer le modèle classique des GB (Albin et al., 1989).

Parmi l'ensemble des noyaux constituant le système des GB, le noyau subthalamique (NST) a eu une importance croissante grâce aux études expérimentales mettant en évidence son implication clef dans la maladie de Parkinson (Bergman et al., 1990; Aziz et al., 1991; Benazzouz et al., 1993; DeLong, 1990). En effet, la déplétion en dopamine de la voie nigro-striée observée dans cette pathologie provoque en particulier une hyperactivité du NST qui, quand elle est inhibée, restaure la fonctionnalité du système (Bergman et al., 1994; Benabid et al., 1994).

Ce rôle fort du NST est aussi sous-tendu par sa capacité à recevoir directement et de façon monosynaptique les informations corticales. Il est le seul noyau excitateur du système et peut rapidement moduler sur les noyaux de sortie des GB (pallidum interne et substance noire *pars reticulata*). La mise en évidence de cette projection corticale directe sur le NST, appelée hyperdirecte, permet un changement comportemental rapide en cas de nécessité en agissant comme un frein (Mink, 1996; Nambu et al., 1999, 2002; Nambu, 2004).

Pour mieux comprendre le substrat anatomique qui sous tend ce rôle si important du NST, son organisation anatomo-fonctionnelle a été particulièrement étudiée, notamment par les études de traçage axonal chez le singe (Künzle, 1975; Monakow et al., 1978; Nambu et al., 1996; Haynes et Haber, 2013). L'étude de la voie pallido-subthalamique a clairement mis en évidence une organisation tripartite du NST, avec un territoire sensori-moteur dorso-latéral, un territoire associatif au centre et un territoire limbique au pôle antéro-médian (Haber et al., 1993; Karachi et al., 2005; Parent et Hazrati, 1995), ces territoires n'ayant pas de frontières tranchées mais constitue plutôt un gradient anatomo-fonctionnel. L'étude anatomo-fonctionnelle de la voie cortico-subthalamique a été moins étudiée. Les études expérimentales chez le singe ont montré que ce sont les cortex moteurs qui innervent la quasi totalité du NST avec une somatotopie croisée (Künzle, 1975; Monakow et al., 1978; Nambu et al., 1996). Une seule étude récente a montré l'existence de projections corticales associatives au centre du NST et limbiques au pôle antéro-médian s'étendant à la région médiane subthalamique (RMS) (Haynes et Haber, 2013). Il pourrait donc exister au sein du NST différentes délimitations des territoires anatomo-fonctionnels selon l'origine de ses afférences (Keuken et al., 2012). Cette organisation n'est pas connue chez l'Homme. Ce n'est qu'avec l'avènement de l'IRM de diffusion (IRMd) ou imagerie pondérée en diffusion, puis de la tractographie et des techniques numériques de suivi de fibres, que l'analyse de connectivité a pu être possible chez l'Homme *in vivo*. De telles études de connectivité anatomique permettent d'établir un lien entre d'éventuelles altérations au sein des faisceaux de fibres et un état pathologique, et peut être dans le futur, améliorer le ciblage chirurgical de la stimulation cérébrale profonde (SCP) afin de mieux traiter les différents symptômes des patients à l'échelle

individuelle, en s'appuyant sur cette connectivité à condition de connaître très finement l'implication de chaque réseau dans tel ou tel symptôme.

Le but de ce travail de thèse est d'étudier en détail l'organisation anatomo-fonctionnelle des projections corticales sur le NST et la RMS en utilisant l'imagerie pondérée en diffusion *in vivo* chez l'Homme sain, et chez le patient atteint de maladie de Parkinson et du syndrome de Gilles de la Tourette afin de mieux comprendre la genèse de certains symptômes ainsi que les résultats de la SCP.

L'ensemble des travaux effectués ont été réalisés avec des données de programmes de recherche avec promotion institutionnelle (quatre programmes : OPTIDBS, ClinicalTrials.gov : NCT02800460, promotion Inserm C15-90 ; MAGIC, ClinicalTrials.gov : NCT04223427 ; GBMOV, ClinicalTrials.gov : NCT01682668, promotion Inserm C11-40 ; COGIT, ClinicalTrials.gov : NCT02960698), avec approbation du comité de protection des personnes (CPP). Tous les patients et les sujets volontaires sains ont donné leur accord pour participer à ces programmes. Les travaux de recherche ont été menés à l'Institut du Cerveau (Inserm 1127 / CNRS 7225 / Sorbonne Université) dans l'équipe de Neurochirurgie Expérimentale dirigée par le Pr. Carine Karachi et le Dr. Brian Lau, en partenariat avec les plateformes CENIR (Centre de Neuro-Imagerie de Recherche), PANAM (Physiologie et Analyse du Mouvement). Les procédures chirurgicales ont été réalisées dans le service de neurochirurgie de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière.





# Introduction

## 1 Système des ganglions de la base

### 1.1 Anatomie et fonctionnement général

Les ganglions de la base (GB) sont un ensemble de structures sous-corticales (Déjerine, 1901) comprenant le striatum, subdivisé en putamen, noyau caudé et noyau accumbens; le pallidum divisé par la lame médullaire en un segment interne (GPi) et un segment externe (GPe); le noyau subthalamique (NST) et la substance noire (SN), subdivisée en *pars compacta* (SNc) et *pars reticulata* (SNr). Le striatum et le NST sont les deux structures d'entrée des GB recevant les projections en provenance de la quasi-totalité du cortex cérébral (Figure 1.1). Avec le thalamus, l'ensemble de ces structures forment les noyaux gris centraux (Foix et Nicolesco, 1925).

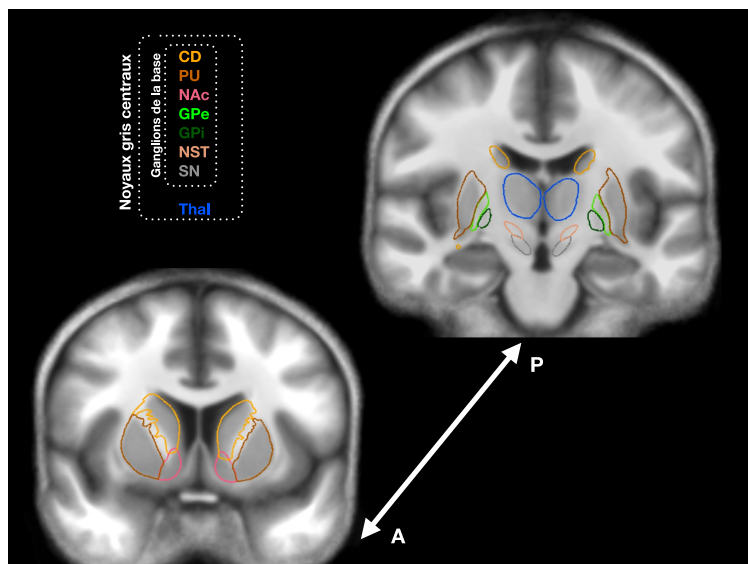


FIGURE 1.1 – Structures des ganglions de la base chez l'Homme, en vue coronale antérieure et postérieure. CD : noyau caudé, GPe et GPi : globus pallidus externe et interne, Pu : putamen, NAc : noyau accumbens, NST : noyau subthalamique, SN : substance noire, thal : thalamus.

Le cortex cérébral peut être grossièrement divisé en trois grandes régions anatomo-fonctionnelles à savoir les cortex sensori-moteur, associatif (ou cognitif) et limbique (ou émotionnel et motivationnel). Quasiment tous projettent sur le striatum en respectant une certaine topographie, préservant ainsi ces trois grands territoires anatomo-fonctionnels (Parent et Hazrati, 1995; François et al., 1994b; Haber et al., 1990). Cette organisation anatomo-fonctionnelle du striatum en trois grandes parties (sensorimotrice, associative, limbique) est relativement bien conservée à tous les échelons des GB jusqu'à la sortie thalamique vers le cortex préfrontal (Figure 1.2).

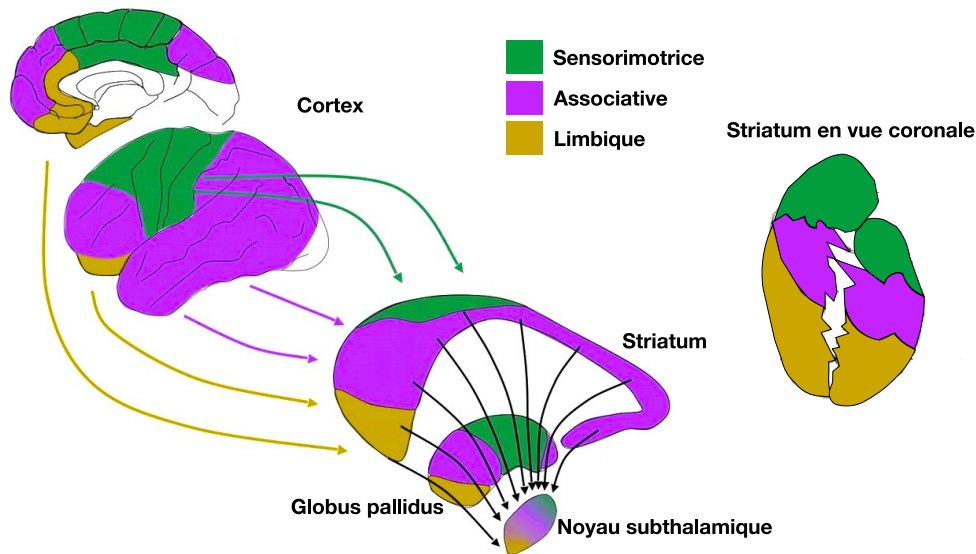


FIGURE 1.2 – Territoires anatomo-fonctionnels des ganglions de la base. Figure adaptée de Mallet et al. (2007); Karachi et al. (2002)

Les GB sont les structures cérébrales capables d'automatiser des comportements simples et complexes. Ils jouent un rôle majeur dans l'apprentissage de nouveaux comportements et dans la sélection, l'initiation, la programmation et l'exécution des programmes moteurs déjà appris. Au niveau moteur, ils permettent l'initiation et le maintien du mouvement, en supprimant les mouvements non désirés et en préparant les neurones de la circuiterie motrice à la production du mouvement. Les mouvements en question sont le reflet de processus appris et automatisés, que les GB vont adapter selon le contexte extérieur et l'état émotionnel du sujet. Les GB ont des fonctions cognitives notamment dans la mémoire procédurale, de travail, dans la sélection de plans d'action et dans le maintien de l'attention. Ils coordonnent les éléments moteurs et cognitifs d'un programme d'action, permettant ainsi la mise

en place de comportements adaptés. Les GB intègrent les informations émotionnelles venant de différentes régions cérébrales limbiques (cortex préfrontal limbique, amygdale, hippocampe). Ils jouent donc un rôle dans les processus émotionnels, et motivationnels.

## 1.2 Circuiterie

En 1971, DeLong a démontré que l'activité au sein des GB était corrélée au mouvement (DeLong, 1971). A partir de cette observation, de nombreuses études expérimentales électrophysiologiques ont été réalisées afin d'étudier le lien entre l'activité des noyaux de sortie des GB avec les paramètres du mouvement tels que la vitesse (DeLong, 1973; DeLong et Strick, 1974; Georgopoulos et al., 1983), l'amplitude (DeLong et Strick, 1974; Georgopoulos et al., 1983), la direction du mouvement (DeLong, 1971) et l'activation musculaire (Georgopoulos et al., 1983; Alexander et al., 1990). Ces observations électrophysiologiques ont donné naissance à différents modèles de circuiterie permettant d'expliquer de façon parcellaire le fonctionnement des GB. Au début des années 1990, un modèle de circuiterie des GB a été proposé, avec une voie directe facilitatrice du mouvement et une voie indirecte inhibitrice (Albin et al., 1989; DeLong, 1990). La voie directe est formée de la projection du striatum sur les deux voies de sortie des GB que sont le GPi et la SNr. La voie indirecte est quant à elle constituée du circuit reliant le striatum au GPe, puis du GPe au NST et enfin du NST aux GPi/SNr. Ces deux structures de sortie du système des ganglions de la base (GPi, SNr) projettent ensuite vers le cortex préfrontal à partir du thalamus (Figure 1.3). L'organisation des GB est telle qu'elle permet un système de balance entre les voies directe et indirecte afin d'obtenir un contrôle harmonieux du comportement (Albin et al., 1989). Selon ce modèle, la voie directe inhibe les GPi/SNr qui désinhibent eux-mêmes le thalamus. Cette voie permet donc de faciliter le mouvement. En revanche, la voie indirecte active les projections excitatrices du NST vers les neurones des GPi/SNr, permettant une inhibition du thalamus (Chevalier et Deniau, 1990). Cette voie permet donc d'inhiber le mouvement. Dans ce système de fonctionnement, la libération de dopamine par la voie nigro-striée, qui part de la SNc vers les récepteurs dopaminergiques (D1, D2) du striatum, module le fonctionnement des GB.

Par la suite, la voie hyperdirecte, qui permet une transmission rapide des activations corticales au sein du NST, a été intégrée et un nouveau modèle fonctionnel des GB a ainsi émergé ajoutant une nouvelle dimension temporelle au modèle existant (Gurney et al., 2001; Kumaravelu et al., 2016; Nambu et al., 2002; Nambu, 2004, 2005). D'après ce modèle proposé par Nambu, les trois voies (directe, indirecte et hyperdirecte) seraient activées de manière séquentielle. Une première activation de la voie hyperdirecte permettrait une inhibition globale du système, puis l'activation de la voie directe permettrait le déclenchement d'une séquence comportementale, et finalement l'activation de la voie indirecte permettrait de terminer cette séquence (Nambu et al., 2000, 2002).

Ces modèles ont été remis en question par les études montrant que les modifications d'activité au sein des GB n'étaient pas spécifiques d'un mouvement donné (Mink et Thach, 1991; Romo et al., 1992), mais que les différentes actions seraient représentées simultanément au sein du cortex, et inhibées de manière tonique par les GB (Albin et al., 1989; Redgrave et al., 1999; Humphries et al., 2006). Une activation de la voie directe permettrait de désinhiber un circuit correspondant à l'action la plus pertinente, alors que la voie indirecte maintient une inhibition des autres actions. Les GB agiraient donc comme un filtre, en facilitant la sélection et l'exécution d'un programme moteur donné. Néanmoins, la survenue tardive des actions au sein des GB en lien avec le début de mouvement était critiquable (Mink et Thach, 1991; Mink, 1996). Pour répondre à cette critique, Mink a proposé un modèle légèrement différent, basé sur le même principe de sélection de l'action mais postulant une implication des GB dans le contrôle du mouvement en cours, plutôt que dans son initiation (Mink, 1996). Le modèle proposé par Mink précise notamment que le rôle de filtre exercé par les GB serait basé sur le réseau de collatérales axonales existant au sein du striatum, et permettant une inhibition latérale entre les neurones d'un même noyau. Une des critiques majeures à ce modèle était l'absence d'inhibition entre neurones voisins du striatum ou du pallidum, rapportée dans plusieurs études réalisées chez le primate non-humain (Raz et al., 2001; Bar-Gad et al., 2003).

Bien que ces différents modèles de fonctionnement des GB ont évolué, ils ne prennent pas en compte la complexité de l'ensemble des circuits des GB en négligeant d'autres boucles régulatrices internes comme la voie pallido-striatale ou la connexion directe entre le GPe et le GPi. De plus, les modèles n'incluent pas d'autres noyaux, tels que le complexe centre médian-parafasciculaire du thalamus, le noyau pédonculopontin, le noyau cunéiforme, ou les colliculus supérieurs. Ces structures sont considérées par certains auteurs comme appartenant également au système des GB en raison de leurs interconnexions avec les GB (Percheron et Fillion, 1991; Parent et Parent, 2005; Mena-Segovia et al., 2004; Haber, 2014).

Malgré leurs limites, ces différents modèles d'organisation des GB permettent de mieux comprendre en quoi un dysfonctionnement des GB engendre des troubles fonctionnels et réciproquement.

### 1.3 Apport de la pathologie : la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est la conséquence d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc et de leurs terminaisons dans le striatum (voie nigro-striée) (Ehringer et Hornykiewicz, 1960; Bazelon et al., 1967; Hornykiewicz, 1966; Song et Haber, 2000). Si la perte des terminaisons dopaminergiques prédomine largement dans le striatum, elle est également observée dans d'autres régions du cerveau et dans tous les autres noyaux des GB mais de façon moindre (Lavoie et Parent, 1991; Parent et Lavoie, 1993; Haber et al., 1995). Cette déplétion des neurones dopaminergiques provoque un déséquilibre d'activité neuronale au sein des circuits des GB en faveur de la voie indirecte rendant ainsi plus difficile le mouvement. Ce déséquilibre induit également une hyperactivité du NST (Bergman et al., 1994), entraînant un « freinage » excessif et inapproprié. Cette hyperactivité du NST influence également les structures sorties des GB (GPi et SNr) et provoque une inhibition du thalamus et du cortex moteur. Ce résultat est néanmoins remis en question par certaines études ayant montré le contraire (Bezard et al., 2000), ce qui met en évidence la complexité du réel fonctionnement et dysfonctionnement des GB. (Figure 1.3). Cependant, il reste entièrement vrai que la lésion, l'inactivation ou la stimulation à

haute fréquence du NST permet de diminuer l'akinésie parkinsonienne en améliorant l'initiation et l'exécution du mouvement (Limousin et al., 1995).

Des théories plus récentes, basées sur des études chez des patients parkinsoniens stimulés au sein du NST, ont montré que le rôle du NST n'est pas uniquement de supprimer un programme moteur mais de choisir celui le plus adapté au contexte. Cette fonction s'étend au contrôle du comportement au sens large, notamment dans les situations conflictuelles où le NST favorise les actions dont l'issue paraît être la meilleure (Frank, 2006). Le rôle du NST serait donc de permettre la suppression d'actions automatiques non désirées et la facilitation d'un autre programme, surtout dans les situations de haut conflit (Mink, 1996; Frank, 2006).

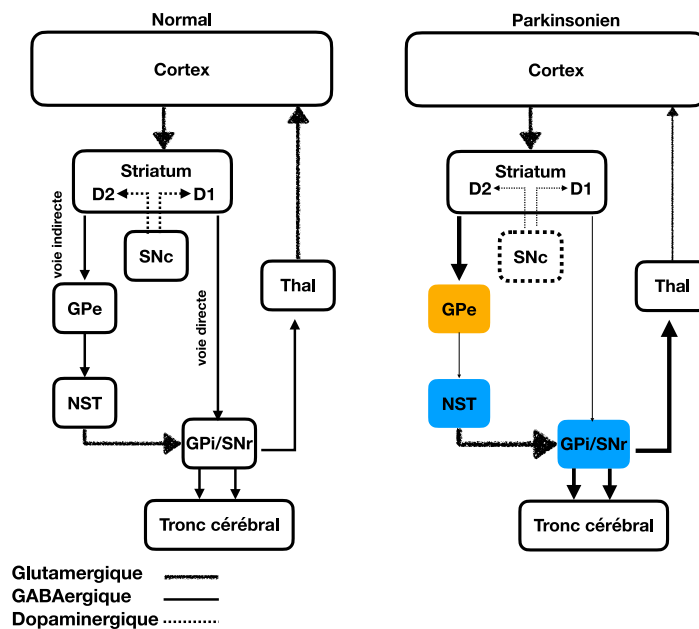


FIGURE 1.3 – Modèle du double circuit. Adapté de Albin et al. (1989).

La triade parkinsonienne est l'association de signes cliniques comportant tremblement de repos, akinésie et rigidité (Hughes et al., 1992). Le tremblement de repos est caractérisé par un tremblement lent de 4 à 6 Hz, résultant de mouvements oscillatoires des muscles agonistes et antagonistes. Si ce tremblement de repos est majoritaire, un tremblement d'action peut occasionnellement être observé au stade avancé de la maladie. L'akinésie est un symptôme complexe défini par une lenteur des mouvements (bradykinésie), un retard à l'initiation, une diminution de leur amplitude (hypokinésie) et une difficulté à réaliser des mouvements alternatifs. Ces deux

symptômes peuvent s'accompagner de nombreux symptômes secondaires comme l'hypophonie (perte de tonus de la voix), la micrographie (écriture petite et illisible) et l'inexpressivité du visage (Bartels et Leenders, 2009; Rodriguez-Oroz et al., 2009). La rigidité est marquée par un tonus musculaire anormal et une difficulté à effectuer des mouvements passifs ainsi qu'une résistance à l'extension (Bartels et Leenders, 2009). Cette triade constitue les symptômes moteurs initiaux de la maladie (Lang et Lozano, 1998). Les premiers signes apparaissent souvent de manière asymétrique. Cette triade va s'enrichir avec l'évolution de la maladie avec l'apparition de symptômes axiaux intégrant les anomalies posturales, les troubles de l'équilibre et de la marche, les troubles de la parole (dysarthrie, hypophonie) et de la déglutition. Ces symptômes sont malheureusement résistants aux traitements dopaminergiques et aussi neurochirurgicaux. Dans les phases tardives de la maladie, il existe une instabilité posturale majeure et des chutes responsables d'une mortalité importante. Il y a peu de troubles cognitifs au début de la maladie. Ils sont de deux types : le ralentissement cognitif sans démence, et la démence parkinsonienne dans des stades très avancés de la maladie (Aarsland et al., 1999; Klepac et al., 2008; Tröster, 2011). Ces troubles entraînent une atteinte des fonctions exécutives caractérisées par une diminution des capacités de supervision de l'action, de la vitesse de traitement de l'information, des troubles attentionnels, du traitement des informations visio-spatiales et de la mémoire. Les troubles psycho-comportementaux sont eux fréquents, avec apathie, dépression et anxiété parfois révélateurs de la maladie. Les médicaments substitutifs peuvent provoquer un trouble du contrôle des impulsions. Psychose et hallucinations sont l'apanage de la démence et signe l'atteinte corticale diffuse.

Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement curatif, mais des traitements symptomatiques afin de réduire les symptômes moteurs de la MP. Ces symptômes étant dopa-sensibles, ce qui constitue d'ailleurs un élément essentiel du diagnostic, la lévodopa (L-Dopa) ou les agonistes dopaminergiques sont le traitement médicamenteux de première intention (Muzerengi et Clarke, 2015). La lévodopa, précurseur de la dopamine, est capable de passer la barrière hémato-encéphalique. Néanmoins, des effets secondaires sévères touchant 40 à 50% des patients peuvent être observés après 10 ans de traitement (Ahlskog et Muenter, 2001). Deux types de complications



motrices peuvent être observés :

- Des fluctuations motrices, qui se caractérisent par l’alternance de phases de bonne mobilité et de périodes de blocage ;
- Des dyskinésies ou mouvements anormaux involontaires, d’intensité et de forme variables, qui surviennent après la prise de la lévodopa soit en milieu de dose soit en fin de dose (Lewitt, 2008).

Le traitement dopaminergique peut également induire des effets secondaires comportementaux, les plus fréquents étant l’agressivité, l’impulsivité, des troubles du contrôle des impulsions (ex. : une addiction à la lévodopa, l’hypomanie ou l’addiction au jeu, à la nourriture, ou au sexe).

D’autres approches thérapeutiques sont utilisées, en complément (ou non) du traitement pharmacologique, telles que la stimulation cérébrale profonde (SCP) ou en recherche la thérapie cellulaire et génique (Palfi et al., 2014).

#### 1.4 Stimulation cérébrale profonde

La stimulation cérébrale profonde (SCP) s’est développée dans les années 1980 pour traiter des patients trembleurs puis ceux atteints de la maladie de Parkinson (Benabid et al., 1994). Depuis, la SCP s’est imposée comme un traitement de choix de la maladie de Parkinson sévère, dopa-sensible avec complications du traitement médicamenteux. La SCP est réversible, adaptable et de faible morbidité.

La délivrance d’un courant électrique à une certaine fréquence au sein d’une structure ciblée, va moduler l’activité cérébrale à partir de la conductance des faisceaux de fibres qui relient le volume de tissu activé (VTA) aux autres régions cérébrales (Figure 1.4). Les faibles fréquences induisent une excitation du réseau neuronal tandis que les hautes fréquences (au-delà de 100Hz) l’inhibent (Vitek, 2002). Les paramètres de stimulation (fréquence, tension électrique et durée d’impulsion) sont modulables pour obtenir le meilleur effet thérapeutique, et différent selon la région stimulée. De nombreuses hypothèses ont été proposées pour tenter d’expliquer le fonctionnement de la SCP, sans explication claire jusqu’à ce jour (Lozano et al., 2019).

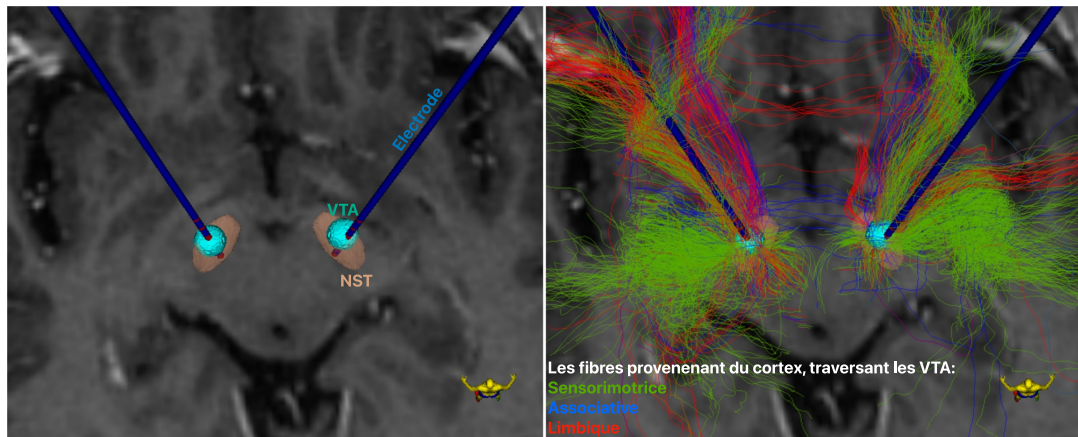


FIGURE 1.4 – À gauche, illustration du NST (en beige) représentant la structure ciblée, les électrodes implantées (en bleu), et le volume de tissu activé (en cyan) chez un patient parkinsonien. À droite, visualisation de la voie cortico-subthalamique avec les faisceaux de fibres provenant des régions corticales sensori-motrices (en vert), associatives (en bleu), et limbiques (en rouge) qui traversent le volume de tissu activé (VTA).

La SCP à haute fréquence du NST est le traitement de choix pour corriger les symptômes parkinsoniens ayant une bonne sensibilité à la Lévodopa (Pollak et al., 1993; Limousin et al., 1995; Krack et al., 1997a,b; Pollak et al., 1993, 1996; Welter et al., 2002, 2014). Elle est proposée lorsque la prise en charge thérapeutique médicamenteuse n'est plus optimale et qu'elle induit des fluctuations motrices et des dyskinésies invalidantes (Limousin et al., 1995). Les critères d'éligibilité des patients pour la SCP sont définis par la sévérité de la maladie (le score de Hoehn & Yahr > 3 en phase OFF-DOPA), le degré d'autonomie du patient (l'échelle de Schwab & England < 70% en phase OFF-DOPA), et l'efficacité de la Lévodopa pour l'amélioration des symptômes moteurs (plus de 50% d'amélioration lors du test à la Lévodopa) (Welter et al., 2002).

L'amélioration motrice obtenue par la SCP du NST est de l'ordre de plus de 50% et permet de réduire de moitié les doses moyennes quotidiennes du traitement dopaminergique. Cette diminution du traitement médicamenteux réduit de façon majeure tous les types de dyskinésies ainsi que les fluctuations (Krack et al., 1998; Russmann et al., 2004). Un effet de l'âge sur l'efficacité de la SCP a été rapporté, les patients plus jeunes (moins de 65 ans) présentant une meilleure amélioration de leurs symptômes, avec un retentissement sur la qualité de vie et sur l'humeur (Gerdelat-Mas et al., 2007; Russmann et al., 2004; Welter et al., 2002). La SCP du

NST n'influence pas les fonctions cognitives si celles-ci n'étaient pas altérées avant l'intervention (Wood et al., 2002). La SCP du NST provoque parfois (un tiers des patients) une aggravation de troubles axiaux dopa-résistants comme l'instabilité posturale et/ou le *freezing*, sans que l'on en comprenne la raison.

Malgré les excellents résultats de la SCP du NST chez les patients parkinsoniens, certains effets secondaires ont été rapportés, permettant de mieux comprendre les différentes fonctions des cibles chirurgicales choisies. Ainsi, le ciblage de la partie antéro-médiane du NST chez les patients parkinsoniens peut induire des troubles psychiatriques (trouble de l'humeur, insatisfaction, anxiété, dépression et agressivité) (Krack et al., 2001; Bejjani et al., 2002; Herzog et al., 2003; Funkiewiez et al., 2004; Czernecki et al., 2005; Welter et al., 2002), mais aussi améliorer leurs troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (Mallet et al., 2002; Fontaine et al., 2004). Cette partie antéro-médiane du NST est à présent considérée comme une cible thérapeutique pour le traitement des patients atteints de TOC (Mallet et al., 2008). De plus, la partie antéro-médiane du NST étant continue avec la région médiane subthalamique (RMS), cette dernière contient le triangle de Sano qui a été utilisé dans le passé et toujours actuellement ponctuellement comme cible de la SCP pour traiter l'agressivité pathologique (Sano et al., 1970; Franzini et al., 2013; Torres et al., 2021), ou les algies vasculaires de la face intenses et résistantes (Franzini et al., 2013; Akram et al., 2018).

En SCP, outil focal de modulation cortico-sous-cortical, il est donc facile de faire le lien entre l'anatomie fonctionnelle et les cibles chirurgicales permettant de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau normal et pathologique.

## 2 Anatomie fonctionnelle du cortex et des ganglions de la base

La parcellisation totale du cerveau humain constitue l'un des plus grands enjeux de la neuroscience. Une parcellisation peut être anatomique (morphologique, cytoarchitecturale) ou fonctionnelle, et le lien entre ces deux modalités dépasse l'étendue de nos connaissances actuelles. Ce chapitre détaillera les fonctions des aires corticales ainsi que les différents avantages d'utiliser un atlas basé sur la cytoarchitecture du cortex afin d'étudier la connectivité cortico-sous-corticale avec l'IRM de diffusion (IRMd).

### 2.1 Organisation générale du cortex

Le cortex cérébral humain est une fine couche de substance grise de deux à quatre millimètres d'épaisseur, recouvrant les hémisphères cérébraux. Il est formé de nombreux plis, appelés *gyri*, de cavités entre les *gyri* appelés sillons, et de cavités plus profondes désignées en tant que scissures. Une parcellisation morphologique peut être obtenue par délimitation de ces scissures en quatre lobes externes : frontal, pariétal, temporal, occipital, et en un système limbique. Ces différents lobes sont présentés sur la figure ci-dessous (Figure 2.1).

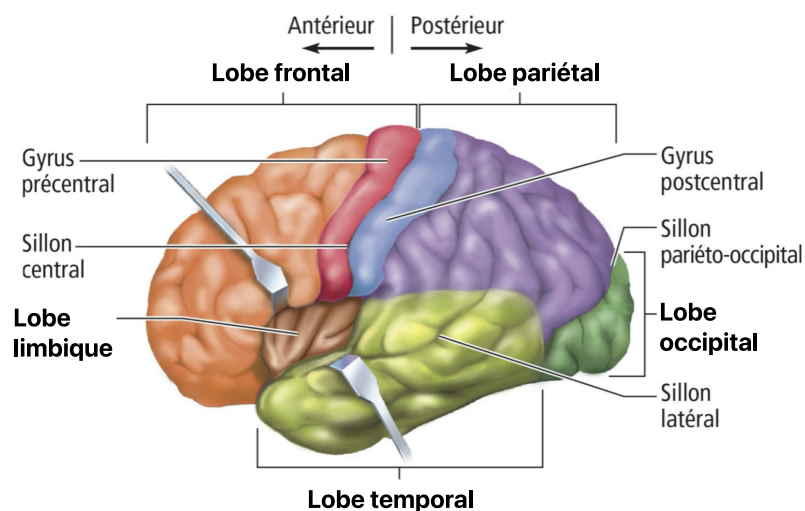


FIGURE 2.1 – Les lobes du cortex, figure adaptée de [Mader et Windelspecht \(2019\)](#).

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, le neurologue allemand Korbinian Brodmann (Brodmann, 1909) a été l'un des pionniers de la cartographie du cortex humain. À partir de coupes histologiques cérébrales colorées par la méthode de Nissl, il a subdivisé le cortex en plus petites régions selon le nombre de couches de neurones. Le néocortex ou iso-cortex constitue 90% du cortex et est organisé en six couches laminaires numérotées de I à VI à partir de la surface externe (Figure 2.2) :

- I : Couche moléculaire (*lamina zonalis*);
- II : Couche granulaire extérieure (*lamina granularis externa*);
- III : Couche pyramidale (*lamina pyramidalis*);
- IV : Couche granulaire intérieure (*lamina granularis interna*);
- V : Couche des cellules ganglionnaires (*lamina ganglionaris*);
- VI : Couche des cellules épineuses (*lamina multiformis*).

L'archicortex est quant à lui constitué de trois couches cellulaires (ex. : région hippocampique, olfactive) et le paléocortex de 4 à 6 couches (ex. : cortex entorhinal) (Amunts et Zilles, 2015).

Brodmann a segmenté le cortex en 52 aires corticales portant son nom (Brodmann, 1909) en fonction de la cytoarchitecture (taille, forme, densité cellulaire, nombre, épaisseur des couches corticales, etc). La délimitation des différentes aires corticales ainsi définies par Brodmann a ensuite été confirmée par myéloarchitectonie, réalisée par Cécile et Oskar Vogt en collaboration avec Brodmann (Vogt et Vogt, 1919) (Figure 2.2).

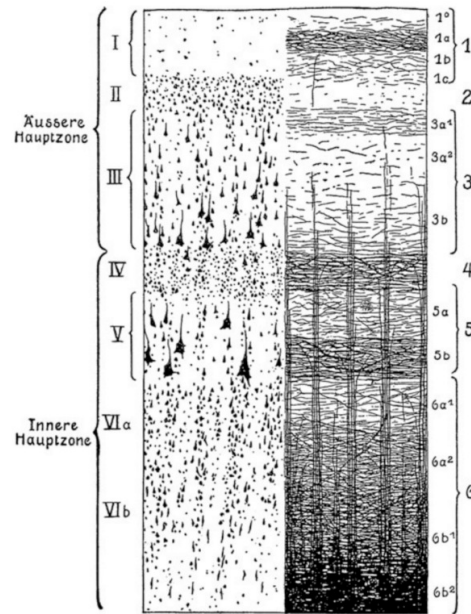


FIGURE 2.2 – Cytoarchitecture (chiffres romains) et myélo-architecture (chiffres arabes) des six couches corticales de l'isocortex (Vogt et Vogt, 1919).

L'idée de corréler des régions cérébrales ayant une certaine topographie à des fonctions spécifiques a été proposée en 1796 par Gall. L'hypothèse d'une parcellisation corticale basée sur une approche fonctionnelle, consistant à définir les structures cérébrales selon les fonctions qui leur sont associées, a alors été émise. Le concept que les fonctions spécifiques pourraient être localisées au niveau cortical a été développé par les neurologues Paul Broca puis Carl Wernicke lorsqu'ils ont découvert que des lésions localisées dans des aires corticales bien définies du cerveau de patients se caractérisent par un problème de production de mots et du sens donné. Ils ont ainsi pu délimiter les régions concernées dans le lobe temporal (Wernicke) et frontal (Broca) de l'hémisphère gauche, lésions qui correspondent aux aires de Brodmann (BA) 44 et 45.

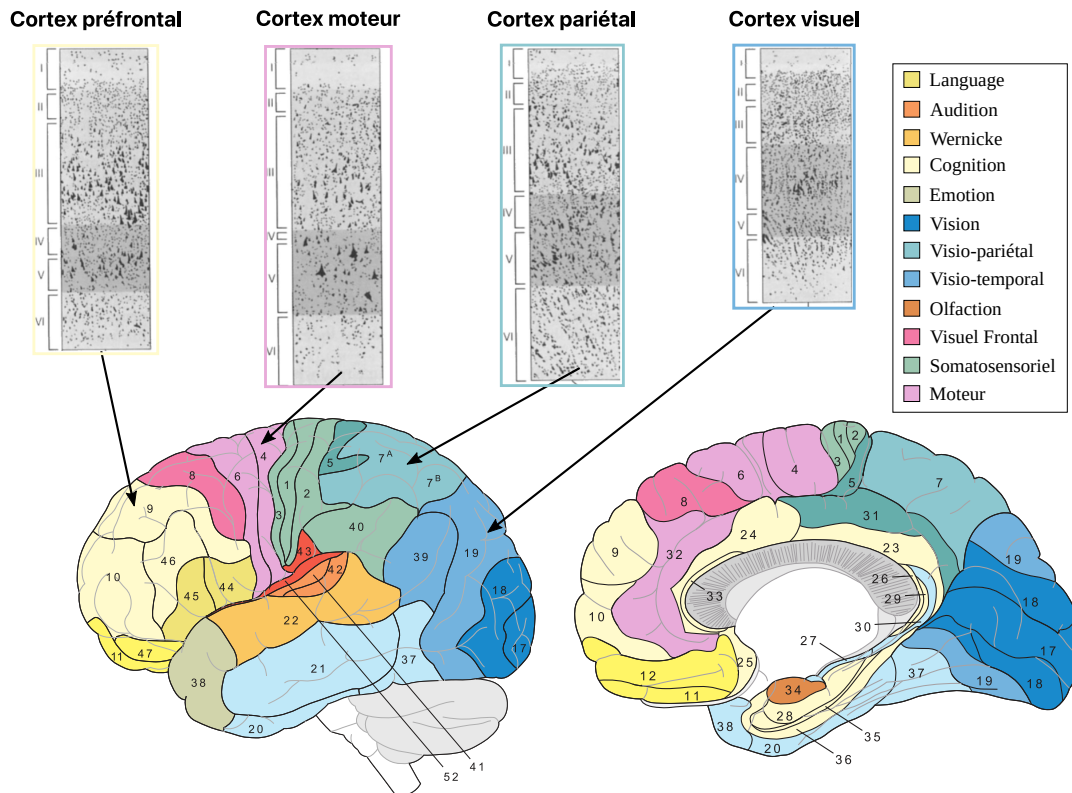


FIGURE 2.3 – Les aires de Brodmann et leurs fonctions correspondantes.  
Figure adaptée de Dubin (2008).

De nombreuses observations cliniques ont par la suite mis en évidence une diversité des fonctions pouvant être attribuées aux aires cérébrales (ex. : motrice, cognitive, production de la parole, visuelle, etc) (Figure 2.3). Ainsi, en 1870, Gustav Fritsch et Edvard Hitzig ont produit des mouvements anormaux chez le chien, après la stimulation électrique de différentes régions corticales, mettant ainsi en évidence leur fonction motrice (Fritsch et Hitzig, 1870). Chez l'Homme, les stimulations corticales réalisées à l'occasion d'interventions chirurgicales chez des patients épileptiques ont permis de localiser le cortex moteur de façon très précise, avec une subdivision correspondant à des fonctions spécifiques. Ainsi une subdivision fonctionnelle des cortex moteur et somato-sensoriel sous forme d'homonculus a été réalisée par Wilder Penfield à des fins chirurgicales (Penfield et Boldrey, 1937). Sur cette cartographie, chaque partie du cortex moteur primaire (BA 4) correspond à une partie du corps. La surface du cortex n'est pas proportionnelle à la taille de la partie du corps à laquelle elle est allouée mais à la complexité des mouvements à effectuer. Ainsi la surface occupée par la main est disproportionnée en comparaison de celle occupée par les

jambes. L'homonculus somato-sensoriel et l'homoconculus moteur sont illustrés ci-dessous (Figure 2.4).

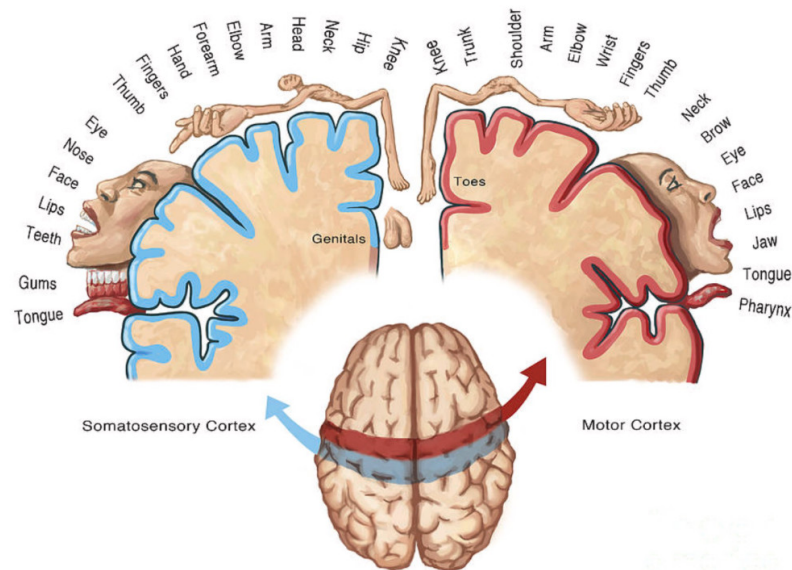


FIGURE 2.4 – Homonculus sensoriel et moteur de Penfield (Penfield et Boldrey, 1937), où chaque partie du cortex correspond à une partie du corps.

Des études récentes en imagerie par IRM anatomique (T1w, T2w) et IRM fonctionnelle ont permis d'améliorer cette approche (Prudente et al., 2015). Une parcellisation corticale a ainsi été réalisée chez 210 sujets jeunes et sains participant au *Human Connectome Project* (HCP) afin de créer des parcellisations assez fines en prenant en compte les variabilités inter-sujets.

Malgré la variabilité interindividuelle, l'atlas de Brodmann est utilisé depuis plus d'un siècle (Annese, 2009; Zilles et Amunts, 2010; Geyer et al., 2011; Šimić et Hof, 2015). La localisation des différentes informations fonctionnelles par rapport à cet atlas anatomique a permis d'établir une organisation générale anatomo-fonctionnelle du cortex. Les aires sensori-motrices comprennent le cortex moteur primaire (BA 4), l'aire prémotrice et motrice supplémentaire (SMA) (BA 6), le cortex somesthésique (BA 1-2-3), et l'aire oculomotrice (BA 8). Les aires associatives comprennent le cortex préfrontal dorso-latéral (BA 9), orbitofrontal latéral (BA 10), ainsi que les cortex temporal, pariétal et occipital. Les aires limbiques comprennent les cortex orbitofrontal médian (BA 11), cingulaire antérieur (BA 24), subcallosal (BA 25), périrhinal (BA 26), entorhinal (BA 34) et insulaire (BA 48). Cependant, comme nous l'avons mentionné,



la cyto/myélo-architecture ne permet pas de clairement délimiter toutes les aires de Brodmann. De plus, une aire fonctionnelle ne correspond pas nécessairement à une aire de Brodmann, et inversement. Ainsi il existe des aires ayant un rôle d'interface entre plusieurs fonctions : interface sensori-motrice-associative : BA 7 ; interface sensori-motrice-limbique : BA 24 ; interface associative-limbique : BA 11, 28, 29, 38.

## 2.2 Territoires anatomo-fonctionnels des ganglions de la base

### Voie cortico-striatale

Le striatum reçoit de nombreuses afférences, principalement en provenance du cortex, du thalamus et des neurones dopaminergiques du mésencéphale. Il représente l'une des deux principales voies d'entrée de l'information corticale vers les GB. Différentes études de traçage axonal chez l'animal ont démontré que les projections cortico-striatales, qui proviennent de la quasi-totalité du cortex, étaient organisées de manière topographique, divisant le striatum en trois territoires anatomo-fonctionnels : sensori-moteur, associatif et limbique (Parent, 1990).

Les cortex moteurs (BA 4 et BA 6) et somatosensoriel se projettent sur la partie dorso-latérale du noyau caudé, mais surtout sur l'essentiel du putamen en respectant une somatotopie, confirmée par les études électrophysiologiques chez le primate (Takada et al., 1998). Ainsi, la région corticale représentant la jambe se projette sur la région dorso-latérale du putamen, celle qui représente la face se projette sur la région médio-ventrale, et la région représentant le bras se projette sur la région intermédiaire (Künzle, 1975; Flaherty et Graybiel, 1993) (Figure 2.5.C).

Les projections provenant des aires corticales associatives projettent sur la majeure partie du noyau caudé, et sur le putamen antérieur. Les études électrophysiologiques ont confirmé le rôle cognitif de ce territoire associatif en montrant la modulation de l'activité des neurones du noyau caudé par les stimuli environnementaux, ces neurones agissant comme un relais d'information, fournissant une préparation ou une initiation de réponses comportementales (Rolls, 1994).

Le territoire striatal limbique comprend les parties ventrales du noyau caudé et du putamen, et le core du striatum (Haber, 2003). Il est innervé par les cortex

cingulaire antérieur dorsal (dACC; BA 24 et 32), orbito-frontal (OFC; BA 11), pré-frontal ventro-médian (vmPFC; BA 25), entorhinal (BA 34), insulaire (BA 48), et para-hippocampal (BA 36) (Fudge et Haber, 2002; Choi et al., 2017) (Figure 2.5.A). Les terminaisons corticales limbiques n'occupent pas des territoires complètement séparés, mais convergent au niveau ventral. Elles forment un continuum vers la partie plus médiane au noyau accumbens, dite coquille (*shell*), structure en totale continuité avec le système limbique. D'autres structures limbiques telles que l'amygdale et l'hippocampe projettent également sur la partie ventrale du striatum. Les études électrophysiologiques ont montré l'implication du striatum ventral pour la réponse aux stimuli de récompense (Rolls, 1994; Schultz et al., 1997; Schultz, 2000; Matsu-moto et Hikosaka, 2009).

La subdivision du striatum en territoires anatomo-fonctionnels a été retrouvée chez l'Homme à partir de l'IRM fonctionnelle (Haber et Knutson, 2010; Choi et al., 2012) et de diffusion (Draganski et al., 2008; Lehericy et al., 2004), mais également *post mortem* par immunohistochimie de la calbindine D28-K, avec un marquage faible pour le territoire sensori-moteur, intermédiaire pour le territoire associatif et fort pour le territoire limbique (excepté le *shell*) (Karachi et al., 2002) (Figure 2.5.B).

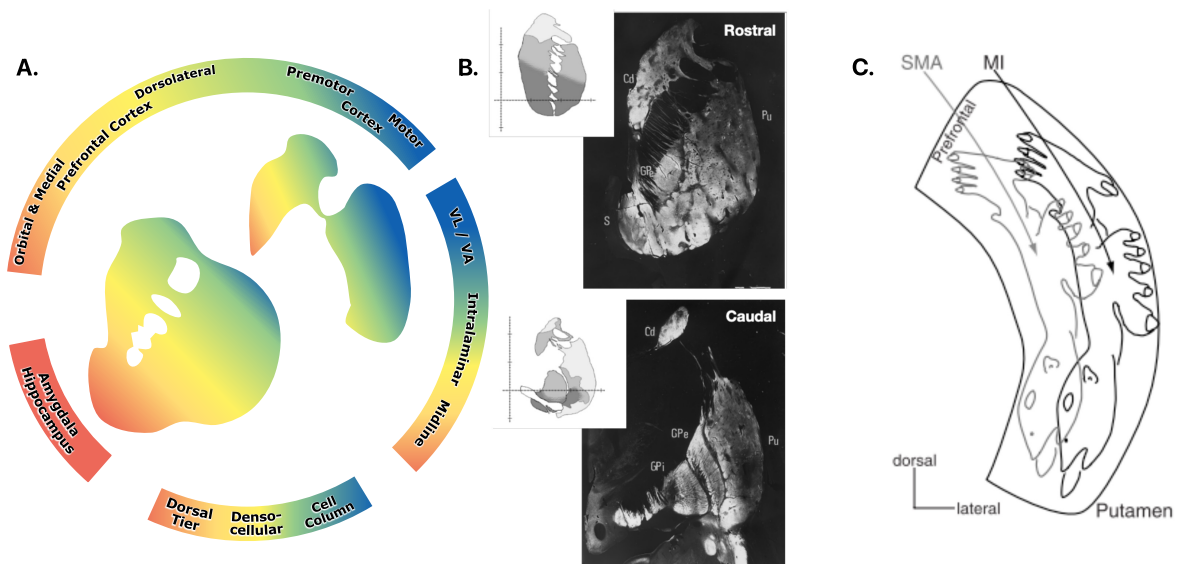


FIGURE 2.5 – A) Territoires anatomo-fonctionnels du striatum mis en évidence par traçage axonal chez le singe (Haber, 2003); B) et par immunoréactivité à la calbindine chez l'Homme (Karachi et al., 2002). C) Somatotopie schématisée au sein du putamen (Nambu, 2011)

Ces territoires fonctionnels ne sont pas ségrégués mais forment plutôt un continuum fonctionnel, avec un chevauchement entre les différents territoires. Ce chevauchement permet une interface entre diverses fonctions afin d'accomplir des tâches complexes telles que l'apprentissage, la formation d'automatismes, la planification, l'initiation et l'exécution de tâches motrices (Haber, 2016).

### **Voies striato-pallidale et striato-nigrale**

Les territoires anatomo-fonctionnels du complexe pallidal (Globus pallidus externe, GPe, et interne, GPi) sont définis à partir des afférences striatales, grâce au traçage axonal chez le singe (Parent et al., 1984; Smith et Parent, 1986; Haber et al., 1990; François et al., 1994a). Les projections striato-pallidales sont organisées avec une topographie générale dorso-ventrale et médio-latérale (Staines et al., 1981; Beckstead, 1983; Haber et al., 1985; Shu et Peterson, 1988; Kuo et Chang, 1992; Groenewegen et al., 1993; Spooren et al., 1996). Plus particulièrement, les projections provenant du territoire sensori-moteur du striatum occupent essentiellement la partie postéro-latérale du complexe pallidal, avec une somatotopie similaire à celle observée dans le putamen (Nambu et al., 2002). Les territoires associatifs du striatum projettent essentiellement sur la partie dorso-médiane du complexe pallidal, et les afférences limbiques sur le pallidum ventral qui est représenté par la partie sous-commissurale du GPe et la région antéro-médiane du GPi (François et al., 1994a).

Ces différents territoires anatomo-fonctionnels se recouvrent partiellement et ne sont donc pas totalement ségrégués (Selemon et Goldman-Rakic, 1990; François et al., 1994a). De plus, la distribution et la taille des arborisations dendritiques des neurones pallidales leur permet de recevoir des afférences provenant de plusieurs territoires fonctionnels du striatum (Yelnik et al., 1984; Parent et Hazrati, 1995). Il existe ainsi une rupture géométrique importante entre le striatum et le pallidum, impliquant une convergence très forte en terme géométrique mais aussi numérique (un neurone pallidal pour cent neurones striataux), et volumique (le volume du striatum est vingt fois plus grand que celui du pallidum). Dans ce contexte, il est intéressant de noter que la SCP du GPi antérieur chez des patients atteints du syndrome de Gilles de la Tourette permet de réduire les divers symptômes, qu'ils soient moteurs (ex. : les tics) ou associativo-limbiques (ex. : hyperactivité, déficit d'attention, TOC,

impulsivité, crise de rage) (Houeto et al., 2005; Welter et al., 2008).

Selon leurs contenus neurochimiques, le GPe et le GPi peuvent être subdivisés selon l'intensité du marquage immunohistochimique de la calbindine, la partie sensori-motrice du pallidum étant exempte de marquage et la partie limbique fortement marquée (Côté et al., 1995; François et al., 1994a; Karachi et al., 2002; Heilbronner et al., 2018) (Figure 2.6).

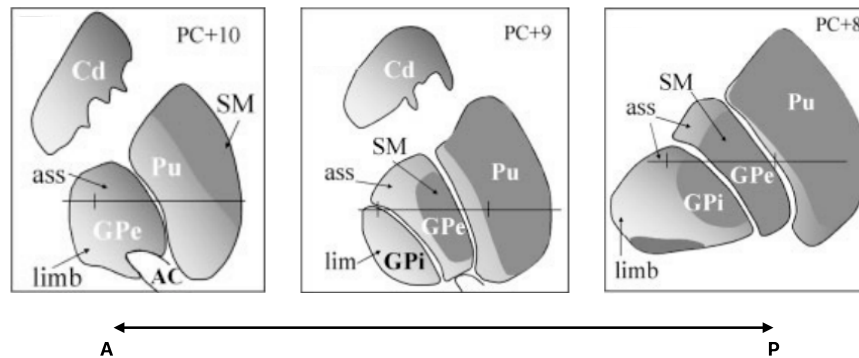


FIGURE 2.6 – Territoires anatomo-fonctionnels du striatum, du pallidum externe (GPe) et interne (GPi) marqués par immunohistochimie de la calbindine chez l'Homme (Karachi et al., 2005).

La subdivision anatomo-fonctionnelle de la substance noire *pars reticulata* (SNr) est définie par les projections striato-nigrales, la SNr ayant des caractéristiques hodo-logiques et cellulaires similaires à celle du GPi (François et al., 1987). La SNr reçoit essentiellement des projections provenant des territoires associatifs du striatum, celles provenant du territoire sensori-moteur étant restreintes à la partie médio-latérale de la SNr et se superposant au territoire associatif (François et al., 1994b; Hedreen et De-long, 1991). Les projections du territoire limbique se situent dans la partie médiane de la SNr, mais aussi sur toute l'étendue de la substance noire *pars compacta* (SNc) (Haber et al., 1990).

Les deux voies de sortie des ganglions de la base (GPi et SNr) se projettent sur le thalamus avec préservation de l'organisation tripartite des territoires anatomo-fonctionnels au sein de la masse latérale et du complexe centre médian-parafasciculaire du thalamus.

## Voie pallido-subthalamique

Le noyau subthalamique reçoit des afférences en provenance du GPe. Les études de traçage axonal chez le singe ont montré une organisation topographique de la voie pallido-subthalamique (Haber et al., 1993; Shink et al., 1996; François et al., 2004; Karachi et al., 2005), avec mise en évidence d'une organisation tripartite dans le NST, le territoire sensori-moteur étant localisé dans la partie postéro-latérale du NST, le territoire associatif médialement et ventralement à ce dernier (donc dans la partie centrale du NST), et le territoire limbique dans la partie médio-ventrale. Comme dans le striatum et le pallidum, il existe un recouvrement partiel entre ces territoires anatomo-fonctionnels (Karachi et al., 2005) (Figure 2.7). Le marquage immunohisto-chimique de la calbindine ne permet pas de délimiter les territoires fonctionnels du NST.

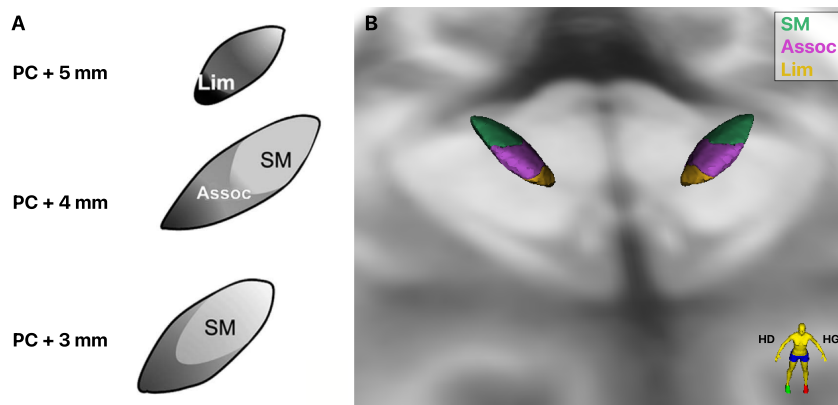


FIGURE 2.7 – Subdivision du NST selon les projections pallidales chez l'Homme. A. Représentation des territoires sensori-moteur, associatif et limbique d'après Karachi et al. (2005). Figure adaptée de Karachi et al. (2009). B. Territoires anatomo-fonctionnels du NST représentés dans l'atlas YEB (Yelnik et al., 2007; Bardinet et al., 2009), sur une coupe axiale.

## 2.3 Voie hyperdirecte et région subthalamique

Comme le striatum, le noyau subthalamique (NST) est une structure d'entrée des afférences corticales. Par cette voie monosynaptique, dite voie hyperdirecte (Nambu et al., 1996, 1997), le NST est capable de moduler rapidement le fonctionnement du système des GB (Maurice et al., 1998).

De nombreuses données expérimentales chez le singe montrent que le NST reçoit des projections en provenance essentiellement des aires corticales motrices (Künzle, 1975, 1978; Monakow et al., 1978; Jürgens, 1984; Nambu et al., 1996, 1997; Takada

et al., 2001; Haynes et Haber, 2013). Ainsi les projections provenant du cortex moteur primaire BA 4 se terminent sur la partie dorso-latérale du NST (Monakow et al., 1978; Nambu et al., 1996), avec une organisation somatotopique, la face étant représentée latéralement et la jambe plus médialement (Nambu et al., 1996; Nambu, 2011) (Figure 2.8). Le NST reçoit également des projections en provenance de la SMA, qui présentent une somatotopie inversée par rapport à celle de l'aire motrice primaire (Figure 2.8). Les projections en provenance de la *supplementary motor area* (SMA), de l'aire prémotrice (aire 6), de la pré-SMA et du cortex cingulaire moteur se localisent également au sein de larges régions dorsales de la structure et légèrement ventralement aux projections du cortex moteur primaire (Monakow et al., 1978; Künzle, 1978; Nambu et al., 1997; Inase et al., 1999; Takada et al., 2001). Les aires oculomotrice et oculomotrice supplémentaire BA 8 innervent quant à elles les parties ventrales du NST (Künzle et Akert, 1977; Künzle, 1978; Monakow et al., 1978; Huerta et al., 1986; Stanton et al., 1988).

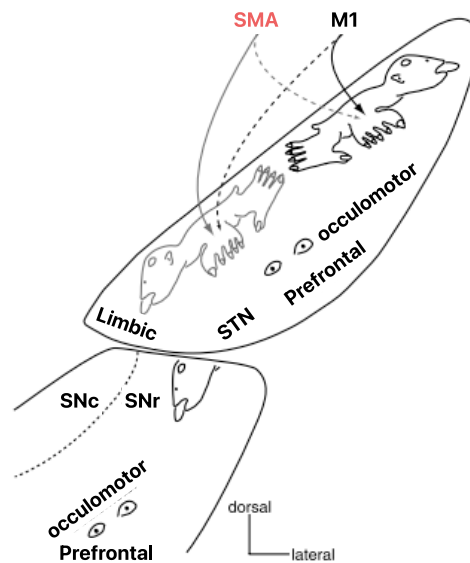


FIGURE 2.8 – Somatotopie du NST chez le singe. D'après Nambu (2011).

Par contre, très peu d'études expérimentales chez le singe rapportent l'existence de projections en provenance des aires corticales limbiques et associatives sur le NST. Selon les études anciennes de traçage axonal, seules l'aire limbique BA 14 et les aires associatives BA 46 et 9 projettent sur le NST (Monakow et al., 1978; Künzle, 1978). Une étude plus récente a également confirmé l'existence de projections corticales motrices et non-motrices dans la voie hyperdirecte (Haynes et Haber, 2013). Selon cette

étude, les aires corticales motrices BA 4 et BA 6 se superposent sur la partie postéro-latérale du NST, les aires associatives (cortex préfrontal dorso-latéral BA 9 et BA 56) se terminent sur la partie centrale, et les aires limbiques (cortex cingulaire antérieur BA 24, 32, orbito-frontal BA 11 et préfrontal ventro-médian BA 25) se terminent sur le pôle antéro-médian et s'étendent médialement au NST (Figure 2.9).

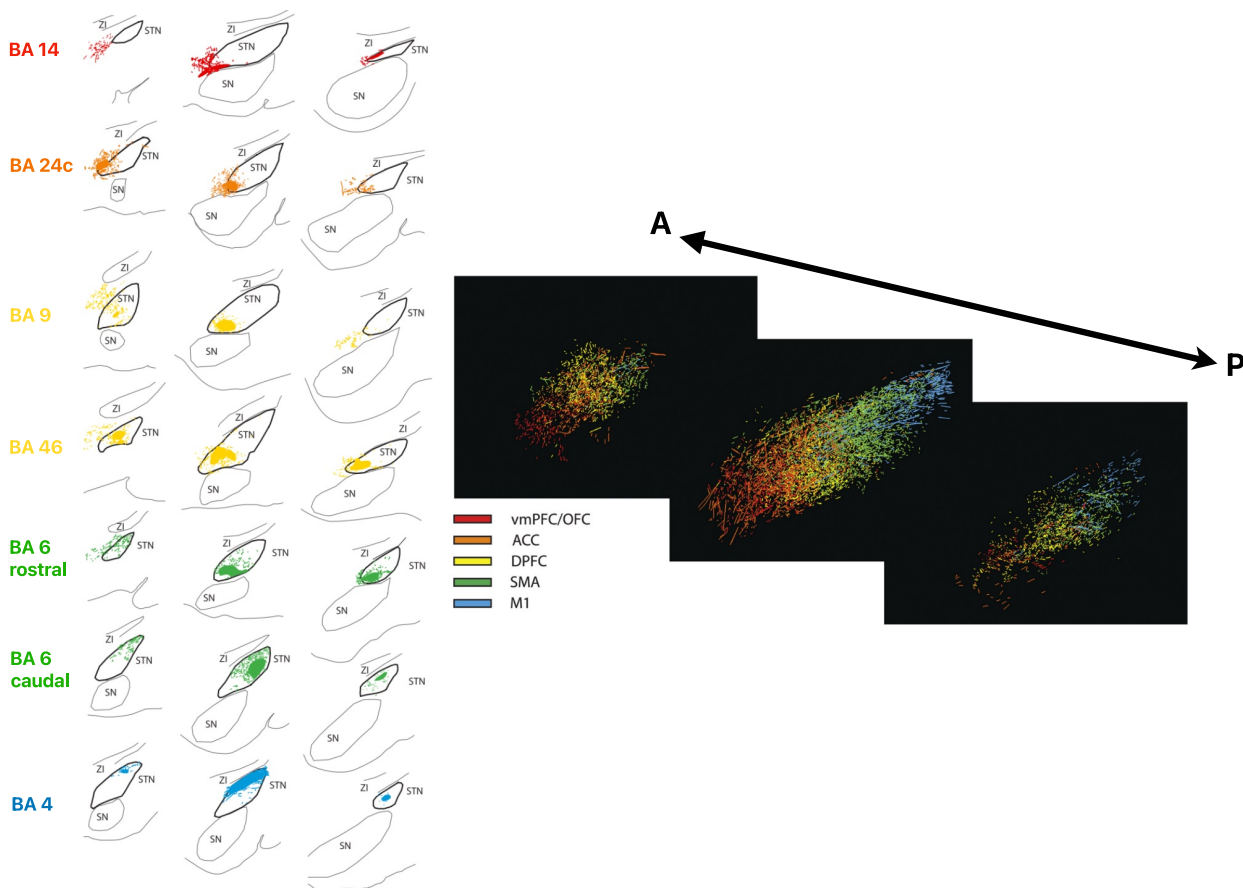


FIGURE 2.9 – Projections corticales vers la région subthalamique chez le singe. Les projections sensori-motrices (bleu et vert) sont localisées latéralement dans le NST, les projections associatives (jaune) dans la partie centrale, et les projections limbiques (orange et rouge) dans le pôle antéro-médian du NST et dépassent ses limites médianes. D'après Haynes et Haber (2013).

Chez l'Homme, les résultats cliniques obtenus par la SCP ont également confirmé l'existence d'un gradient anatomo-fonctionnel au sein du NST : la SCP de sa partie postéro-latérale a un effet thérapeutique chez les patients parkinsoniens (Benabid et al., 2000) tandis que celle de la partie antéro-médiane induit des symptômes psychiatriques (Kim et al., 2012; Welter et al., 2014; Bejjani et al., 2002). De plus, la SCP de cette partie antéro-médiane améliore les symptômes des patients atteints de troubles obsessionnels compulsifs (Mallet et al., 2008). Les études de tractographie ont confirmé

la connectivité sensori-motrice dans la voie cortico-subthalamique (Lambert et al., 2012; Ewert et al., 2018; Petersen et al., 2016; Avecillas-Chasin et al., 2016). On peut donc conclure que les territoires non-moteurs n'ont pas été montrés d'une façon concluante chez le primate, en raison du manque de différenciation des voies cortico-subthalamique et pallido-subthalamique ainsi que des difficultés de délimitations des territoires associatif et limbique chez l'Homme (Lambert et al., 2012; Ewert et al., 2018), non seulement au sein du NST, mais aussi dans la région médiane subthalamique qui lui est continue.

La région médiane du NST (RMS), également appelée région para-subthalamique (Goto et Swanson, 2004), s'étend du NST jusqu'à la ligne médiane et le troisième ventricule (Figure 2.10).

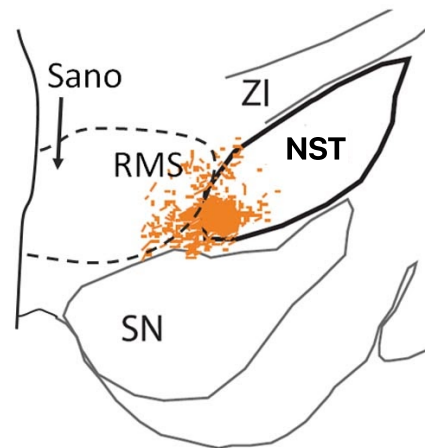


FIGURE 2.10 – Projections corticales limbiques provenant du cortex cingulaire antérieur (en orange) se terminant sur le pôle médian du NST et s'étendant médialement dans la RMS. Le triangle de Sano se localise dans la région la plus médiane de la RMS. ZI, *zona incerta*. Adapté de Haynes et Haber (2013).

La RMS est traversée par les faisceaux pallido-thalamique, nigro-thalamique et mamillo-thalamique (Neudorfer et Maarouf, 2018). Sa partie la plus médiane contient le triangle de Sano (Sano, 1962), cible chirurgicale utilisée pour réduire les comportements violents et agressifs de patients psychiatriques (Sano, 1966; Franzini et al., 2013; Akram et al., 2017) (Figure 2.11).



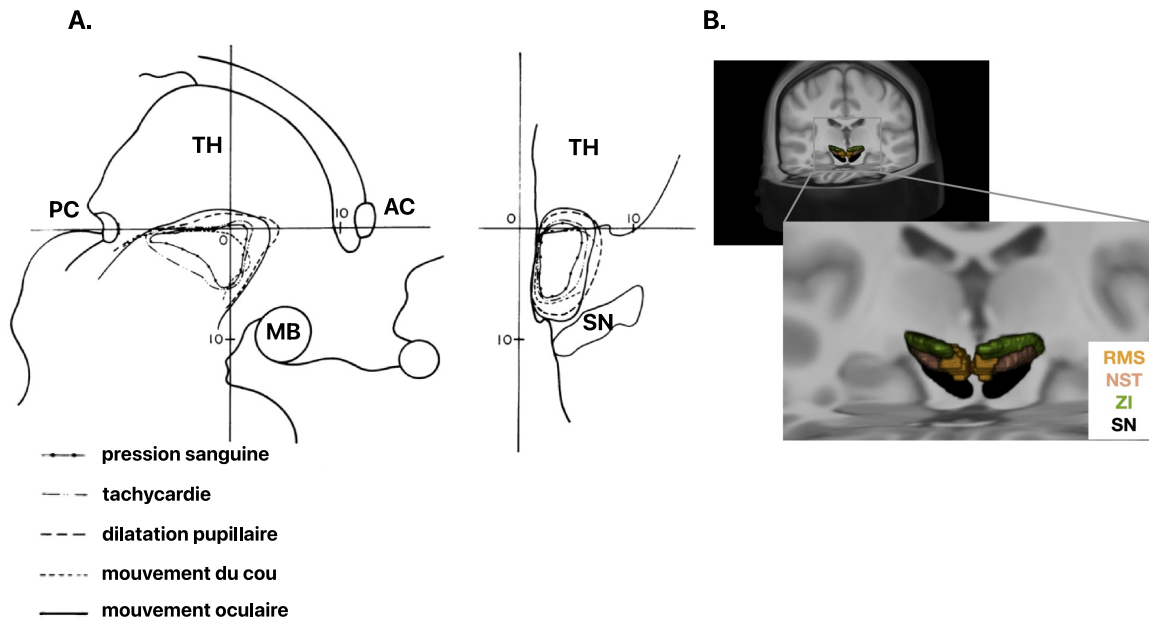


FIGURE 2.11 – A. Vues sagittale et coronale du triangle de Sano chez l’Homme (Sano, 1962). Les courbes montrent les fonctions végétatives associées à la stimulation de cette zone chez l’Homme. B. Vue 3D coronale oblique du NST (beige), de la RMS (orange) et des structures adjacentes : zona incerta (vert) et substance noire (noir).

### 3 Méthodes de connectivité des faisceaux de fibres de matière blanche

L'IRM conventionnelle est devenue une modalité de choix en permettant un très bon contraste des tissus et une analyse morphologique de qualité. Néanmoins, les moyens d'imagerie conventionnelle *in vivo* chez l'Homme ne permettent pas de définir les régions anatomiques ciblées par la SCP et leurs connectivités à l'échelle individuelle.

L'imagerie pondérée en diffusion permet d'explorer les caractéristiques de la microstructure du cerveau et de la connectivité structurelle des faisceaux de fibres, fournissant une possibilité d'étudier l'organisation anatomo-fonctionnelle du cerveau humain. Ainsi, elle permet d'étudier différentes anomalies anatomo-fonctionnelles, en particulier de visualisation des connectivités des structures ciblées par la SCP à l'échelle individuelle. De plus, la possibilité de modéliser le volume des tissus activés par la SCP (McIntyre et al., 2004; Butson et McIntyre, 2005; Horn et al., 2017a) a donné l'accès à l'étude de leur connectivité, en relation avec les résultats cliniques, pouvant aboutir à une amélioration du ciblage individuel.

Dans ce chapitre, nous allons résumer brièvement les principes clés de l'IRM de diffusion : nous allons d'abord évoquer (3.1) les différentes méthodes *ex vivo* de l'analyse de la connectivité, puis nous allons présenter (3.2) l'imagerie pondérée en diffusion, puis (3.2.1) l'origine du signal ainsi que (3.2.2) la modélisation du signal de diffusion, (3.2.3) la tractographie et (3.2.4) la connectivité. Enfin, nous allons donner (3.3) un aperçu des techniques les plus importantes dans le domaine, et (3.4) argumenter sur celles-ci dans le contexte de leurs diverses applications dans le cerveau, en s'intéressant particulièrement à la tractographie.

#### 3.1 Méthodes *ex vivo* pour analyser la connectivité de la substance blanche

Pendant plus d'un siècle, les neuro-anatomistes ont décrit l'architecture des faisceaux de fibres nerveuses sur du tissu *post mortem*. Ces recherches ont commencé par les études de Déjerine (1901) et Vogt et Vogt (1902), avec différentes méthodes

histologiques de marquage de la gaine de myéline sur des coupes histologiques. Certaines méthodes colorent les lipides des gaines de myéline (type Weigert), d'autres colorent la partie lipoprotéique des gaines de myéline. Les colorations myéliniques permettent de visualiser les différents faisceaux de fibres (Schmitt et al., 2004). Une autre méthodologie consiste à congeler le tissu cérébral puis à disséquer les faisceaux de fibres grâce aux cristaux de glace qui séparent les fibres nerveuses les unes des autres (Klingler, 1935). Les faisceaux de fibres ainsi mis en évidence (Klingler et Ludwig, 1956) sont très similaires aux faisceaux de fibres visualisées par tractographie dans le cerveau humain (Catani et al., 2003; Hagmann et al., 2003).

Dans les années 1960, l'accroissement des connaissances sur les mécanismes de transport axonal ont débouché sur la mise en place de différentes techniques de traçage de voies axonales. Basées sur des mécanismes de transport actif dans la cellule vivante, elles sont limitées à des expérimentations sur les animaux vivants. Un traqueur, injecté dans une région cérébrale donnée, est transporté grâce à des protéines motrices le long des filaments du cytosquelette soit dans le sens antérograde (du corps cellulaire vers les terminaisons axonales) soit dans le sens rétrograde (des terminaisons axonales vers le corps cellulaire).

Contrairement aux méthodes de transport actif, les substances lipophiles telles que les dérivés de carbocyanine (DiI, DIO, DiD) peuvent potentiellement être appliquées au tissu cérébral fixé au paraformaldéhyde, car elles sont transportées passivement par diffusion tout au long des gaines de myéline des fibres nerveuses. La distance maximale de diffusion est cependant limitée et le temps de diffusion dans le tissu est très long (jusqu'à six mois) (Lukas et al., 1998). La méthode a été optimisée en utilisant un tissu *post mortem* frais, non fixé au paraformaldéhyde (Sparks et al., 2000). Cependant, seules des connexions courtes de fibres ont pu être visualisées à l'aide de cette méthode (Friedman et al., 1991).

Des méthodologies plus récentes sont actuellement utilisées pour le cerveau humain et animal. Grâce à l'utilisation de la microscopie confocale à balayage laser (Confocal Laser Scanning Microscopy, CLSM), il est possible de réaliser des coupes optiques en série à travers des faisceaux de fibres afin de collecter des informations grâce à un éclairage séquentiel, focalisé sur un élément de volume, un échantillon à

la fois (Wright et al., 1993). La reconstruction 3D de la texture de la fibre fournit alors des informations sur l'orientation de fibres à haute résolution. L'imagerie en lumière polarisée est un autre moyen d'étude de la connectivité *post mortem* (Polarized Light Imaging, PLI) s'appuyant sur la propriété de biréfringence du tissu nerveux, bien connu depuis les travaux de Schmidt (1923). Des faisceaux de fibres peuvent alors être visualisées avec un champ de vision plus large (Axer et al., 2000, 2001).

L'application de ces différentes méthodes anatomiques prend du temps, et la fiabilité dépend des compétences et de l'expérience du manipulateur. Les résultats obtenus chez l'Homme sont limités en raison des délais *post mortem* relativement longs, et de la faible disponibilité du cerveau pour l'étude anatomique. De plus, chaque méthode n'affiche qu'une vue sélective de l'objet, par exemple la connectivité, le nombre de fibres ou l'orientation des fibres.

### 3.2 Imagerie pondérée en diffusion

L'imagerie pondérée en diffusion (Diffusion Weighted Imaging, DWI) ou IRM de diffusion s'est développée au cours des trois dernières décennies, et représente l'une des méthodes les plus prometteuses pour étudier la microstructure tissulaire et la substance blanche tout particulièrement chez l'Homme *in vivo*, en raison de sa sensibilité unique au déplacement des molécules d'eau (d'ordre micrométrique). L'imagerie pondérée en diffusion permet l'étude longitudinale de différentes pathologies sur de larges cohortes de patients. Elle permet également d'étudier les altérations de connectivité dans les pathologies, ainsi que de planifier une neurochirurgie adaptée au patient, et plus largement d'étudier la fonction cérébrale à travers sa connectivité.

L'IRM de diffusion représente un domaine de recherche dynamique, apportant la possibilité de réaliser une histologie *in vivo* (Tournier, 2019). L'une des applications les plus intéressantes de l'IRM de diffusion est la visualisation de faisceaux de substance blanche, à l'aide de techniques dites de traçage de fibres ou tractographie. Cette méthode, actuellement en pleine expansion, a comme ambition de participer à la description du connectome humain (connectivité anatomique). Elle repose sur la sensibilité de l'IRM de diffusion à l'orientation des structures fibreuses (telles que les axones), ce qui permet de déduire l'orientation de la substance blanche présente

à un endroit donné du cerveau. Les algorithmes de tractographie s'appuient sur ces informations pour déduire le chemin des voies de la matière blanche à travers le cerveau, et pour déduire la connectivité entre les régions cérébrales.

### 3.2.1 Origine du signal en IRM

#### Origine du signal

Le processus de diffusion d'une molécule est caractérisé par un mouvement aléatoire, également appelé mouvement brownien, résultant de l'énergie thermique de cette dernière. De par sa nature même, la diffusion ne peut être décrite que comme un processus statistique : il est seulement possible d'observer le comportement macroscopique moyen d'ensemble du grand nombre de spins qui seront présents même dans les plus petits voxels d'imagerie à la résolution actuellement réalisable.

Ce processus est peut-être mieux décrit par la fonction de densité de probabilité de déplacement de spin, également connue sous le nom de « propagateur de spin ». Cette entité est généralement écrite comme  $P(r_t | r_0, t)$ , et fournit la probabilité qu'un spin qui était initialement à la position  $r_0$  se retrouve à la position  $r_t$  après un temps  $t$ . Puisqu'un voxel contiendra un grand nombre de spins, il est plus courant de se référer au « propagateur de spin d'ensemble moyen »  $P(r, t)$ , donnant la probabilité d'un déplacement moyen sur une distance  $r = r_t - r_0$ .

La diffusion est par nature un processus commutatif, de sorte que la probabilité d'un spin se déplaçant de A vers B est la même que la probabilité d'un spin se déplaçant de B vers A. Par conséquent, le propagateur de spin d'ensemble possède une propriété essentielle de symétrie centrale :  $P(r, t) = P(-r, t)$ . Si le propagateur n'était pas symétrique, les asymétries refléteraient également le flux, plutôt que le seul processus aléatoire de diffusion.

Dans un milieu libre, le processus de diffusion n'est limité par aucune barrière physique (comme dans le liquide céphalo-rachidien). Par contre, dans le tissu biologique, les molécules d'eau peuvent seulement diffuser librement (diffusion isotrope) sur des temps très courts. Néanmoins, avec le temps, les molécules d'eau vont rencontrer de plus en plus de restrictions microscopiques (en raison de la présence de

parois ou de membranes cellulaires, de fibres, de gaines axonales de myéline, de macromolécules), empêchant le mouvement des molécules d'eau (Figure 3.1.A). En conséquence, dans le tissu biologique, la diffusion devient dépendante du temps et de la direction (devient anisotrope) (Figure 3.1.B). C'est cette sensibilité aux caractéristiques microstructurales qui rend l'IRM de diffusion particulièrement intéressante pour l'imagerie des tissus biologiques.

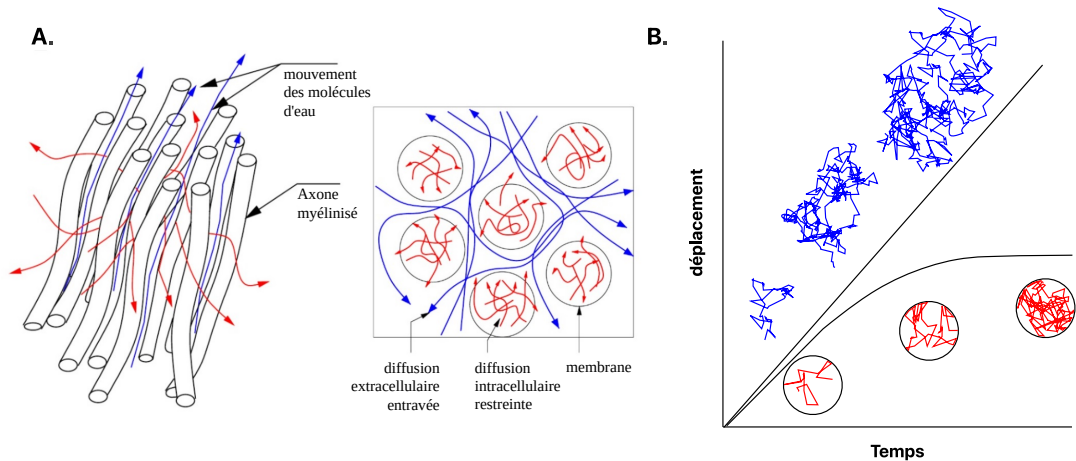


FIGURE 3.1 – (A) Différents types de diffusion, adapté de [Poupon \(1999, 2010\)](#) (B) Illustration du déplacement en fonction du temps pour la diffusion restreinte et libre, adapté de [Tournier \(2019\)](#).

### Séquence d'IRM de diffusion

Pour rendre l'IRM sensible au processus de diffusion des molécules d'eau, il faut utiliser des séquences d'IRM spécifiques.

En 1965, [Stejskal et Tanner](#) ont défini une séquence nommée "Pulsed Gradient Spin Echo (PGSE)". Il s'agit d'ajouter à une séquence conventionnelle d'écho de spin, l'application de deux impulsions fortes de gradient de même durée et de même amplitude, avant et après de l'impulsion RF de refocalisation à  $180^\circ$  (Figure 3.2.1).

Une première impulsion de radiofréquence (RF) de  $90^\circ$  est appliquée afin de basculer la magnétisation des spins dans le plan transversal. Le premier gradient ajouté permet aux spins d'avoir un déphasage linéaire dans la direction de l'application du gradient. Le deuxième gradient ajouté après l'impulsion RF de  $180^\circ$  permet également d'avoir un déphasage de même amplitude, mais de signe opposé, permettant le rephasage des spins.

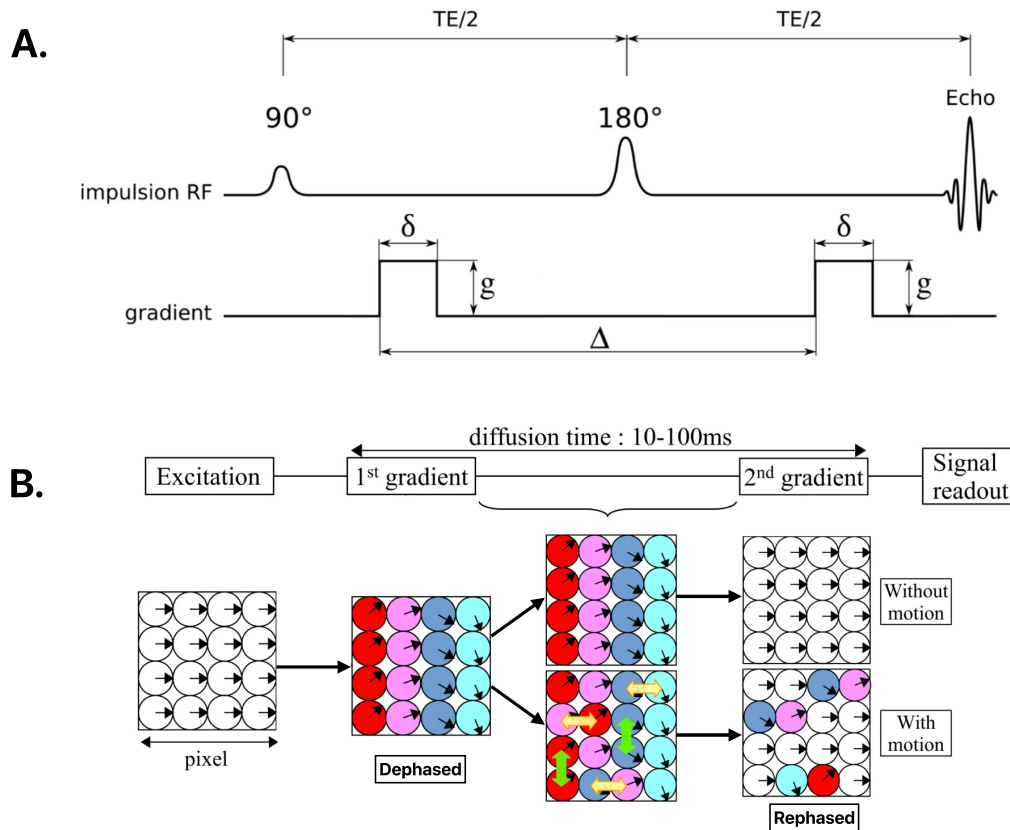


FIGURE 3.2 – (A) La séquence PGSE par [Stejskal et Tanner \(1965\)](#). L'introduction des deux gradients de même amplitude de part et d'autre de l'impulsion radiofréquence de refocalisation à 180° permet de marquer les spins qui se déplacent. Le premier gradient entraîne un déphasage linéaire des spins dans la direction de l'application du gradient et le deuxième entraîne un déphasage de même amplitude de signe opposé. La durée des gradients est définie par  $\delta$  et leur séparation par  $\Delta$ , formant avec l'amplitude  $g$  du gradient les paramètres d'une séquence PGSE (outre les temps d'écho et de répétition).

(B) Diagramme schématique expliquant la relation entre le mouvement des molécules d'eau et l'atténuation du signal. Chaque cercle représente les molécules d'eau dans un pixel, la flèche noire dans le cercle représente la phase des spins. Après l'impulsion d'excitation, tous les spins ont la même phase. Le premier gradient de diffusion introduit un gradient de phase du signal à travers l'échantillon. Après un temps de diffusion typiquement entre 10 et 100 ms, un second gradient de diffusion est appliqué pour rephaser les spins. Dans cet exemple, le mouvement horizontal (flèche jaune) entraîne la perte du signal tandis que le mouvement vertical (flèche verte) n'affecte pas l'intensité du signal.

Adapté de [Mori et Zhang \(2006\)](#).

Si le déplacement des spins entre les deux gradients de diffusion est libre, le rephasing causé par l'application de la seconde impulsion de gradient de diffusion compense complètement le déphasage causé par la première impulsion. Le signal résultant correspond donc à celui d'une séquence conventionnelle d'écho de spin pondéré en T2 (Figure 3.2.B).

Si le déplacement des spins entre les deux gradients de diffusion est contraint, il n'y aura pas de rephasage complet, c'est-à-dire que les contributions des spins ne seront pas restaurées complètement dans le signal final (Figure 3.2.B). Cela entraînera donc une atténuation du signal résultant par rapport au signal d'écho de spin  $S_0$  acquise sans gradient de diffusion (où  $b = 0$ , sans pondération en diffusion). Cette atténuation est définie ainsi :

$$S \propto S_0 \cdot e^{(-b \cdot ADC)} \quad (3.1)$$

où  $ADC$  est le coefficient de diffusion apparent (Apparent Diffusion Coefficient) pour les tissus cérébraux, et  $b$  représente le degré de sensibilité au processus de diffusion. La valeur de  $b$  (*b-value*) dépend des caractéristiques des gradients et peut être définie pour les gradients de forme parfaitement rectangulaire (Le Bihan, 1995; Basser, 1995) :

$$b = (G\gamma\delta)^2 \left( \Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (3.2)$$

où  $G = [G_x, G_y, G_z]$  est le vecteur d'amplitude des gradients en trois axes ( $x, y, z$ );  $\Delta$  est l'intervalle du temps entre deux gradients,  $\delta$  est la durée des gradients,  $\gamma$  est le ratio gyromagnétique. Dans le cas général, des paramètres sont ajoutés correspondant au fait que la forme des gradients n'est pas parfaitement rectangulaire.

En comparant une séquence sans pondération en diffusion à une séquence pondérée en diffusion, on peut arriver à cette équation :

$$\ln \left[ \frac{S(b)}{S(0)} \right] = -b \cdot ADC \quad (3.3)$$

### 3.2.2 Modélisation du processus de diffusion

Maintenant que l'on a étudié l'origine du signal et la séquence de diffusion, nous allons introduire deux grandes familles de modélisation locale du signal de diffusion.



### Tenseur de diffusion (DTI)

En imagerie de tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging, DTI), on représente le profil de diffusion dans l'espace 3D comme un tenseur de dimension  $3 \times 3$ . Ce modèle s'interprète géométriquement comme un ellipsoïde. Au lieu d'estimer seulement les coefficients de diffusion apparents (ADC) qui dépendent de la direction, la DTI sert à estimer un tenseur de diffusion  $\mathbf{D}$  avec un simple ajustement de l'équation 3.3 (Basser et al., 1994; Basser, 2002; Basser et Jones, 2002) :

$$\ln \left[ \frac{S(\mathbf{b})}{S(0)} \right] = - \|\mathbf{b}\| \hat{\mathbf{r}}^T \mathbf{D} \hat{\mathbf{r}} \quad (3.4)$$

où  $\mathbf{b}$  est le vecteur de *b-value*, permettant d'encoder également la direction des gradients de diffusion  $\hat{\mathbf{r}}$ , et le tenseur de diffusion  $\mathbf{D}$  est une matrice de dimension  $3 \times 3$ , symétrique :

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (3.5)$$

Les diffusivités selon trois axes orthogonaux sont les éléments diagonaux de cette matrice et les autres éléments correspondent à la corrélation entre les déplacements le long de ces axes orthogonaux. Cette matrice contient six inconnues ( $D_{xx}, D_{xy}, D_{xz}, D_{yy}, D_{yz}, D_{zz}$ ), donc au moins six images pondérées en diffusion et une image de référence où  $\mathbf{b} = 0 \text{ s/mm}^2$  seront nécessaires afin d'estimer ces éléments.

Puisque  $\mathbf{D}$  est une matrice diagonale contenant des éléments scalaires invariants par rotation, nous pouvons décomposer  $\mathbf{D}$  en un système caractérisé par ses trois valeurs propres :  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  (où  $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$ ) et leurs vecteurs propres correspondants :  $e_1, e_2, e_3$ . La direction principale  $e_1$  du tenseur mesure l'orientation privilégiée du processus de diffusion d'amplitude  $\lambda_1$  qui correspond à la direction des fibres.

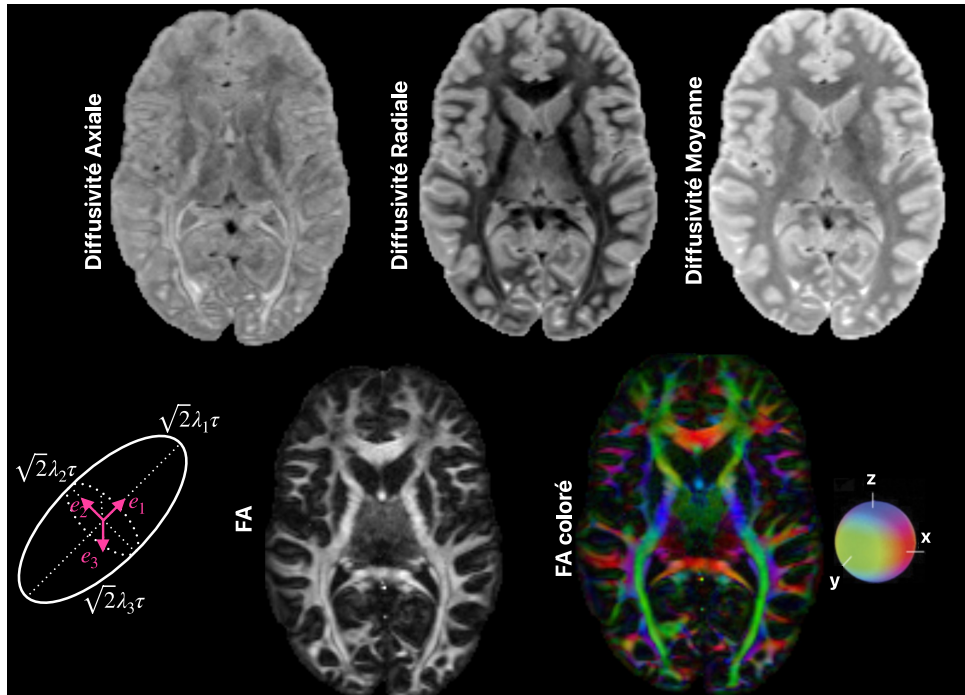


FIGURE 3.3 – Cartes obtenues par la modélisation avec tenseur de diffusion et représentation en ellipsoïde d'un tenseur de diffusion chez un sujet du HCP.

Le tenseur de diffusion donne accès à plusieurs mesures scalaires (Figure 3.3) :

- La **diffusivité axiale**  $\lambda_{\parallel}$  est égale à la valeur propre plus élevée ( $\lambda_1$ )
- La **diffusivité radiale**  $\lambda_{\perp}$  correspond à la moyenne de deux autres valeurs propres :  $\lambda_{\perp} = \frac{(\lambda_2 + \lambda_3)}{2}$  (eq. 3.6)
- Le **coefficient de diffusion apparent (ADC)** ou **diffusivité moyenne** (mean diffusivity, MD), moyenne des valeurs propres du tenseur de diffusion (Basser et al., 1994) :  $ADC = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3}$  (eq. 3.7)
- L'**anisotropie fractionnelle (FA)** représente la variance de la diffusion dans toutes les directions (Basser et Pierpaoli, 1996) :

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^3 (\lambda_i - \bar{\lambda})^2}{\sum_{i=1}^3 \lambda_i^2}} \quad (3.8)$$

où  $\bar{\lambda}$  est la moyenne des valeurs propres du tenseur. Si les fibres sont fortement alignées, nous observons un FA fort (proche de 1) tandis qu'une organisation moins structurée donne des valeurs FA plus petites (proches de 0).

- **Codage de couleur** : Nous pouvons également créer des cartes avec les couleurs Rouge-Vert-Bleu dites RVB pour encoder la direction des fibres (Pajevic et Pierpaoli, 1999). Par exemple, si le vecteur principal dans un voxel est aligné selon l'axe  $z$ , ce voxel peut être coloré en rouge. Lorsque les voxels sont alignés sur l'axe  $y$ , les voxels ont une couleur verte et un alignement sur l'axe  $x$  peut être représenté par une couleur bleue. L'intensité des couleurs est pondérée par la valeur de l'anisotropie fractionnelle :  $(R, V, B) = 255 \cdot FA (e_{1x}, e_{1y}, e_{1z})$  où  $0 \leq FA \leq 1$  (eq.3.9)

### Distribution des orientations des fibres (FOD)

Même si la DTI permet de modéliser le processus de diffusion et constitue l'idée fondatrice de la tractographie, la caractérisation des configurations des fibres plus complexes (i.e. plusieurs populations de fibres avec différentes orientations) n'est pas accessible à cette méthodologie. Ces multitudes de configurations des fibres (fibres croisées, *kissing*, *bending*) dans un voxel peuvent causer deux problèmes principaux : premièrement, la direction principale de diffusion ne correspond plus à l'orientation des fibres ; ensuite, la métrique quantitative basée sur la DTI ne représente plus le profil de diffusion. Beaucoup de voxels contiennent de la matière blanche et ont des configurations de fibres complexes, ce qui nécessite d'aller au-delà de la DTI pour une meilleure modélisation. C'est pour cela que de nouveaux modèles dits à haute résolution angulaire (HARDI, High Angular Resolution Diffusion Imaging, Tuch et al. (2002)) ont été introduits afin de s'adresser au problème des plusieurs orientations présentes dans un voxel) et rendre la tractographie et les mesures de microstructures plus robustes. Parmi ces nouvelles techniques (Dell'Acqua et Tournier, 2018), une méthode particulièrement performante consistant à estimer ce que l'on appelle la **distribution des orientations des fibres** (*Fibre Orientation Distribution*, FOD ou fODF).

La FOD utilise une représentation continue des distributions des orientations permettant d'estimer l'orientation et le volume des faisceaux de matière blanche à partir de la déconvolution sphérique contrainte (*Constrained Spherical Deconvolution*, CSD).

Le concept central de déconvolution sphérique est :

- le signal de diffusion mesuré pour différentes populations de fibres est similaire et les différences peuvent être négligées ;
- le signal de diffusion sera atténué sur l'axe des fibres (où le mouvement des molécules d'eau ralentit), comme l'implique l'équation 3.3.

La FOD fournit une fraction des fibres présentes dans un voxel, alignées sur une direction donnée caractérisée par l'angle polaire  $\theta$  et l'azimuth  $\phi$  dans les coordonnées sphériques. Hypothétiquement, en mesurant la diffusion dans toutes les directions possibles, une forme typique du signal d'une population générique à fibre unique générerait des surfaces 3D comme le montre la figure 3.4. En effet, en traçant le rayon en fonction de l'intensité du signal de diffusion dans toutes les orientations, l'orientation de la fibre peut être facilement déduite. En supposant ces conditions, nous pouvons faire une somme des signaux provenant des différentes populations de fibres dans un voxel donné afin d'avoir une bonne estimation des populations de fibres. Le signal de diffusion  $S(\theta, \phi)$  peut être défini comme ci-dessous (Tournier et al., 2004) :

$$S(\theta, \phi) = \sum_i f_i C_i R(\theta) \quad (3.10)$$

où  $i$  est la population de fibres,  $f_i$  est la fraction volumique pour la  $i$ -ème population de fibres et  $C_i$  est l'opérateur de rotation vers la direction  $(\theta_i, \phi_i)$ .

Nous pouvons également exprimer le signal de diffusion comme la convolution sur la sphère unitaire de la fonction de réponse  $R(\theta)$  avec la FOD sous-jacente  $F(\theta, \phi)$  :

$$S(\theta, \phi) = F(\theta, \phi) \otimes R(\theta) \quad (3.11)$$

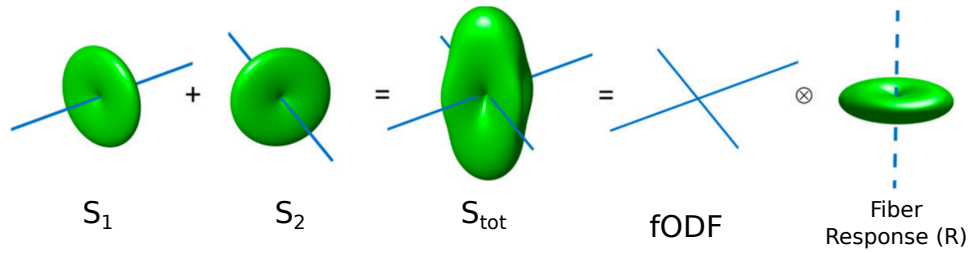


FIGURE 3.4 – Représentation schématique de convolution sphérique. Chaque population de fibres (en bleu) est représentée par le radius de la surface verte. Le signal mesuré dans un voxel est une superposition linéaire de la réponse de fonction (R) de toutes les fibres, représenté par la distribution des orientations des fibres (fODF). Adapté de [Dell'Acqua et Tournier \(2018\)](#).

Nous pouvons donc estimer les FOD à partir du signal mesuré, en effectuant une convolution sphérique inverse dite **déconvolution sphérique** (Figure 3.5). La FOD contient toutes les informations nécessaires concernant les orientations des différentes populations de fibres présentes dans un voxel donné, l'incertitude autour de chaque orientation estimée, et leurs fractions de volumes correspondants. Cette opération peut être appliquée à l'aide des harmoniques sphériques et rotationnelles et d'un espace sphérique qui est équivalent à l'espace cartésien du théorème de convolution de Fourier ([Tournier et al., 2007](#)). Pour reconstruire parfaitement la FOD, il faudrait un nombre infini d'harmoniques sphériques. Cependant, dans la pratique, seuls quelques composants sont nécessaires pour estimer correctement la FOD. Le nombre de composantes harmoniques sphériques pour estimer FOD est défini par le degré maximum  $l_{max}$ . Afin de reconstruire les FOD pour les configurations de fibres plus complexes, il est recommandé d'utiliser au moins  $l_{max} = 4$  ([Tournier et al., 2013](#)).

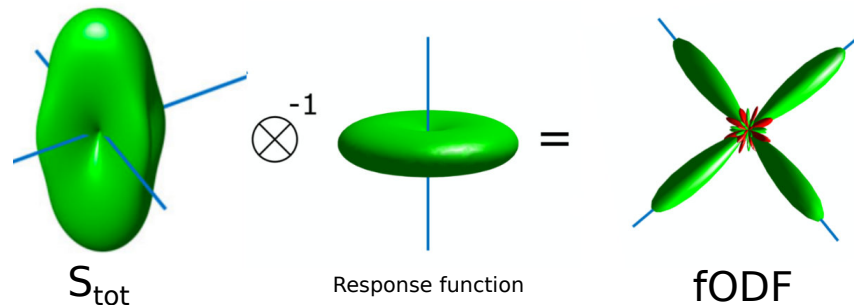


FIGURE 3.5 – Représentation schématique de déconvolution sphérique avec  $l_{max} = 8$  pour estimer la distribution des orientations des fibres (fODF) à partir des images pondérées en diffusion (DW). Le radius bleu correspond aux orientations des fibres. La couleur verte correspond aux valeurs positives et la rouge correspond aux valeurs négatives dans la fODF. Étant donné que la fODF représente la distribution des fibres orientées dans chaque direction, les valeurs négatives ne sont pas physiquement possibles (Figure adaptée de [Roine et al. \(2019\)](#)).

La déconvolution sphérique a donc besoin d'une estimation de **la fonction de réponse** unitaire (*single-fibre response function*). Si on suppose que toutes les populations de fibres donnent la même fonction de réponse par rapport à leur orientation de fibre respective, le signal résultant de la présence de deux fibres dans les mêmes régions de l'espace sera une superposition linéaire de leurs fonctions de réponse unitaires. La fonction de réponse décrit donc l'intensité du signal de diffusion, mesuré en fonction des orientations d'une seule fibre alignée sur l'axe  $z$ . Idéalement, cela correspond au signal de diffusion acquis sur un volume unitaire de matière blanche aligné sur un seul axe. Différentes approches peuvent être utilisées afin de trouver la fonction de réponse, les approches dépendantes de la symétrie axiale du modèle de tenseur de diffusion, un modèle avec les distributions de diffusivité ou encore une mesure empirique de sélections de voxels contenant une seule population de fibres qui est identifiée par un seuillage des régions cérébrales qui ont un FA élevé. Les approches basées sur le tenseur de diffusion sont les plus simples à implémenter et permettent une bonne approximation de la fonction de réponse des fibres ([Tournier, 2019](#)).

Un autre aspect de cette approche particulière est **la contrainte de non négativité**. Cette contrainte a pour but de ne pas introduire d'orientation négative lors de la reconstruction de la FOD, celles-ci étant physiquement impossibles. Le signal dans un voxel contenant de la matière blanche peut avoir des contributions provenant d'une faible population de fibres. Il est donc possible d'avoir le lobe principal bien

défini des FODs (correspondant aux orientations de fibres), et de n'avoir aucun lobe pour représenter l'absence d'une population, à la plutôt que de considérer un lobe représentant une valeur négative. Cela permet d'éliminer le bruit haute fréquence, et cette contrainte est donc une alternative au filtre passe-bas, et permet de fournir les informations nécessaires pour les estimations des FODs.

### 3.2.3 Tractographie

La tractographie est une technique de reconstruction numérique du chemin des axones à partir de mesures de mouvements anisotropiques des molécules d'eau. À la fin des années 1990, les techniques de tractographie ont été introduites (Basser et Pierpaoli, 1998; Mori et Barker, 1999; Conturo et al., 1999). Il existe différents algorithmes de tractographie permettant de reconstruire les faisceaux des fibres à partir de la modélisation du signal de diffusion, avec une approche de reconstruction locale, globale, ou semi-globale correspondant à un filtrage après une reconstruction locale.

**Techniques locales :** Les premiers modèles de tractographie sont basés sur le suivi de la direction principale du propagateur de diffusion (Poupon, 1999). Les techniques locales permettent de reconstruire le chemin de fibres étape par étape, en commençant par un point initial puis en suivant la direction principale de diffusion. Deux types d'algorithmes de reconstruction locale de tractographie sont communément utilisés :

- **Tractographie déterministe :** Cette technique permet de créer des tractogrammes à partir de données de la DTI (Basser et Pajevic, 2000; Conturo et al., 1999). Elle permet de reconstruire des courbes en 3D qui sont parallèles à la direction principale des fibres dans chaque voxel, les lignes de champ ou *streamlines* (Figure 3.6). Dans chaque étape, pour chaque voxel, la technique permet de suivre la direction la plus probable à partir d'un point initial ou graine (*seed*), plusieurs graines par voxel sont utilisées et l'algorithme considère un angle d'ouverture (typiquement 30°). Même si ces modèles de tractographie ne sont pas limités à la DTI, ils ne sont pas très compatibles pour reconstruire correctement les configurations de fibres plus complexes (par exemple

les fibres croisées). Ce type d'approche peut causer des erreurs liées au bruit et au volume partiel (Maier-Hein et al., 2017).

Pour l'application de ces approches, un des avantages de la tractographie déterministe est la reproductibilité. C'est la raison pour laquelle certaines équipes préfèrent utiliser les tractographies déterministes pour visualiser la connectivité afin d'obtenir un meilleur ciblage en neurochirurgie (Horn et al., 2017a; Avecillas-Chasin et al., 2018). Néanmoins, certaines équipes insistent sur les limites de cette approche : "Toujours la même réponse, mais pas la bonne réponse" (Calamante, 2019) en raison de l'insensibilité au bruit, contrairement aux approches probabilistes.

- **Tractographie probabiliste** : Les modèles probabilistes permettent d'intégrer l'incertitude des mesures de diffusion pour calculer la propagation selon une distribution de probabilité (Behrens et al., 2007; Tournier et al., 2010, 2012; Jeurissen et al., 2011). Il s'agit d'un suivi sur un cône d'ouverture, afin de créer des *streamlines* avec une orientation pondérée par une fonction de densité de probabilité (*probability density function*, PDF), contrairement au suivi de la direction la plus probable (vecteur propre du tenseur), comme nous l'avons vu dans le cas de la tractographie déterministe (Figure 3.7). Ces modèles sont donc capables de détecter des configurations de fibres plus complexes, étant robustes contre le bruit et fournissant de faibles erreurs de propagation. Malgré l'avantage de l'augmentation de la sensibilité (i.e. moins de faux négatifs) pour les configurations complexes des fibres, il est également possible d'obtenir une spécificité réduite (i.e. davantage de faux positifs) en raison de la reconstruction arbitraire des *streamlines* (Maier-Hein et al., 2017) (Figures 3.6 et 3.7).

Les techniques locales permettent de reconstruire chaque *streamline* indépendamment selon l'information locale fournie (ex. : les FODs).



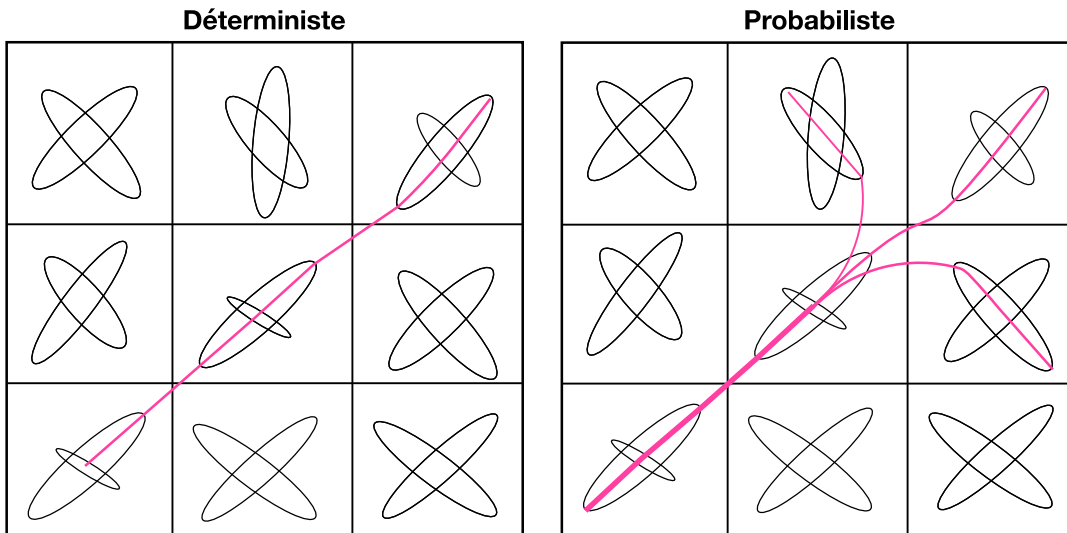


FIGURE 3.6 – Illustration de tractographie déterministe et probabiliste.

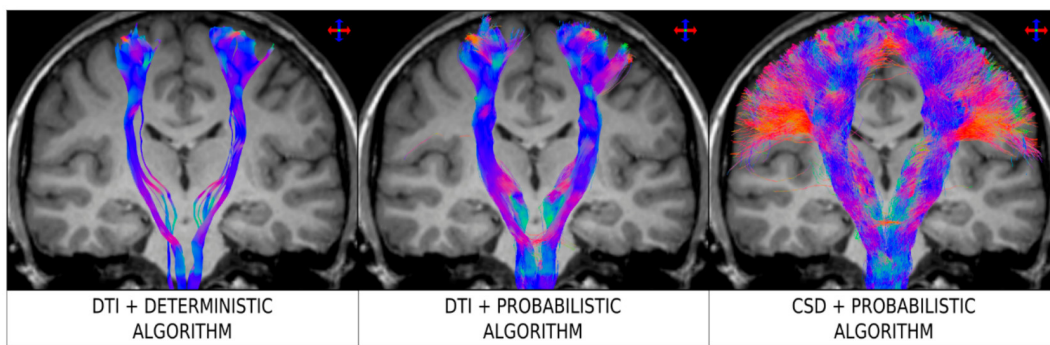


FIGURE 3.7 – Reconstructions de faisceaux cortico-spinaux par tractographie déterministe et probabiliste à partir du modèle de tenseur de diffusion (DTI) et à partir de la déconvolution sphérique contrainte (CSD). Figure adaptée de Farquharson et al. (2013).

**Techniques globales** : Les techniques globales permettent de reconstruire les *streamlines* simultanément à partir de données mesurées. Il n'est donc pas nécessaire d'utiliser un modèle permettant de modéliser le processus de diffusion ou les distributions des orientations de fibres localement (Poupon, 1999; Jbabdi et al., 2007; Fillard et al., 2009; Reisert et al., 2011). Ce type d'approche permet donc de reconstruire les *streamlines* qui coïncident aux données mesurées, tandis que les reconstructions locales à partir de tractographie probabiliste peuvent générer les *streamlines* arbitrairement, et les tractogrammes finaux peuvent devenir peu représentatifs des données initiales (Figure 3.8).

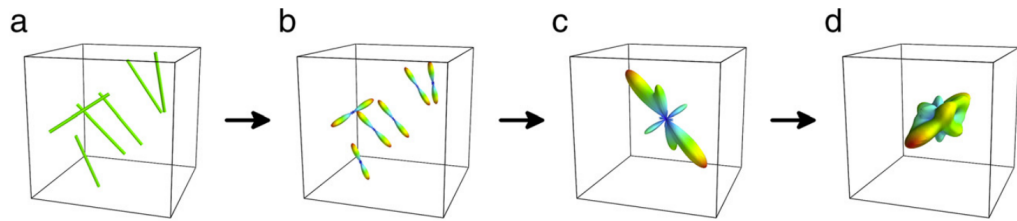


FIGURE 3.8 – Représentation schématique de tractographie globale. A. Modèle génératif : en considérant les particules positionnées aléatoirement dans un voxel. B. Chaque particule peut être représentée par une distribution de Dirac dans la base des harmoniques sphériques. C. La somme de ces distributions forme une fonction de distribution des orientations. D. La convolution de cet ODF avec la fonction de réponse est le signal simulé de diffusion :  $D'_{wm}$ . D'après [Christiaens et al. \(2015\)](#).

Malgré ses avantages concernant la cohérence entre le signal de diffusion acquis et la tractographie reconstruite, ces types d'approches sont moins performants pour la reconstruction des longs faisceaux de fibres (ex. : cortico-spinal, cortico-STN) ([Sinke et al., 2018](#)) (Figure 3.9). Cela peut être également lié au manque de capacité de calcul pour utiliser ce type d'approche avec les paramètres optimaux ([Smith et al., 2013](#)).

Les approches avec la reconstruction locale pourraient être plus adaptées pour reconstruire les longs faisceaux de fibres ([Sinke et al., 2018](#)). Néanmoins, la tractographie probabiliste peut avoir des limitations concernant sa spécificité ([Maier-Hein et al., 2017](#)). Pour améliorer la spécificité de la tractographie probabiliste, nous pouvons utiliser les techniques de filtrage basées sur la déconvolution sphérique contrainte.

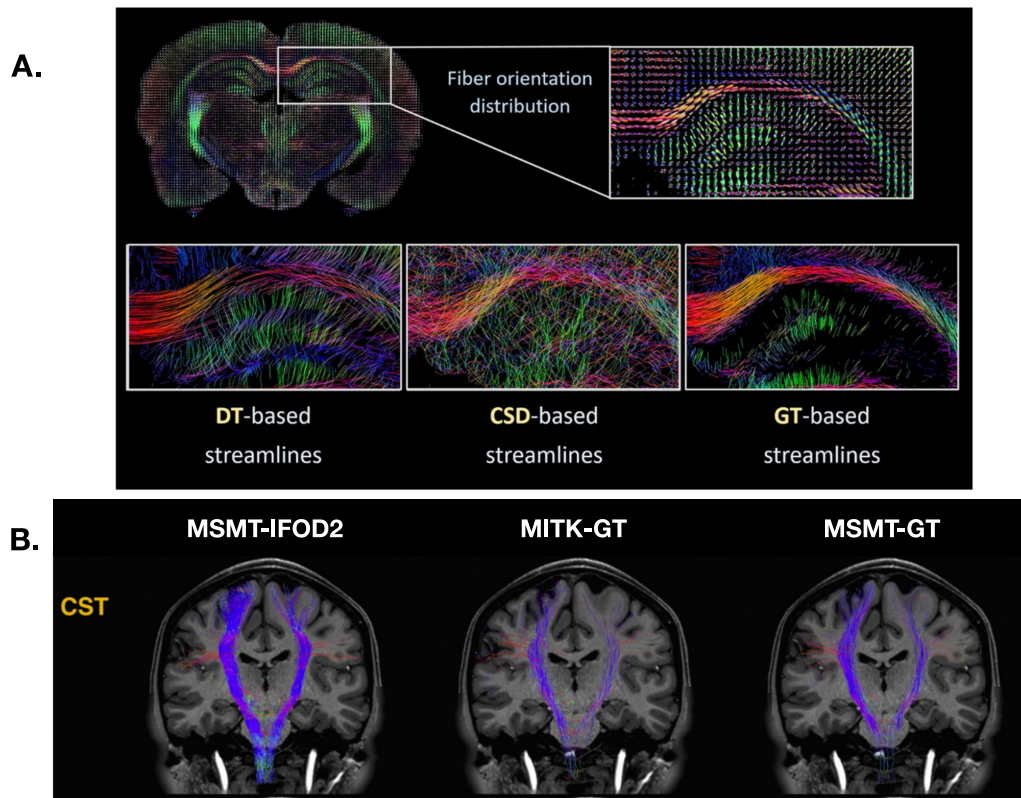


FIGURE 3.9 – A. Tractographie *post mortem* chez le rongeur. En haut, la coupe coronale montrant la carte des FOD, en bas la reconstruction des *streamlines* par tractographie probabiliste avec modélisation locale de tenseur de diffusion (à gauche), soit par tractographie probabiliste avec modélisation de déconvolution sphérique contrainte (au centre), et soit par tractographie globale (à droite) (Sinke et al., 2018). B. Vue coronale de la reconstruction du faisceau cortico-spinal chez l’Homme par tractographie probabiliste avec modélisation locale de déconvolution contrainte sphérique (à gauche), par tractographie globale de l’outil de MITK (au centre) (Reisert et al., 2011), et finalement par tractographie globale de MRtrix (à droite) (Christiaens et al., 2015).

**Techniques semi-globales : filtrage pour tractographie probabiliste à partir de reconstructions locales :** Ce filtrage, ayant pour but de rendre le tractogramme cohérent avec la modélisation du signal (ex. : FOD), est basé sur la déconvolution sphérique contrainte (*Spherical Informed Filtering technique*, SIFT) (Smith et al., 2015b). Lorsque la tractographie probabiliste est utilisée, il est possible de générer les *streamlines* arbitrairement. Dans ce cas, si nous voulons ré-estimer le signal obtenu à partir du tractogramme final, la nouvelle configuration obtenue ne représentera plus le signal acquis (Figure 3.10). Pour éviter ce type de problème inverse, nous pouvons donc utiliser SIFT.

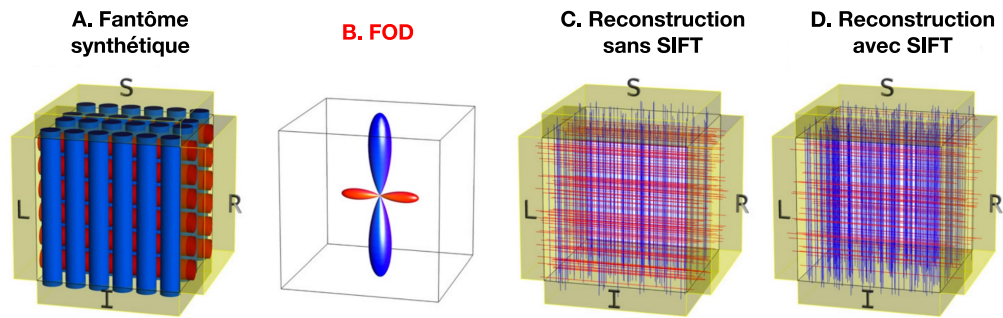


FIGURE 3.10 – Effet du SIFT sur la connectivité structurelle par tractographie en utilisant un fantôme de diffusion. A. Deux populations de fibres simulées dans un seul voxel. Le nombre de fibres dans la direction inférieure-supérieure dépasse le nombre de fibres dans la direction gauche-droite d'un facteur de deux. B. Distribution de l'orientation de fibres dans ce voxel. La géométrie précise du croisement des fibres est perdue, mais les densités relatives des deux populations de fibres peuvent être déduites à partir de l'intégrale des deux lobes de la FOD. C. Avant l'application de SIFT, en raison des reconstructions des *streamlines* avec une approche probabiliste, les *streamlines* peuvent être reconstruites arbitrairement et la densité relative des deux voies des fibres est donc perdue. D. Après l'application de SIFT, le nombre de *streamlines* traversant dans la direction inférieure-supérieure dépasse celles traversant dans la direction gauche-droite par un facteur de deux. La densité relative des deux voies de connexion représente correctement la configuration des FOD (Smith et al., 2015b).

SIFT utilise les FOD et le tractogramme généré pour reconstruire les *streamlines* du cerveau entier par technique probabiliste. Il permet de les comparer afin d'éliminer les *streamlines* peu représentatives de la configuration des FOD avec SIFT. Nous pouvons également garder toutes les *streamlines* et calculer les coefficients de chaque *streamline* pour mesurer la pondération d'une *streamline* dans la configuration locale selon la FOD avec SIFT2 (Figure 3.11).

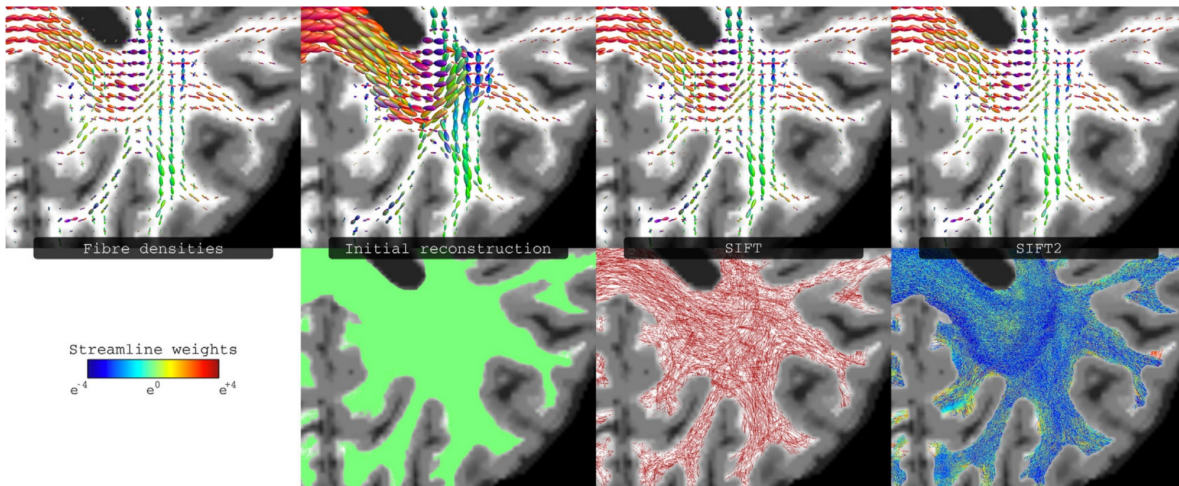


FIGURE 3.11 – Comparaison entre les reconstructions fournies par SIFT et SIFT2. En haut, les densités de fibres estimées à partir des images pondérées en diffusion et à partir des tractogrammes reconstruits sans filtrage, avec SIFT, et SIFT2. En bas, les *streamlines* reconstruites. De gauche à droite : reconstruction initiale par tractographie probabiliste; reconstruction filtrée à l’aide de SIFT; reconstruction avec des poids/pondérations déterminés à l’aide de SIFT2. Les couleurs de *streamlines* dans le cas SIFT2 représentent leurs coefficients de pondération, ces coefficients étant les mêmes pour la reconstruction de SIFT (Smith et al., 2015b).

### 3.2.4 Connectivité

La notion de connectivité dans le cadre de la tractographie reste ambiguë sans une description de la métrique exacte (ex. : quantité de *streamlines*, somme des pondérations de *streamlines*) utilisée à partir de la reconstruction du tractogramme. L’approche dite semi-globale permet de faire des analyses quantitatives en proposant une métrique d’intérêt qui représente l’aire totale de section transversale de fibre d’un faisceau (*fiber cross-sectional area*) ou l’aire de section transversale intra-axonale. Cette métrique a été proposée pour plusieurs raisons (Smith et al., 2013, 2015a, 2019, 2020).

L’approche dite semi-globale permet de faire des analyses quantitatives en proposant une métrique d’intérêt qui représente l’aire de section transversale intra-axonale (Smith et al., 2013, 2015a). Récemment Smith et al. ont appelé cette métrique la « capacité du faisceau de fibres » (*Fiber Bundle Capacity*, FBC). Ce terme illustre le fait que cette métrique fournit une estimation de la capacité d’un faisceau de fibres à transmettre des informations entre ses extrémités.

Cette métrique a été proposée pour deux raisons (Smith et al., 2013, 2015a, 2019, 2020) :

- La sensibilité et la spécificité du signal de diffusion au volume intra-axonal rendent cette mesure accessible (Raffelt et al., 2012b).
- Une estimation de la capacité d'un faisceau de fibres à transférer des informations est biologiquement interprétable (Smith et al., 2015a).

En outre, d'autres paramètres biologiques sont susceptibles d'influencer la connectivité tels que le diamètre des axones et l'importance de la myélinisation. Néanmoins ces paramètres biologiques ne peuvent pas être pris en compte en raison du manque de sensibilité des images pondérées en diffusion (Smith et al., 2020; Drobnyak et al., 2016; Whittall et al., 1997).

Enfin, la FBC n'est pas proportionnelle à la longueur des fibres bien que la longueur du faisceau puisse modifier les délais de conduction axonale (Swadlow et Waxman, 2012). Cependant Smith et al. ont proposé de considérer la longueur des fibres comme une propriété indépendante de la connexion.

Si nous voulons utiliser la FBC d'un faisceau particulier à travers plusieurs sujets pour la quantification de connectivité, nous souhaitons que ces quantités soient directement comparables entre les sujets, sans être biaisé par d'autres facteurs. Une comparaison directe de cette mesure entre les sujets nécessite des pré-traitements supplémentaires : une normalisation globale de l'intensité inter-sujets et l'utilisation d'une fonction de réponse moyenne de groupe pour la déconvolution (Raffelt et al., 2012b). La normalisation globale de l'intensité consiste en une correction du champ B1 afin de mettre à l'échelle des intensités des images pondérées en diffusion à une valeur d'intensité commune selon une image représentative (ex. : l'intensité de la matière blanche sur une image de B0 moyenne) (Raffelt et al., 2012b). L'ensemble de ces traitements assure une unité de densité de fibres apparente unitaire, comparable d'un sujet à l'autre (Smith et al., 2020).

Ensuite, l'analyse quantitative de la FBC sur une population nécessite une normalisation de la densité de connexion entre les sujets. Cette normalisation est plus souvent obtenue en générant simplement le même nombre de *streamlines* pour chaque

sujet. Néanmoins, c'est une solution imparfaite pour atteindre une normalisation de la densité de connexion. En plus du même nombre de *streamlines*, Smith et al. proposent un coefficient de proportionnalité pour atteindre une normalisation de la densité de connexion inter-sujets. Pour le sujet  $i$ , le coefficient de proportionnalité  $\mu_i$  relie la somme totale de la densité des tracks (*Track density*, TD) à la somme totale de la densité de fibre estimée (*Fiber density*, FD), calculés sur tous les fixels (population de fibres dans un voxel)  $f$  de ce sujet :

$$\mu_i = \frac{\sum_{f \in i} FD_f}{\sum_{f \in i} TD_f} \quad (3.12)$$

Étant donné que FD est une mesure du volume (3D), et TD est une mesure de la somme des longueurs des *streamlines* (1D),  $\mu$  est donc une mesure de la section transversale (2D). Dans la méthode de SIFT, ce paramètre spécifique au sujet permet une comparaison directe entre la densité des *streamlines* et le volume de fibre dans chaque fixel, afin de piloter le processus de filtrage des *streamlines*. Dans la méthode SIFT2, ce paramètre centre approximativement la distribution des poids des *streamlines*. Pour un *streamline* donné, ce paramètre  $\mu$  multiplié par le poids attribué à ce *streamline* est une mesure de la section transversale intra-axonale représentée par celle-ci.

Dans le cadre de la quantification avec FBC en utilisant SIFT2, nous nous intéressons aux densités de connexions de faisceaux d'intérêt macroscopiques. Un tel faisceau est représenté comme un sous-ensemble de *streamlines* dans le tractogramme du cerveau entier. Pour un exemple de faisceau  $p$  (qui est formé d'un sous ensemble de *streamlines*  $s$ ), c'est la somme des aires de section transversale intra-axonale des *streamlines* de ce faisceau d'intérêt qui donne accès à une mesure de la sections transversale intra-axonale à partir de la capacité de faisceau  $p$  d'un sujet  $i$  :

$$FBC_{p,i} = \mu_i \cdot \sum_{s_i \in p} w_{s_i} \quad (3.13)$$

où  $\mu_i$  le coefficient de proportionnalité pour le sujet  $i$ ,  $w_{s_i}$  est le poids de la *streamline* appartenant au faisceau  $p$ .

En conclusion, les approches semi-globales permettent de quantifier les différences de connectivité entre les groupes (ex. : patients vs contrôles) à partir des analyses à l'échelle individuelle (Smith et al., 2020) en fournissant des mesures comparables d'un sujet à l'autre.

### 3.3 De l'échelle individuelle à celle de la population : Création d'un tractogramme normatif

L'imagerie pondérée en diffusion permet d'étudier l'anatomie en lien avec ses fonctions associées grâce aux analyses de connectivité en lien avec les observations cliniques de la SCP. Cela peut aider à améliorer le ciblage individuel, à partir des données individuelles en étudiant la connectivité des zones de stimulation, afin de comprendre quels faisceaux sont stimulés et les résultats cliniques associés.

Néanmoins, dans les protocoles d'imagerie destinés pour la planification de la SCP, il peut exister des patients qui ne possèdent pas d'images pondérées en diffusion permettant une analyse de connectivité des zones de stimulation de la SCP ou des faisceaux autour des structures cibles de la SCP. C'est pour cela qu'un *template* de tractogramme ou tractogramme normatif pourrait aider à l'amélioration du ciblage.

De plus, les études récentes ont également montré la cohérence du tractogramme normatif afin d'expliquer la variation des résultats cliniques en relation avec la connectivité obtenue (Horn et al., 2017a). Le tractogramme normatif peut donc aider à comprendre les relations anatomo-cliniques dans l'application clinique destinée au ciblage dans la SCP.

Il existe différentes méthodes pour construire un tractogramme normatif. Horn et al. ont mis en correspondance les tractogrammes individuels obtenus avec une approche déterministe, puis ont fait la somme de tous les tractogrammes ramenés dans un espace standard (MNI) par recalage déformable des *streamlines*. Une autre stratégie peut être utilisée pour créer un tractogramme normatif. Elle consiste à mettre toutes les cartes de FOD des individus dans un espace commun (Raffelt et al., 2011, 2012b) :



- **Prétraitement des images pondérées en diffusion dans l'espace natif :** Pour cela, les étapes de traitements recommandées (Raffelt et al., 2012b, 2015, 2017) peuvent être suivies à l'aide du logiciel MRtrix (Tournier et al., 2019). Chaque image pondérée en diffusion doit d'abord être prétraitée dans son espace natif afin de réduire le bruit (Veraart et al., 2016a,b), ensuite traitée contre les distorsions géométriques liées à la susceptibilité et aux courants de Foucault (Andersson et al., 2003; Smith et al., 2004). Enfin, une correction pour homogénéiser l'intensité peut être également appliquée (Tustison et al., 2010). En utilisant MRtrix, les fonctions de réponse pour la matière blanche, grise et le liquide céphalo-rachidien ont été calculées. Enfin, l'utilisation de la moyenne des fonctions de réponse pour l'ensemble des individus est recommandée pour le calcul de la distribution des orientations des fibres (FOD) individuelles (Figure 3.12) (Dhollander et Connelly, 2016).

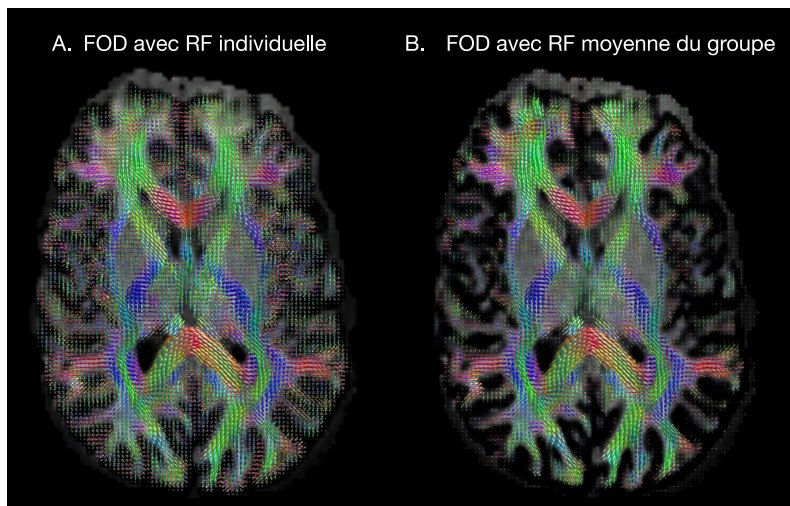


FIGURE 3.12 – A gauche, les FOD individuelles obtenues avec la fonction de réponse individuelle. A droite, les FOD individuelles obtenus avec une fonction de réponse moyenne du groupe pour un sujet (dans l'espace natif du sujet).

- **Création de *template* :** La création d'un *template* de FOD est réalisée par recalage déformable des FOD individuelles (Avants et Gee, 2004). Cette méthodologie de la création de *template* est disponible dans MRtrix. Notons que la normalisation des FOD individuelles nécessite une réorientation de chaque FOD. Contrairement à la réorientation du tenseur de diffusion (Alexander et al., 2001), la transformée affine locale entière,  $F$ , doit être appliquée pour

assurer non seulement la rotation mais également le cisaillement et la mise à l'échelle (Figure 3.13). Pour réorienter les FOD, une approximation du FOD par la somme d'un certain nombre de fonctions d'étalement de points (*Point Spread Function*, PSF), exprimées en utilisant la base d'harmoniques sphériques est utilisée (Raffelt et al., 2012a).

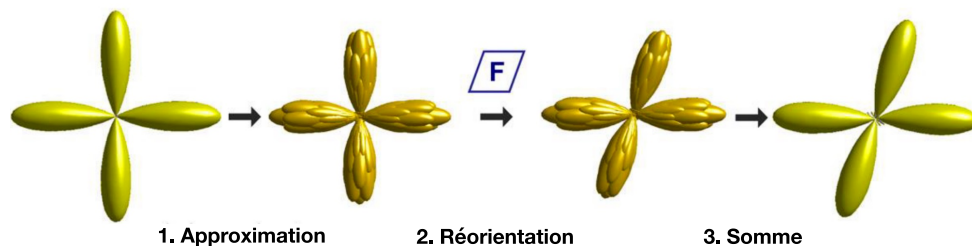


FIGURE 3.13 – Réorientation des FOD (Raffelt et al., 2011).

Une fois que toutes les FOD individuelles ont été ramenées dans un espace commun créé à partir des recalages itératifs des FOD, une image moyenne de toutes les FOD individuelles dans cet espace commun peut créer un *template* des FOD. Nous pouvons ensuite générer un tractogramme normatif à partir du *template* des FOD (Figure 3.14).

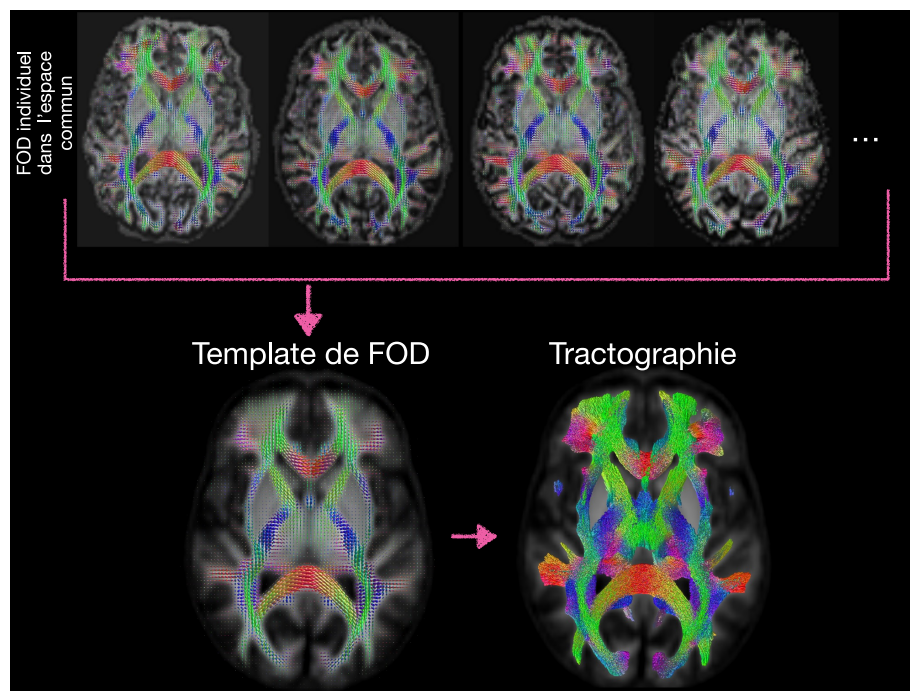


FIGURE 3.14 – En haut, les FOD individuelles des sujets dans l'espace commun. En bas, le *template* des FOD et le *template* de tractogramme construit à partir de ce *template* des FOD.

Une autre application potentielle du *template* des FOD consiste à effectuer des analyses basées voxels comme dans la mesure de densité de fibres apparente (Raffelt et al., 2012b), ou la morphométrie basée fixels (*Fixel Based Morphometry*, FBM) (Raffelt et al., 2017) afin de quantifier les différences de connectivité structurelle entre différents groupes avec les analyses normatives.

### 3.4 Exploration des territoires anatomo-fonctionnels par la méthode de *clustering*

Nous avons rappelé l'importance des territoires anatomo-fonctionnels pour l'efficacité de la SCP. Or un des avantages de l'imagerie pondérée en diffusion est de fournir les cartes de densité des *streamlines* des différentes régions d'intérêt et de déduire leur connectivité à l'échelle du voxel. Ce type d'approche permet d'explorer les territoires anatomo-fonctionnels des structures à l'échelle individuelle, ce qui est essentiel pour le ciblage chirurgical.

- **Tractographie du cerveau entier** : Pour cela, après l'application des prétraitements nécessaires (Chapitre 3.3), les tractogrammes individuels du cerveau entier peuvent être créés à partir des FOD, avec une approche probabiliste (Figure 3.15).

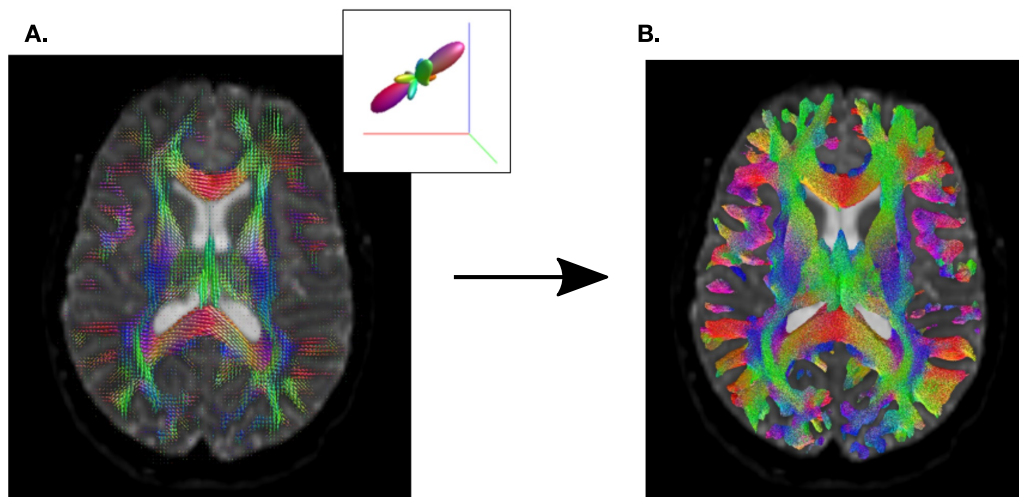


FIGURE 3.15 – Carte des FOD et tractogramme correspondant chez un individu.

— **Segmentation des régions d'intérêts (ROI)** : Nous pouvons ensuite utiliser les masques des régions d'intérêt afin d'extraire des faisceaux d'intérêt à partir du tractogramme du cerveau entier. Par exemple, si nous voulons étudier la connectivité corticale de diverses structures sous-corticales comme le NST et la RMS, les segmentations peuvent être réalisées à partir d'un atlas de Brodmann qui est disponible dans l'outil de MRICro. Cet atlas contient 39 aires corticales et une image anatomique qui nous permet de calculer les transformations nécessaires afin de ramener les segmentations des BA dans l'espace natif des sujets, en utilisant des recalages non-linéaires avec FSL (FLIRT et FNIRT) (Jenkinson et Smith, 2001). Nous pouvons ensuite adapter ces segmentations par le ruban cortical calculé par l'outil Freesurfer (Fischl et Dale, 2000). Le ruban cortical correspond à l'interface entre la matière grise et blanche, nous pouvons donc dilater ces segmentations afin d'avoir le maximum de matière blanche pour l'étude de la connectivité (Figure 3.16). Les segmentations sous-corticales peuvent être réalisées à partir de l'atlas YeB (Yelnik et al., 2007; Bardinnet et al., 2009). Nous pouvons également utiliser certaines segmentations manuelles qui ont été réalisées dans l'espace standard de MNI par des experts en neuroanatomie, auquel cas nous pouvons ramener ces segmentations dans l'espace natif des sujets, à partir de plusieurs recalages non-linéaires. Les segmentations peuvent être réalisées à partir des images anatomiques, ensuite ramenées dans l'espace des images pondérées en diffusion à partir des recalages.

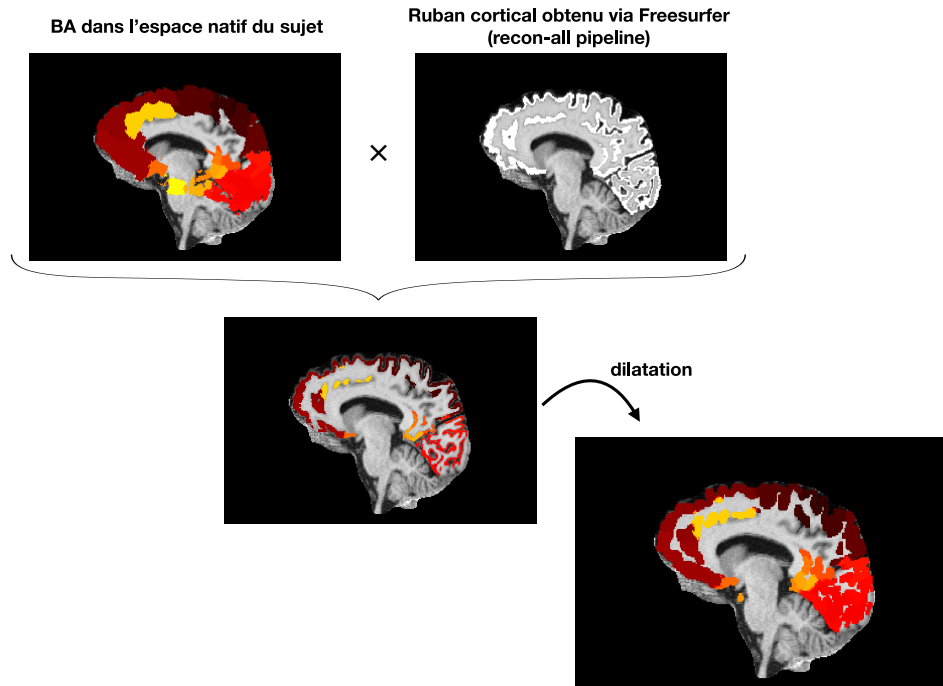


FIGURE 3.16 – Segmentations des aires de Brodmann dans l’espace natif chez un sujet en haut à gauche, le ruban cortical de ce sujet en haut à droite. La multiplication de ces deux dernières, enfin la dilatation de ce masque adapté par le ruban cortical. Chaque couleur représente une aire de Brodmann.

- **Extraction des faisceaux d’intérêt et des cartes de densité** : Nous pouvons utiliser les connaissances anatomiques (Jbabdi et al., 2015) afin d’isoler les faisceaux d’intérêt, en utilisant les masques d’inclusion et dans certains cas d’exclusion (par exemple, pour isoler la voie hyperdirecte, on peut utiliser le masque du NST et du cortex comme des masques d’inclusion, et exclure d’autres structures de GB). Nous pouvons également créer les cartes de densité qui correspondent aux faisceaux d’intérêt (Figure 3.17). Dans le cas de SIFT, la densité de *streamlines* d’un voxel donné est défini par le nombre de *streamlines* dans ce voxel. Dans le cas de l’application de SIFT2, elle est définie par la somme des poids des *streamlines* appartenant à ce voxel. Les cartes de densité peuvent également être créées à haute résolution, cette méthodologie étant avantageuse afin de créer ces cartes à la résolution de l’image anatomique au lieu de celle des images pondérées en diffusion. La méthodologie employée pour créer ces cartes évite l’utilisation de sur-échantillonnage, consistant plutôt à utiliser les informations (densité des *streamlines*) à l’échelle sub-voxelique (Calamante et al., 2011).

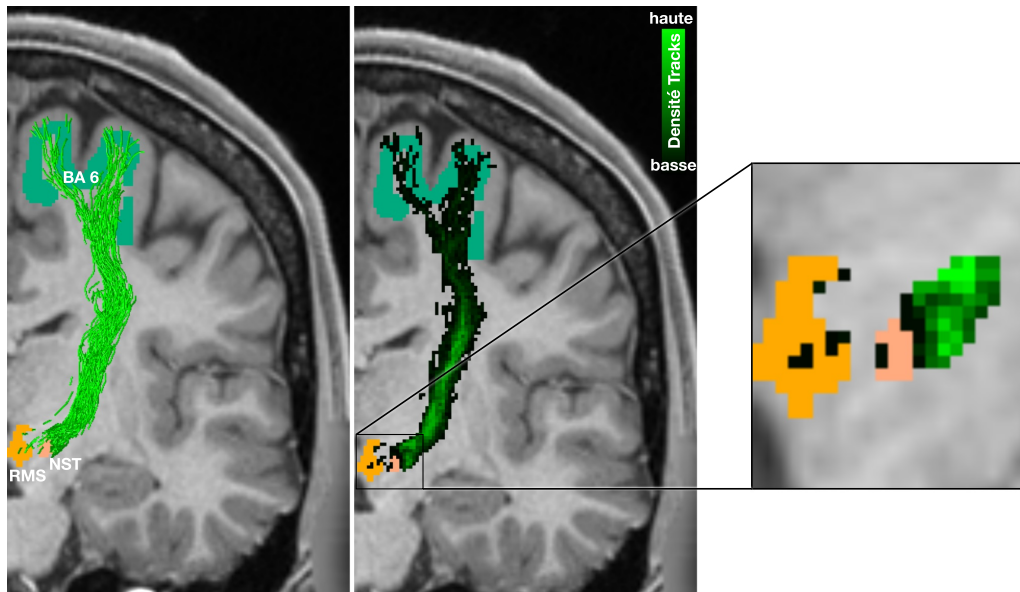


FIGURE 3.17 – *Streamlines* entre BA 6 et le NST et la RMS (avec SIFT) et carte de densité (en niveaux de vert) correspondant pour l’hémisphère gauche sur une coupe coronale. Il est possible d’extraire les densités des *streamlines* qui se superposent avec le masque du NST (en beige) et la RMS (en orange).

- **Profil de connectivité** : Ces cartes de densité, superposées avec les régions d’intérêt, permettent d’analyser la connectivité corticale des voxels au sein des ROI (par exemple les régions subthalamiques contenant l’ensemble du NST et de RMS) et de créer une nouvelle matrice qui va contenir le profil de connectivité de chaque voxel appartenant à ce ROI (Figure 3.18.B). Le nombre de lignes de cette matrice varie donc en fonction du nombre de voxels dans l’ensemble de ROI. Chaque ligne représentant le profil de connectivité d’un voxel a été normalisée par sa valeur maximale, afin d’avoir des limites restreintes de densité de tracts, ce qui permet de comparer les *clusters* inter-individuels dans un espace borné. Par conséquent, les données normalisées se situent dans l’intervalle  $[0, 1]$ .
- **Classification des voxels** : Il existe différentes méthodologies utilisées, comme *Find the biggest* (Behrens et al., 2003), ou *Winner takes all* (Ewert et al., 2018), afin d’isoler les subdivisions des structures selon la valeur maximale du profil de connectivité corticale de chaque voxel. Nous pouvons également regrouper les voxels qui ont un profil de connectivité similaire par classification ascendante hiérarchique (Lambert et al., 2012). C’est un algorithme itératif

qui regroupe les voxels deux-à-deux, créant ainsi une arborescence de *clusters* hiérarchique (Figure 3.18.C), selon la similarité de leur profil de connectivité, calculée avec une distance euclidienne. Cette classification a été réalisée avec la méthode de Ward, accessible dans l'environnement MATLAB, méthode permettant d'agréger les groupes en minimisant la somme des carrés des distances entre les profils des voxels de ces groupes.

Enfin, nous pouvons reconstruire un volume avec les étiquettes des groupes, attribuées par la classification ascendante hiérarchique (Figure 3.18.D)

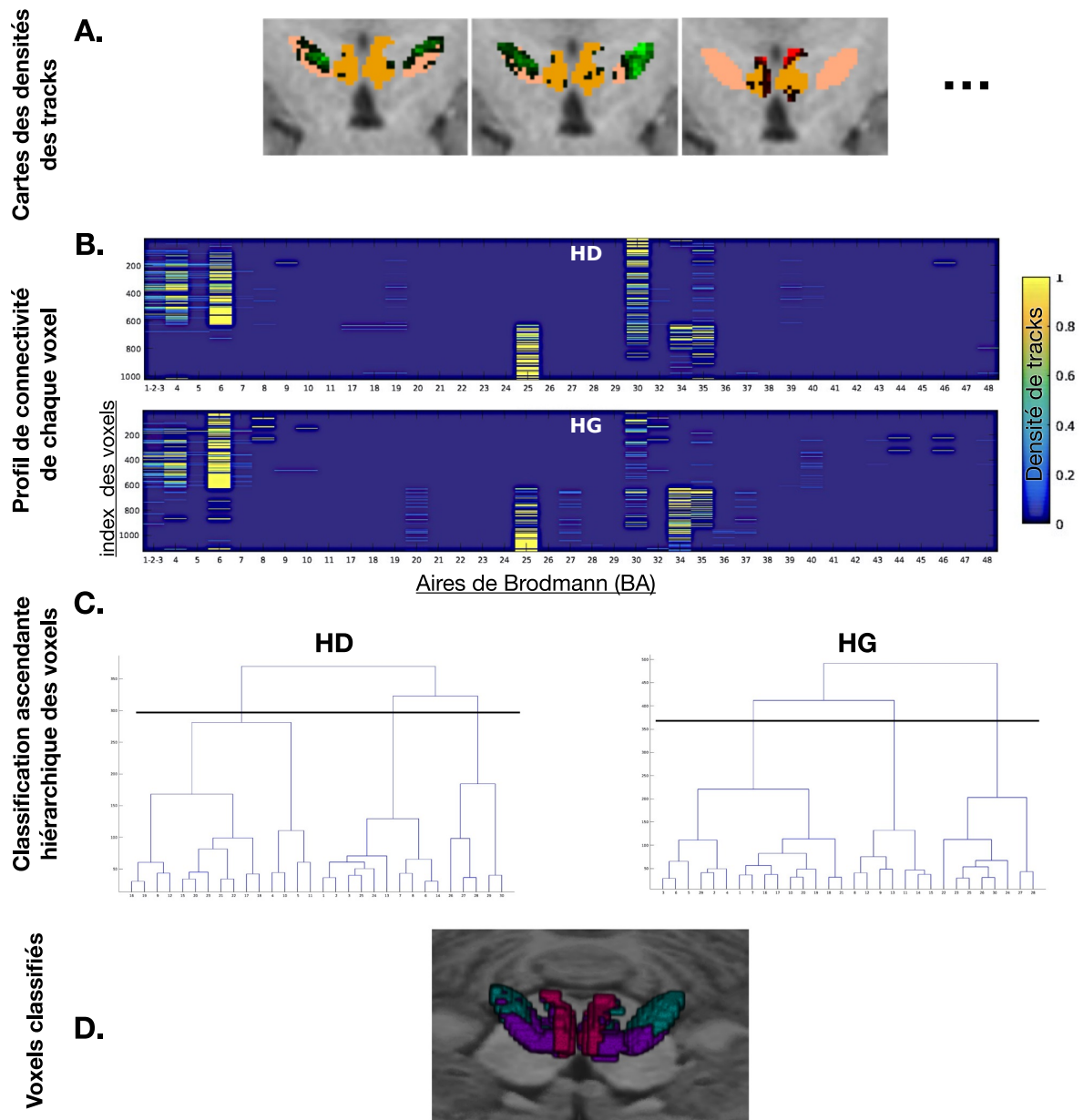


FIGURE 3.18 – Schéma des différentes étapes du processus permettant d’obtenir les *clusters* au sein de la région subthalamique, contenant l’ensemble du NST et la RMS. HD : hémisphère droit, HG : hémisphère gauche

Nous avons détaillé les différents points de traitement de diffusion utilisés dans les différents travaux constituant ce projet de thèse. Nous allons voir l’application de ces méthodologies dans les chapitres suivants où nous allons focaliser sur les territoires fonctionnels au sein du ganglion de la base avec un accent sur l’organisation anatomo-fonctionnelle de la région subthalamique dans la voie hyperdirecte.





# Objectifs

L'objectif général de cette thèse est de mieux connaître les voies d'entrée sur le système des GB, en particulier la voie cortico-subthalamique, chez l'Homme *in vivo* afin d'optimiser le ciblage en SCP pour augmenter le bénéfice individuel et comprendre les résultats positifs et les effets secondaires déclenchés par le recrutement des différents réseaux moteur, associatif et limbique.

1. Dans notre première étude, nous nous sommes focalisés sur l'organisation anatomo-fonctionnelle de la voie corticale projetant sur la région subthalamique, contenant le NST et la région médiane au NST (RMS). Cette étude a été menée sur des sujets sains, à partir de données issues du *Human Connectome Project*, en utilisant l'imagerie pondérée en diffusion. Notre objectif était de mettre en évidence les territoires anatomo-fonctionnels du NST et de la RMS en fonction des projections corticales sensori-motrices, associatives et limbiques pour les comparer à ceux définis chez l'animal par les projections pallidales externes. Ce travail a fait l'objet d'un article publié.
2. Deuxièmement, nous avons voulu comparer les résultats obtenus en 1. avec ceux obtenus chez les patients parkinsoniens, à partir de paramètres d'acquisition IRM adaptés à la recherche clinique avec un temps d'acquisition et une résolution moindre. Nous avons créé un tractogramme normatif à partir de cette cohorte de patients, afin d'étudier l'organisation anatomo-fonctionnelle de la voie cortico-subthalamique. Nous avons également utilisé deux approches : (i) la création de cartes probabilistes des *clusters* anatomo-fonctionnels de la région subthalamique, à partir des analyses individuelles réalisées chez les patients et (ii) l'obtention des *clusters* à partir du tractogramme normatif des patients. L'organisation des *clusters* obtenus avec ces deux approches a ensuite été comparée.

3. Notre troisième objectif a été de comprendre pourquoi la SCP du NST peut aggraver les troubles de la marche et de l'équilibre chez certains patients parkinsoniens neurostimulés et pas chez d'autres. Le tractogramme créé en 2. a permis d'étudier les relations anatomo-cliniques chez les patients neurostimulés précédemment et qui présentaient une aggravation postopératoire des troubles de la marche, afin d'essayer d'identifier par le recrutement de leur VTA si un réseau spécifique orico-subthalamique était impliqué.
4. Enfin, la dernière partie du manuscrit se focalise sur les altérations de connectivité corticale limbique sur les entrées des GB chez des patients atteints du syndrome (ou maladie) de Gilles de la Tourette (SGT) porteurs de comorbidités psychiatriques. L'objectif de ce travail est d'étudier les connectivités corticales des deux entrées des GB que sont le NST et le striatum sur une large cohorte de patients atteints de cette maladie développementale et de sujets sains appariés à l'âge.

# Travail Expérimental

## Première étude : Organisation anatomo-fonctionnelle de la voie hyperdirecte sur la région subthalamique chez l'Homme : étude en tractographie *in vivo* chez des sujets sains jeunes

Comme présenté en introduction, des études de connectivité structurelle *in vivo* ont identifié la voie hyperdirecte chez l'Homme (Aron et al., 2007; Brunenberg et al., 2012; Lambert et al., 2012; Plantinga et al., 2016), mais sans caractérisation détaillée des différents types de projections corticales. En particulier, l'existence de territoires anatomo-fonctionnels au sein du NST, mais également de la région médiale subthalamique adjacente (RMS), n'a pas été étudiée dans le détail.

Le but de cette étude réalisée par tractographie *in vivo* a été de caractériser la connectivité corticale hyperdirecte de la région subthalamique (NST et RMS) chez l'Homme. Nous avons analysé la topographie des territoires anatomo-fonctionnels ainsi définis, comparé la connectivité du NST et de la RMS, et étudié la possibilité qu'il existe un gradient anatomo-fonctionnel.

### Matériel et méthodes

Nous avons utilisé les données de 30 sujets sains et jeunes issues de la base de données du *Human Connectome Project* (HCP) (Van Essen et al., 2013). Toutes les données d'imagerie pondérée en diffusion (*Diffusion-weighted imaging*, DWI) ont été pré-traitées (Glasser et al., 2013; Sotiropoulos et al., 2013; Andersson et Sotiropoulos, 2015) et les images anatomiques (T1w) reconstruites dans l'espace de DWI.

Nous avons segmenté les régions sous-corticales à l'aide de l'Atlas YeB (Yelnik et al., 2007; Bardinnet et al., 2009), et le cortex en utilisant un atlas de Brodmann (voir chapitre 3.4). La MSR a été segmentée manuellement par deux experts anatomiques (Chantal François et Carine Karachi) dans l'espace standard du MNI, et ramenée dans l'espace natif de chaque sujet en utilisant FSL (FLIRT, FNIRT).

L'étude de connectivité a été faite dans l'espace natif des sujets, avec les données de diffusion en utilisant une modélisation de signal obtenue avec l'approche de « déconvolution sphérique contrainte » (Dhollander et Connelly, 2016; Jeurissen et al., 2014). La reconstruction de la tractographie du cerveau a été faite avec une approche probabiliste en générant 100 millions de lignes de champs (ou *streamlines*), puis après filtrage à 10 millions de *streamlines* avec SIFT (Smith et al., 2013) (chapitre 3.2.3). Les faisceaux d'intérêt ont été extraits à partir des tractogrammes et des régions d'intérêt. Afin d'isoler correctement la voie hyperdirecte et d'éliminer les voies directe et indirecte, nous avons utilisé les masques d'exclusion des pallidum, striatum et pédoncules cérébraux et réalisé l'exclusion croisée entre NST et RMS. Nous avons également créé les cartes de densité et de connectivité de chaque voxel de NST et RMS, et regroupé les voxels ayant des profils de connectivité suffisamment ressemblants en plusieurs groupes (ou *clusters*) en utilisant une classification ascendante hiérarchique comme expliqué dans le chapitre 3.4.

## Principaux résultats et discussion

Nous avons observé que les projections corticales sensori-motrices (BA 1-2-3, 4, 6 et 8) se terminent majoritairement dans la partie dorsale du NST (Figure I.1), alors que les projections corticales limbiques (notamment BA 25 et 34) sont surtout localisées dans le pôle du NST et surtout la RMS. Le cortex associatif a très peu de connexions avec le NST et la RMS.

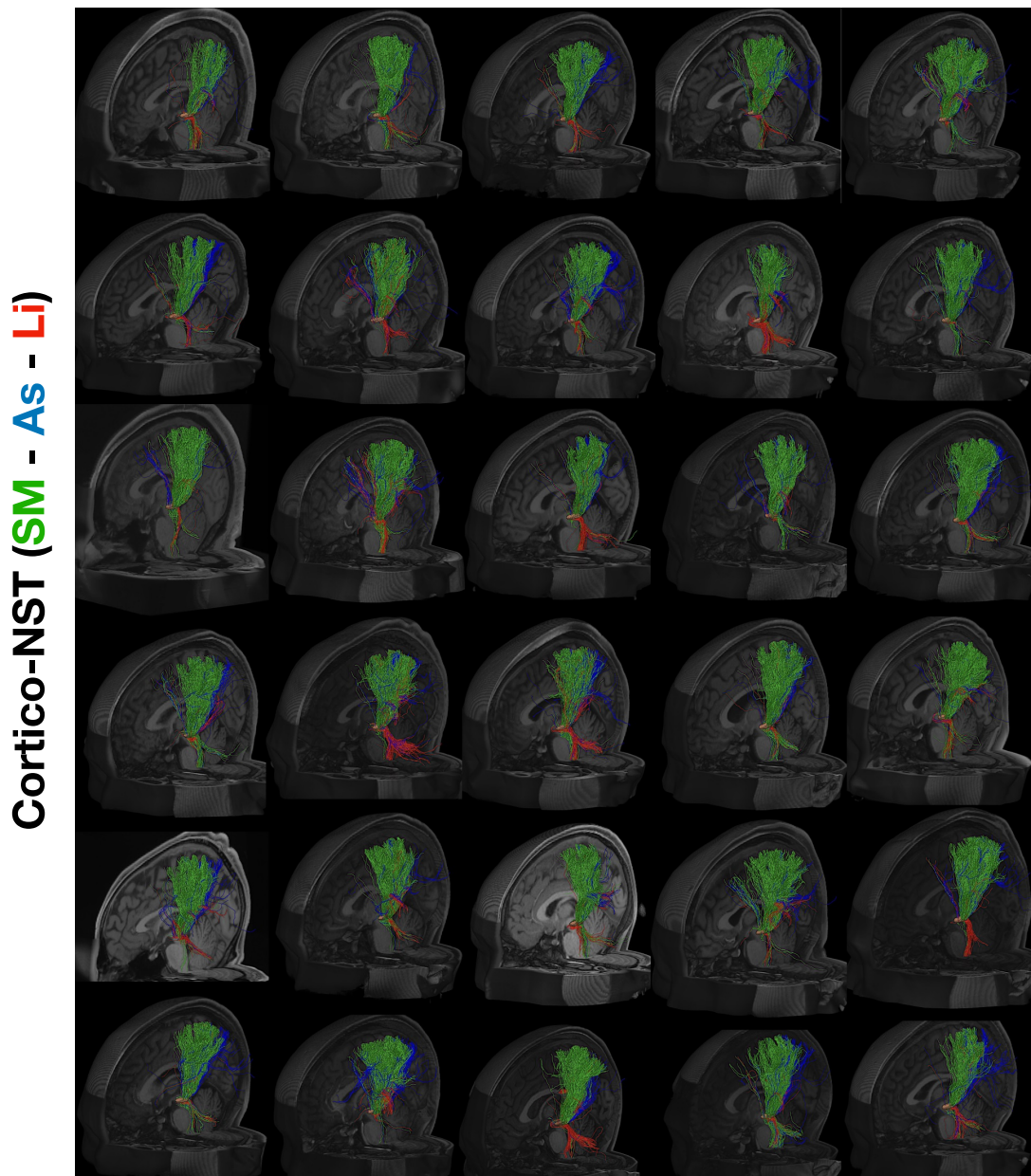


FIGURE I.1 – *Streamlines* sensori-motrices (en vert), associatives (en bleu) et limbiques (en rouge) de la voie cortico-NST chez 30 sujets.

Nous avons pu segmenter la région NST + RMS en trois *clusters* en fonction de la similitude de connectivité de chaque voxel : un *cluster* prédominant sensori-moteur dans la partie postéro-latérale du NST, un *cluster* hybride avec des connectivités sensori-motrices et limbiques dans la partie antéro-médiane du NST, et un troisième *cluster* à prédominance corticale limbique dans la partie la plus médiane de la MSR (Figure I.2).

Ces données confirment que 1) la voie hyperdirecte proprement dite est majoritairement sensori-motrice, 2) le pôle antéro-médian du NST est différent et reçoit des afférences limbiques corticales, et 3) que la RMS est exclusivement limbique surtout la région dite du triangle de Sano. Ces données montrent que les cartographies anatomo-fonctionnelles obtenues par les afférences pallidales et corticales du NST ne sont pas strictement superposées même si deux grandes régions se dégagent. Ces données obtenues *in vivo* en imagerie de diffusion illustrent le gradient anatomo-fonctionnel identifié par les études de traçage axonal chez l'animal.

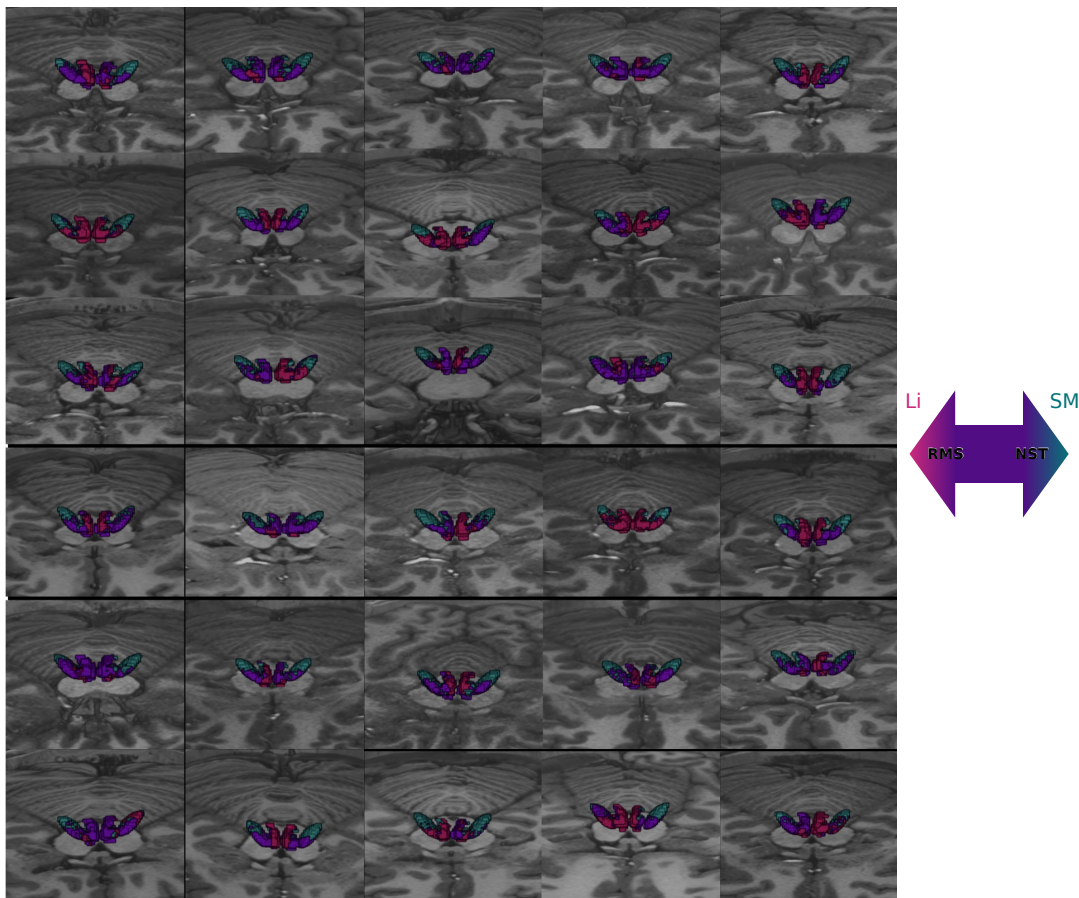


FIGURE I.2 – Clusters de la région subthalamique (NST et RMS) chez 30 sujets.

Notre étude confirme les données de la littérature montrant qu'au sein de la voie hyperdirecte, il existe un territoire sensori-moteur dans la partie postéro-latérale du NST, ainsi qu'un territoire limbique médian s'étendant largement au delà du pôle antéro-médian du NST et occupant préférentiellement la RMS (Haynes et Haber, 2013; Lambert et al., 2012). En comparaison, les cortex associatifs participent peu à

la voie hyperdirecte, et leurs terminaisons ne peuvent permettre de délimiter clairement un territoire associatif dans le NST ou dans la RMS.

Même si la partie postéro-latérale du NST représente la cible la plus utilisée pour traiter les symptômes parkinsoniens, certaines équipes ont rapporté une meilleure efficacité avec une cible légèrement plus antérieure (Benabid et al., 2000; Welter et al., 2014). Cette partie plus centrale du NST pourrait correspondre à une zone où les projections corticales motrices et non-motrices se superposent (comme illustré dans l'étude précédente), ce qui permettrait un meilleur bénéfice thérapeutique. Nous émettons donc l'hypothèse que le centre du NST, qui intègre des informations associatives provenant des afférences pallidales externes et des informations prémotrices provenant de projections corticales, pourrait être la cible de choix pour la SCP dans la maladie de Parkinson.

Il est également clair que les complications psychiatriques de la SCP rencontrées chez les patients parkinsoniens, en particulier lorsque le contact efficace de l'électrode est positionnée de manière antéro-médiale (Kim et al., 2012; Mallet et al., 2007; Welter et al., 2014), peuvent être expliquées par la stimulation du territoire limbique du NST. Signalons d'ailleurs qu'un effet bénéfique de la SCP du NST antéro-médial a été rapporté chez des patients ayant des troubles obsessionnels-compulsifs résistants (Chabardès et al., 2013).

Même si la subdivision en territoires anatomo-fonctionnels du NST basée sur les entrées corticales est cohérente chez tous les sujets, il existe des variations interindividuelles. Tenir compte des données individuelles pourrait ainsi aboutir à un ciblage chirurgical personnalisé de la SCP.



## **Contributions personnelles**

J'ai effectué la tractographie des données, ainsi que les différentes segmentations :

- Le recalage non-linéaire de la RMS segmentée par Carine Karachi et Chantal François;
- L'adaptation des aires de Brodmann avec ruban cortical et dilatation à chaque sujet;
- La tractographie probabiliste, le filtrage et les extractions des faisceaux, ainsi que la création des différentes cartes de densité;
- La classification ascendante hiérarchique afin d'obtenir les territoires anatomo-fonctionnels;
- L'analyse statistique des résultats.



# The anatomo-functional organization of the hyperdirect cortical pathway to the subthalamic area using in vivo structural connectivity imaging in humans

Gizem Temiz<sup>1,2</sup> · Sophie B. Sébille<sup>1,2</sup> · Chantal Francois<sup>1</sup> · Eric Bardinet<sup>1,2</sup> · Carine Karachi<sup>1,3</sup>Received: 25 June 2019 / Accepted: 12 December 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

## Abstract

The subthalamic nucleus (STN) receives direct cortical inputs which constitute the so-called hyperdirect pathway. In monkeys, motor cortices innervate the whole extent of the STN whereas limbic cortices innervate only its anteromedial part extending more medially outside the nucleus. Tractography studies in humans have also identified motor cortical inputs to the STN, but little is known about the associative and limbic cortical projections. Therefore, the aim of this study was to investigate the anatomo-functional organization of the cortical projections to the STN and to the adjacent medial subthalamic region (MSR). We used diffusion-weighted imaging-based tractography acquired from 30 subjects from the Human Connectome Project. We performed a whole-brain probabilistic tractography using MRTrix and extracted streamlines of interest between 39 cortical masks and both the STN and the MSR to provide track-density maps. Agglomerative clustering method was used to classify the voxels of the regions of interest. We found that the STN receives major inputs from the sensorimotor cortices and few inputs from the limbic cortices. On the other hand, the MSR receives mainly cortical limbic projections and few from the sensorimotor cortices. Weak connections were found between the associative cortices and both the STN and the MSR. We found a dominant motor cluster located in the posterolateral STN, a limbic cluster located medially in the MSR, and an intermediate motor-limbic cluster in between. Our findings show that the hyperdirect pathway is anatomo-functionally organized with a poor participation of associative cortices.

**Keywords** Cortical projections · Subthalamic area · Diffusion-weighted imaging-based tractography · Sensorimotor cortex · Limbic cortex · Human

## Abbreviations

BA Brodmann areas  
DBS Deep brain stimulation  
DWI Diffusion-weighted imaging  
FA Fractional anisotropy  
FOD Fiber orientation distributions

MSR Medial subthalamic region  
MR Magnetic resonance  
MRI Magnetic resonance imaging  
PD Parkinson's disease  
ROI Region of interest  
STN Subthalamic nucleus  
LH Left hemisphere  
RH Right hemisphere

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00429-019-02012-6>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Chantal Francois  
ch.francois.deligne@gmail.com

- <sup>1</sup> Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, CNRS, INSERM, APHP GH Pitié-Salpêtrière, Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM), 75013 Paris, France
- <sup>2</sup> Center for Neuroimaging Research, CENIR, Paris, France
- <sup>3</sup> Department of Neurosurgery, AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

## Introduction

Deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) alleviates remarkably motor symptoms of patients with Parkinson's disease (PD) that respond to dopaminergic medication (Limousin et al. 1998). In PD patients, it was also shown that STN DBS can induce psychiatric symptoms such as hypomanic status especially when the chosen contacts of the DBS electrodes are located in the anteromedial

part of the nucleus (Kim et al. 2012; Welter et al. 2014). Moreover, anteromedial STN DBS is also used with success to alleviate symptoms of patients with severe and resistant obsessive–compulsive disorders (Mallet et al. 2008). These differential effects obtained along the anteroposterior axis of the STN were specifically attributed to its anatomic-functional subdivision into three territories: a sensorimotor territory located in the posterolateral STN that encodes motor and sensitive information, an associative territory located in the central STN that encodes cognitive information and a limbic territory in the anteromedial STN that encodes emotional and motivational information (Haber et al. 1993; Shink et al. 1996; François et al. 2004; Karachi et al. 2005).

This tripartite subdivision was supported by numerous experimental data obtained in several animal species showing that three anatomic-functional territories of the cortico-striato-pallidal pathway are preserved in the pallido-subthalamic projections (Haber et al. 2000; Parent and Hazrati 1995; Shink et al. 1996). It was also shown that these anatomic-functional territories, especially the associative and the limbic, have no clear-cut boundaries, but are separated by functional gradients, as observed using tract tracing in monkey (Karachi et al. 2005). This specific partition of the STN was also confirmed functionally in awake monkey. Microinjections of the GABA antagonist (bicuculline) into the posterolateral STN induces abnormal movements such as hemiballismus whereas microinjections into the anteromedial STN induce stereotyped behaviors (Crossman et al. 1984; Karachi et al. 2009). Based on this segregation given by external pallidal afferences, it is thus possible to define a sensorimotor part located in the posterolateral STN, the associative part in the central STN, and the limbic part in the anteromedial tip.

The STN also receives direct excitatory inputs from the cortex, referred as the hyperdirect pathway (Nambu et al. 1996). The hyperdirect pathway characterizes a monosynaptic connection between the different cortical areas, whatever their function, and the STN. In rat, the primary motor cortex, the granular insular cortex, the prelimbic-medial orbital areas of the prefrontal cortex, and the anterior cingulate cortex are the major sources of cortical inputs to the STN with no projection originating from the post-central cortex (Afsharpour 1985; Canteras et al. 1990; Maurice et al. 1998). However, anatomic-functional comparisons between cortical areas of rodent and primate are difficult because of the relative absence of associative cortices in rodent. In monkeys, numerous tract-tracing studies have shown that all motor cortices [Brodmann areas (BA) 4, 6, Supplementary Motor Area (SMA), pre-SMA, and motor cingulate cortex (BA 24c)] are at the origin of the hyperdirect pathway (Künzle 1975, 1978; Hartmann-von Monakow et al. 1978; Jürgens 1984; Nambu et al. 1996, 1997; Takada et al. 2001; Haynes and Haber 2013). All these studies suggest that

within the STN, the motor cortical area occupies the whole extent of the STN (Nambu et al. 1996, 1997), the ventral part of the nucleus being devoted to the frontal eye field and the supplementary eye field projections (Künzle and Akert 1977; Hartmann-von Monakow et al. 1978, Jürgens 1984; Shook et al. 1991).

In comparison, few studies indicate if the limbic and above all the associative cortices could compose the hyperdirect pathway. Thus, in monkey, only the limbic cortical BA 14 and the associative cortical BA 46 and 9 were reported to project to the STN (Künzle 1978; Hartmann-von Monakow et al. 1978; Haynes and Haber 2013). These limbic cortical inputs innervate not only the anteromedial part of the STN but extend to an adjacent region medially located (Haynes and Haber 2013). Indeed, the anteromedial limit of the STN with the adjacent structures is difficult to delineate especially in rat, leading the tip of the STN open (Hammond and Yelnik 1983). This medial area, also named parasubthalamic nucleus (Goto and Swanson 2004), continues medially towards the medial line where the so-called “triangle de Sano” was defined (Sano et al. 1966) and sometimes referred as the posterior hypothalamus (Sano 1962). This medial subthalamic region contains many tracts such as the Forel’s fields (Forel 1877), the pallido-thalamic, nigro-thalamic or mammillo-tegmental tracts (Neudorfer and Maarouf 2018). It is interesting to note that the Sano triangle is an old surgical target for treating violent behavior seen in many psychiatric disorders with interesting clinical results using lesioning and more recently DBS (Sano et al. 1966, 1970; Franzini et al. 2013). Aggressive behavior was also observed in a parkinsonian patient treated with STN DBS when the stimulating contact of the electrode was located in this medial subthalamic area (Bejjani et al. 2002). Based on these clinical observations, it looks probable that this medial subthalamic region (MSR) could receive important limbic information notably from the cortex.

Data obtained in human using diffusion-weighted imaging-based (DWI) tractography have also suggested that the motor cortex, but also the prefrontal and limbic orbitofrontal cortices projected to the STN (Aravamuthan et al. 2007; Brunenberg et al. 2012; Lambert et al. 2012; Accolla et al. 2014; Mulder et al. 2014; Avecillas-Chasin and Rascón-Ramírez 2016; Petersen et al. 2016, Akram et al. 2017b). The evidence of a tripartite subdivision of the STN has been the subject of debates and challenged (Alkemade and Forstmann 2014; Lambert et al. 2015), and it is still unclear whether the whole associative cortical areas are connected to the human STN, and to what extent the different anatomic-functional cortical projections are segregated within the nucleus.

Here, we aim to determine which cortical areas composed the hyperdirect pathway and search for an anatomic-functional subdivision of the STN based on cortical functions in

human. For that, we analyzed the connectivity of the whole cortex classified into three groups based on functions (sensorimotor, associative and limbic) with both the STN and the MSR in 30 healthy subjects. We used DWI to provide new neuroimaging evidences of the anatomo-functional organization of the hyperdirect pathway to the STN area in human.

## Materials and methods

### Volunteers

Data from 30 healthy volunteers (12 male, average age 30 years) from the Human Connectome Project (HCP) were included in this study (Van Essen et al. 2013). Selected subjects were those already chosen for a previous study (Sébillé et al. 2017). HCP experiments were performed in accordance with relevant guidelines and regulations and the experimental protocol was approved by the Institutional Review Board. Our choice to use 30 healthy volunteers is based on three criteria. First, standard deviations for the inter-volunteer streamline numbers being small, the streamline numbers were considered as a homogeneous population. Second, volunteers used from the HCP database are young adults with small ventricles and no cortical atrophy, which provides an excellent alignment of our deformable YeB atlas (Bardinet et al. 2009) onto each MRI volunteer's data. These features also enable us to reliably segment the different cortical and subcortical areas. Third, a population size of 30 HCP healthy volunteers has already been used in other tractography studies (see for example Wang et al. 2018; Ugurlu et al. 2018).

### Data processing

The methodological pipeline used to estimate DWI-based connectivity of the whole cortex to the STN and the MSR is summarized in Supplementary Fig. 1. HCP data acquisition specifications and preprocessing steps that we used were explained in previous studies (Glasser et al. 2013; Sotiropoulos et al. 2013; Andersson and Sotiropoulos 2015) and detailed in Supplementary Methods (Image acquisition and preprocessing).

The STN was segmented using our in-house 3D histological and deformable atlas (YeB atlas), the MSR were manually segmented by two anatomical experts (CK, CF), and cortical areas were segmented using the Brodmann atlas projected to the native space of our subjects (See Supplementary Methods, segmentation of regions of interest). Diffusion data were processed with the MRtrix (<http://www.mrtrix.org>) software and we estimated the distribution of fiber orientations (FOD) present within each voxel using the multi-shell multi-tissue Constrained Spherical Deconvolution (MSMT-CSD) framework (Dhollander et al.

2016; Jeurissen et al. 2014). We used a whole-brain probabilistic tractography in a multi-shell multi-tissue framework because of its greater sensitivity for the detection of crossing and curving fibers (Tournier et al. 2012; Wilkins et al. 2015; Petersen et al. 2016). Whole-brain probabilistic tractography was run in the subject's native space with the following parameters: 100 million streamlines, step length of 0.1 mm, curvature threshold of 45°, minimum tract length of 6 mm, maximum tract length of 250 mm and fiber orientation distribution amplitude cut-off of 0.1. Spherical-deconvolution Informed Filtering of Tractograms (SIFT) was applied to reduce the number of streamlines to 10 million to provide a biologically meaningful estimate of structural connection density by removing false positive tracts (Tournier et al. 2010; Smith et al. 2013) and reducing tractography biases (Maier-Hein et al. 2017).

78 tracts were extracted between 39 cortical masks and both the STN and the MSR for each subject, for each hemisphere. To avoid streamlines that traverse basal ganglia before reaching the STN (corresponding to the direct and indirect pathways), and thus to isolate hyperdirect cortico-STN fibers, exclusion masks were applied to the striatum, as well as the internal and external pallidum. The cerebral peduncles (CP) were used as exclusion masks to avoid the pyramidal tract. Cross exclusion between STN and MSR was also applied during the extraction of streamlines of interests. These exclusion masks were computed using an automatic atlas-based method, and we have checked that an alternative careful manual delineation of these masks on three random subjects did not produce statistically significant changes.

Track-density maps were calculated for all reconstructed pathways in subject native anatomical space (Calamante et al. 2010). Sub-parcellation of the STN and the MSR was then generated by hierarchical agglomerative clustering using Ward's method (Gan et al. 2007) as previously used successfully by Lambert et al. (2012) (See Supplementary Methods, Hierarchical Agglomerative Classification).

### Statistical analysis

To quantify the connectivity differences of the STN and MSR, we calculated the mean number of streamlines, expressed as a percentage, between the cortical areas and both the STN and the MSR for each subject and averaged across 30 subjects. Comparison of sensorimotor, associative, limbic projections were also performed with the sum of the mean streamline numbers for the whole of the sensorimotor, associative and limbic cortices separately. In these cases, the sum of standard deviations was calculated as the square root of the sum of the variances. Comparison of cortex-STN connectivity and cortex-MSR connectivity results were performed using the Wilcoxon signed-rank test (MATLAB 2016b), variability being expressed as standard deviation.

## Results

### Cortical connectivity to the STN

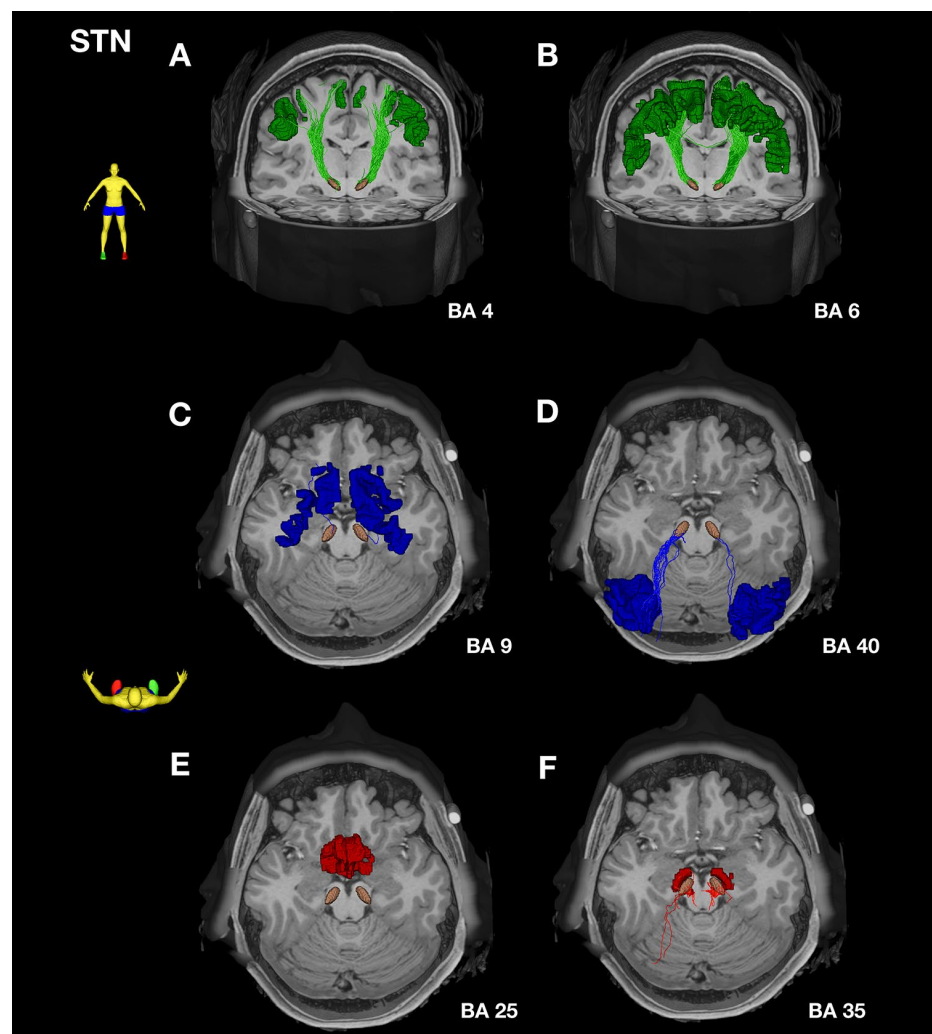
All the cortical projections to the STN are listed in Table 1 and the main cortical projections can be visualized in Fig. 1.

Sensorimotor cortical areas were highly connected to the ipsilateral STN. The most connected cortical areas for both hemispheres were the premotor cortex BA 6 [39.98% for right hemisphere (RH), 36.65% for left hemisphere (LH)] and the primary motor cortex BA4 (28.61% for RH, and 31.56% for LH) compared to all other sensorimotor, associative and limbic cortices across the 30 subjects. A weaker sensorimotor connection was observed with the frontal eye field BA 8 (0.58% for RH, and 0.89% for LH) and with the primary somatosensory cortex BA 1–2–3 (10.77% for RH, 13.73% for LH) compared to the other sensorimotor areas.

Weak connectivity was obtained with the associative cortices, even for the most connected ones such as the parietal somatosensory cortices BA 5 (3.51% for RH, 2.18% for LH) and BA 7 (1.43% for RH, 0.67% for LH). The other associative cortices had very weak connectivity, characterized by streamline numbers inferior to 0.5%. They were in descending order : BA 43, 9, 40, 39, 19, 37, 44, 46, 20, 21, 22, 10, 47, 29, 45, 18, 42, 38, 41, 17 for the RH, and BA 40, 9, 43, 19, 39, 44, 37, 46, 20, 45, 22, 18, 10, 29, 42, 47, 41, 21, 38, 17 for the LH.

The limbic projections to the STN mainly concerned the agranular retrolimbic cortex BA 30 (10.46% for RH, 5.85% for LH), the perirhinal cortex BA 35 (3.55% for RH, 1.63% for LH) and the insular cortex BA 48 (0.81% for RH, 1.02% for LH). The other limbic cortices were weakly connected to the STN with streamline numbers inferior to 0.5%. They were in descending order: BA 34, 32, 23, 25, 27, 36, 26, 28, 11, 24 for the RH, and BA 27, 32, 23, 34, 26, 25, 24, 36, 11, 28 for the LH.

**Fig. 1** Examples of streamlines connecting cortical areas with the STN in 3D. STN connections with the primary motor cortex BA 4 (a) and premotor cortex BA 6 (b) are represented in green, with the associative prefrontal cortex BA 9 (c) and parietal cortex BA 40 (d) in blue, and with the limbic subgenual cortex BA 25 (e) and perirhinal cortex BA 35 (f) in red. Note that numerous connections from the motor cortical areas were observed



## Brain Structure and Function

**Table 1** Mean number of cortical streamlines (%) with STN and med-STN

BA	RH			LH		
	Mean number of streamlines (%)		P value	Mean number of streamlines (%)		P value
	STN	MSR		STN	MSR	
1–2–3	10.772	0.365	<b>0.000***</b>	13.730	0.463	<b>0.000***</b>
4	28.606	1.175	<b>0.000***</b>	31.564	3.238	<b>0.000***</b>
6	39.977	4.876	<b>0.000***</b>	36.655	7.433	<b>0.000***</b>
8	0.578	0.723	0.210	0.893	0.933	0.530
5	2.183	0.101	<b>0.000***</b>	3.514	0.284	<b>0.000***</b>
7	0.6710	0.081	<b>0.000***</b>	1.429	0.122	<b>0.000***</b>
9	0.250	0.371	0.420	0.311	0.434	0.290
10	0.015	0.014	0.060	0.018	0.017	0.530
37	0.101	1.614	<b>0.000***</b>	0.097	1.582	<b>0.000***</b>
39	0.183	0.014	<b>0.000***</b>	0.156	0.023	<b>0.000***</b>
40	0.230	0.007	<b>0.000***</b>	0.602	0.081	<b>0.000***</b>
46	0.075	0.115	0.570	0.082	0.087	0.970
47	0.010	0.000	0.040*	0.010	0.023	0.610
18	0.003	0.074	0.020*	0.026	0.046	0.420
19	0.116	0.108	0.020*	0.153	0.052	0.010**
20	0.057	3.782	<b>0.000***</b>	0.056	3.244	<b>0.000***</b>
21	0.049	0.027	0.120	0.005	0.006	1.000
22	0.046	0.007	<b>0.000***</b>	0.036	0.006	0.020*
44	0.150	0.034	<b>0.000***</b>	0.105	0.081	0.250
45	0.008	0.007	0.600	0.036	0.052	0.990
29	0.008	0.014	0.700	0.015	0.000	0.040*
38	0.003	0.027	0.290	0.000	0.041	0.010**
41	0.003	0.000	0.330	0.010	0.000	0.080
42	0.005	0.000	0.160	0.015	0.006	0.060
43	0.397	0.061	<b>0.000***</b>	0.253	0.041	<b>0.000***</b>
17	0.000	0.054	0.010**	0.000	0.029	0.020*
11	0.003	0.000	0.330	0.000	0.000	–
28	0.003	0.142	<b>0.000***</b>	0.000	0.098	<b>0.000***</b>
32	0.204	0.480	0.040*	0.385	0.550	0.010**
25	0.077	49.865	<b>0.000***</b>	0.028	44.560	<b>0.000***</b>
34	0.217	13.522	<b>0.000***</b>	0.077	23.433	<b>0.000***</b>
35	3.551	7.693	0.230	1.638	5.556	0.040*
30	10.462	5.403	0.040*	5.857	2.682	<b>0.000***</b>
36	0.021	0.858	<b>0.000***</b>	0.005	0.736	<b>0.000***</b>
23	0.095	0.007	<b>0.000***</b>	0.342	0.070	0.010**
26	0.018	0.000	0.010**	0.048	0.006	0.010**
27	0.044	4.978	<b>0.000***</b>	0.824	1.448	<b>0.000***</b>
24	0	0.007	0.330	0.008	0.012	0.720
48	0.810	3.397	0.070	1.016	2.526	0.160

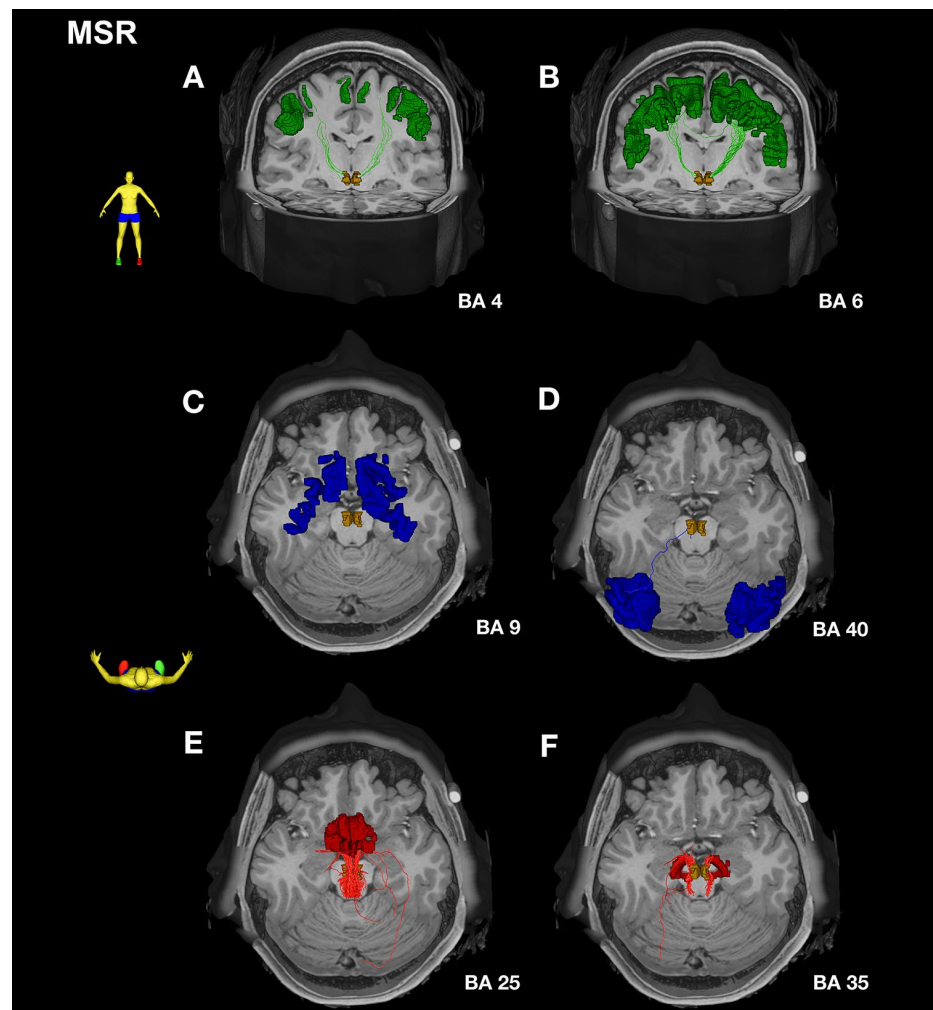
BA Brodmann area, LH left hemisphere, RH right hemisphere

\* $p \leq 0.05$ ; \*\* $p \leq 0.01$ ; \*\*\* $p \leq 0.001$  (in bold)**Cortical connectivity to the MSR**

All the main cortical projections to the MSR are listed in Table 1 and the main projections can be visualized in Fig. 2.

The sensorimotor cortices were weakly connected to the MSR. The highest connectivity was obtained with the premotor cortex BA 6 (4.88% for RH, 7.43% for LH) and with the primary motor cortex BA 4 (1.17% for RH, 3.24% for LH) compared to other sensorimotor areas such

**Fig. 2** Examples of streamlines connecting cortical areas with the MSR in 3D. MSR connections with the primary motor cortex BA 4 (a) and premotor cortex BA 6 (b) are represented in green, with the associative prefrontal cortex BA 9 (c) and parietal cortex BA 40 (d) in blue, and with the limbic subgenual cortex BA 25 (e) and perirhinal cortex BA 35 (e) in red. Note that numerous connections from the limbic cortical areas were observed



as the frontal eye field oculomotor area, BA 8 (0.72% for RH, 0.93% for LH) or the somatosensory cortex BA 1–2–3 (0.36% for RH, 0.46% for LH).

The associative cortices had the lowest connectivity with the MSR compared to sensorimotor and limbic cortices, with the inferior temporal cortex BA 20 (3.78% for RH, 3.24% for LH), and the posterior inferior temporal gyrus BA 37 (1.61% for RH and 1.58% for LH) being the most connected associative areas. Moreover, the other weak connected associative cortices, with streamline numbers below 0.5%, were in descending order: BA 9, 46, 19, 5, 7, 18, 43, 17, 21, 38, 39, 10, 29, 39, 40, 45, 22, 47, 41, 42 for the RH, and BA 9, 5, 7, 46, 44, 40, 19, 18, 45, 38, 43, 17, 39, 47, 10, 21, 22, 42, 29, 41 for the LH.

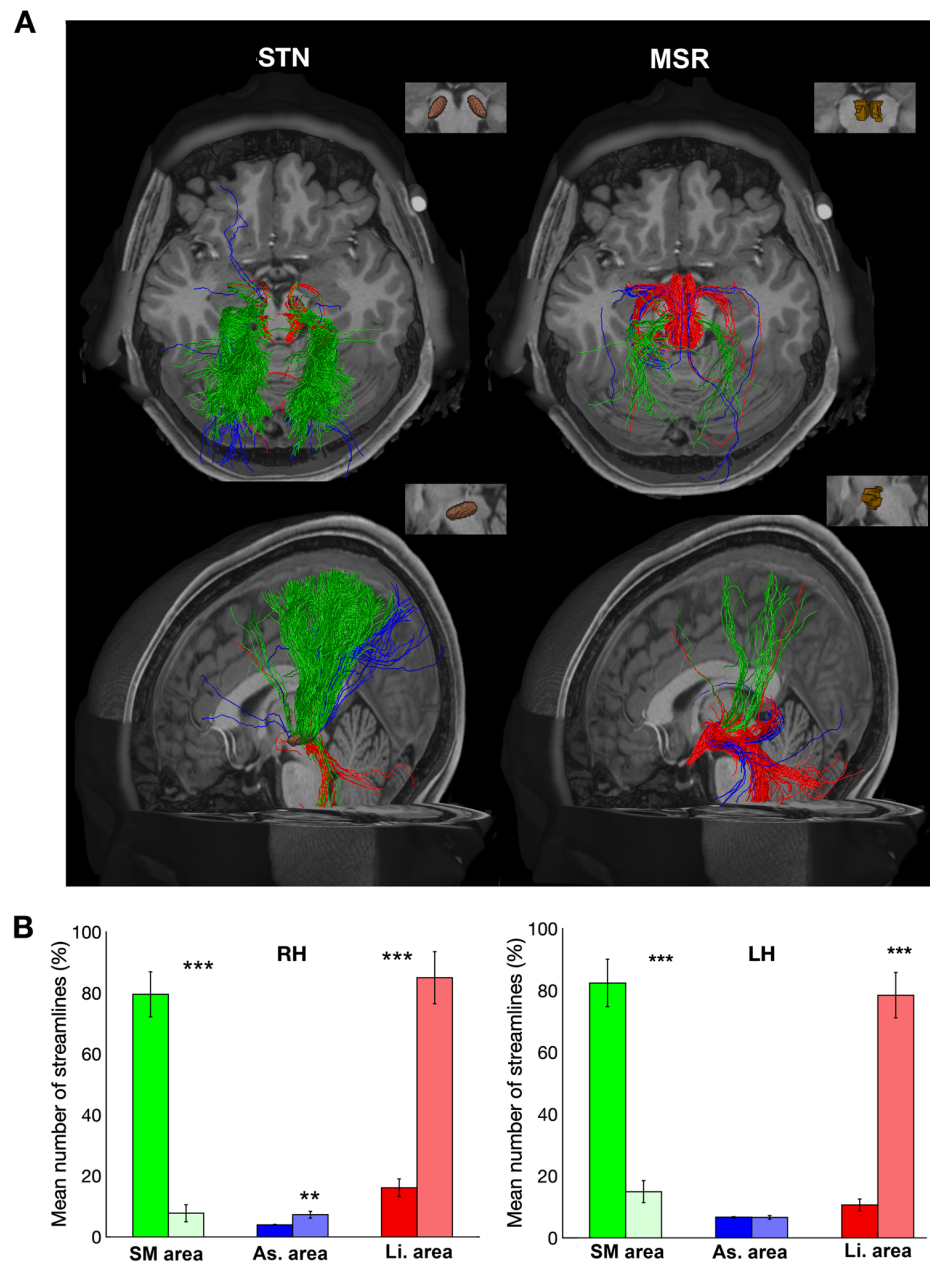
The most connected limbic cortical area with the MSR was the subgenual cingulate cortex BA 25 (49.86% for the RH, 44.56% for the LH) compared to the other limbic cortical areas across the 30 subjects. The other limbic cortical projections consisted of streamlines between the MSR and the entorhinal cortex BA 34 (13.52% for the RH, 23.43%

for the LH), the perirhinal cortex BA 35 (7.69% for the RH, 5.56% for the LH), the agranular retrolimbic area BA 30 (5.40% for the RH, 2.68% for the LH), the parahippocampal area BA 27 (4.98% for the RH, 1.45% for the LH), and the insular cortex BA 48 (3.40% for the RH, 2.57% for the LH). The mean connectivity of other limbic cortices was much weaker (less than 1% streamlines). In descending order, they consisted of BA 36, 32, 28, 23, 24, 26, 11 for both hemispheres.

### Comparison of cortical connections to the STN and the MSR

The percentage of the average number of streamlines connecting all the sensorimotor cortices to the STN (79.49% for the RH, 82.39% for the LH) was much higher ( $p \leq 0.001$ ) than those connecting the MSR (7.71% for the RH, 14.91% for the LH) (Fig. 3). Significant results were also observed for each of the BA 1–2–3, 4 and 6 for both hemispheres

**Fig. 3** 3D views of streamlines connecting the overall cortex with the STN and MSR. **a** 3D horizontal view (upper line) and sagittal view (lower line) of the overall sensorimotor (in green), associative (in blue), and limbic (in red) cortical streamlines connected to the STN (left) and the MSR (right). The STN and the MSR masks are illustrated. Note that the STN received mostly from sensorimotor cortical projections whereas the MSR receives mainly from limbic cortical projections. **b** Histogram showing the total mean number of streamlines, expressed as percentage (%), connecting the cortical areas (sensorimotor, associative, or limbic) to the STN (dark bars) or MSR (bright bars): the mean streamline numbers were averaged over 30 subjects. The error bars represent standard deviations.  $**p \leq 0.01$ ;  $***p \leq 0.001$



( $p \leq 0.001$ ) (Figs. 4a, b, 5), with a density gradient for the sensorimotor projections from the STN to the MSR.

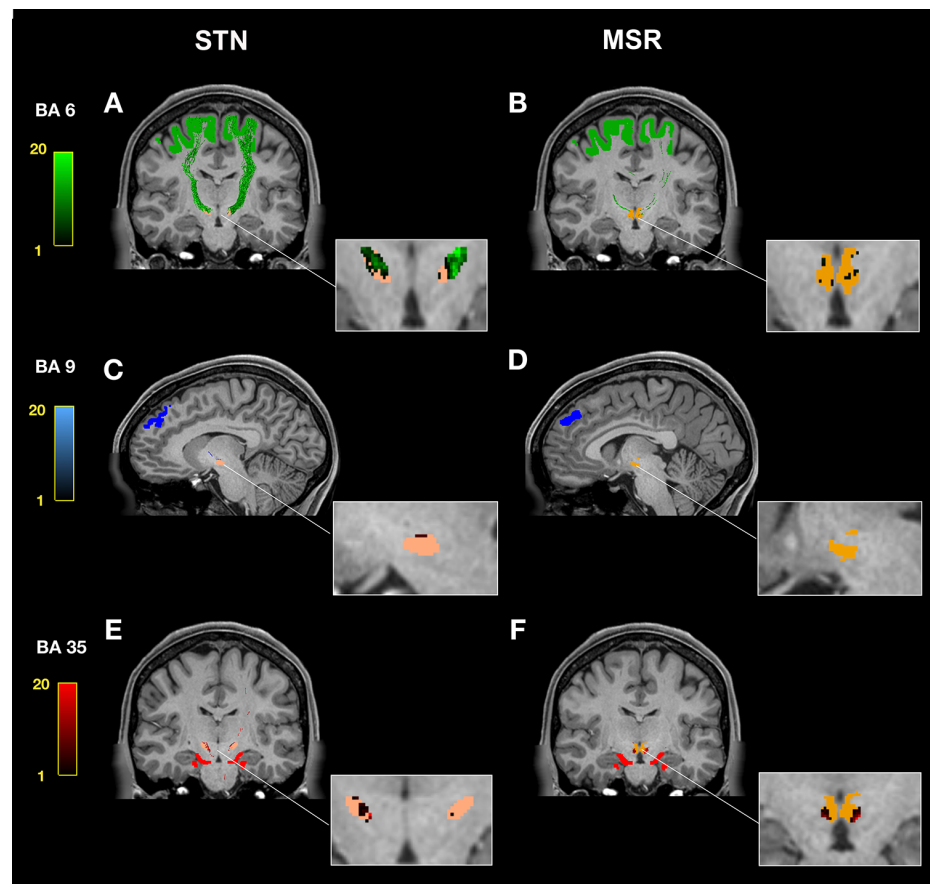
We observed only very few numbers of streamlines connecting the associative cortical areas as a whole to both the STN (4.78% for the RH, 7.72% for the LH) and the MSR (10.28%, for the RH, 8.97% for the LH) (Fig. 3). We observed a higher density of associative connections with the STN than with the MSR for BA 5, 7, 37, 39, 40, 20 for both hemispheres, and the opposite for the right BA 22 ( $p \leq 0.001$ ). Weaker connectivity values were also obtained for the left BA 38 ( $p \leq 0.01$ ) and left BA 29 ( $p \leq 0.05$ ), which were more connected to the MSR, whereas BA 19 ( $p \leq 0.01$ ),

left BA 22 and 29, and right BA 44 and 19 ( $p \leq 0.05$ ) were more connected to the STN (Figs. 4c, d, 5; Table 1).

We found that the MSR showed a much higher connectivity with the limbic cortices (76.03% for LH; 81.88% for RH) than the STN itself (9.5% for the LH, 15.20% for the RH) ( $p \leq 0.001$ ) (Fig. 3). The average numbers of streamlines connecting the MSR were significantly higher with BA 25, 28, 34, 27, 36 for both hemispheres, with the left BA 30 ( $p \leq 0.001$ ), the left BA 32 ( $p \leq 0.01$ ), and the right BA 30 and 32 ( $p \leq 0.05$ ) (Figs. 4e, f, 5; Table 1). These limbic projections were organized in an ascending gradient from the STN to the med STN.



**Fig. 4** Comparison of the number of cortical streamlines connecting the STN (**a, c, e**) and the MSR (**b, d, f**). Streamlines and corresponding density maps were illustrated for the premotor cortex BA 6 (**a, b** coronal slices), the associative prefrontal cortex BA 9 (**c, d** sagittal slices), and the limbic perirhinal cortex BA 35 (**e, f** coronal slices). Color-bars [1; 20] are shown for the connectivity with BA 6 (in shades of green), BA 9 (in shades of blue) and BA 35 (in shades of red), and the corresponding voxels are shown on the STN (flesh) and MSR (orange) masks



### Clustering of the cortical connectivity

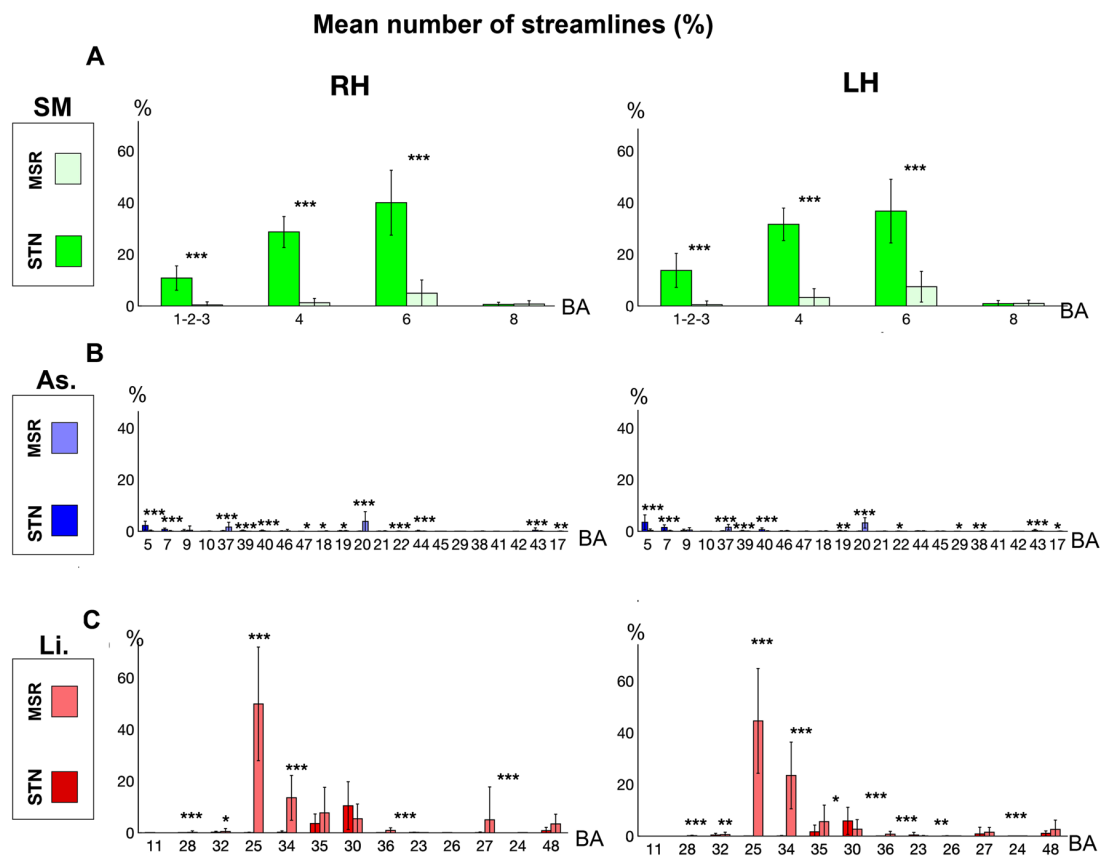
We identified three clusters with distinct patterns of connectivity between the cortex and the STN and the MSR. The connectivity profiles and the spatial distribution of these three clusters were similar across the 30 subjects (Fig. 6a, b).

Voxels involved in the first cluster had a highly connected profile with sensorimotor cortices BA 1–2–3, BA 4 and BA 6, and these voxels were located in the posterolateral part of the STN for all subjects. However, the limit of this cluster within the nucleus was variable among the subjects. A gradient of sensorimotor cortical projections existed, the posterolateral STN being the most innervated and the MSR being the least. Connectivity profiles of voxels involved in the second cluster showed connectivity with the limbic (BA 30, 34) and motor cortices (BA 6, 4), and these voxels were located in the anteromedial part of the STN and in the MSR (Fig. 6a, b). Voxels involved in the third cluster were mainly connected to the limbic cortices BA 25 and BA 30, 34, 35 and were located in the medial part of the MSR. Here, a gradient of cortical limbic projections was found between the anteromedial STN and the MSR, with the highest connectivity being with the medial part of the MSR.

In conclusion, based on density maps of cortical projections and clustering, two anatomo-functional territories could be identified within the STN: a sensorimotor territory in the posterolateral part and a limbic territory at the anteromedial tip of the nucleus with no sharp boundaries in between.

### Discussion

Our findings show that sensorimotor cortical projections to the human STN are concentrated in the posterolateral, while limbic projections terminate at the anteromedial tip, with no sharp boundaries in between. In contrast, the MSR is mainly innervated by limbic cortical projections, especially medially, and more weakly by sensorimotor projections. Therefore, sensorimotor cortical projections are positively graded from the MSR to the posterolateral STN whereas limbic cortical projections are positively graded from the posterolateral STN to the medial part of the MSR. Only weak connectivity was found between all associative cortices and both the STN and the MSR.



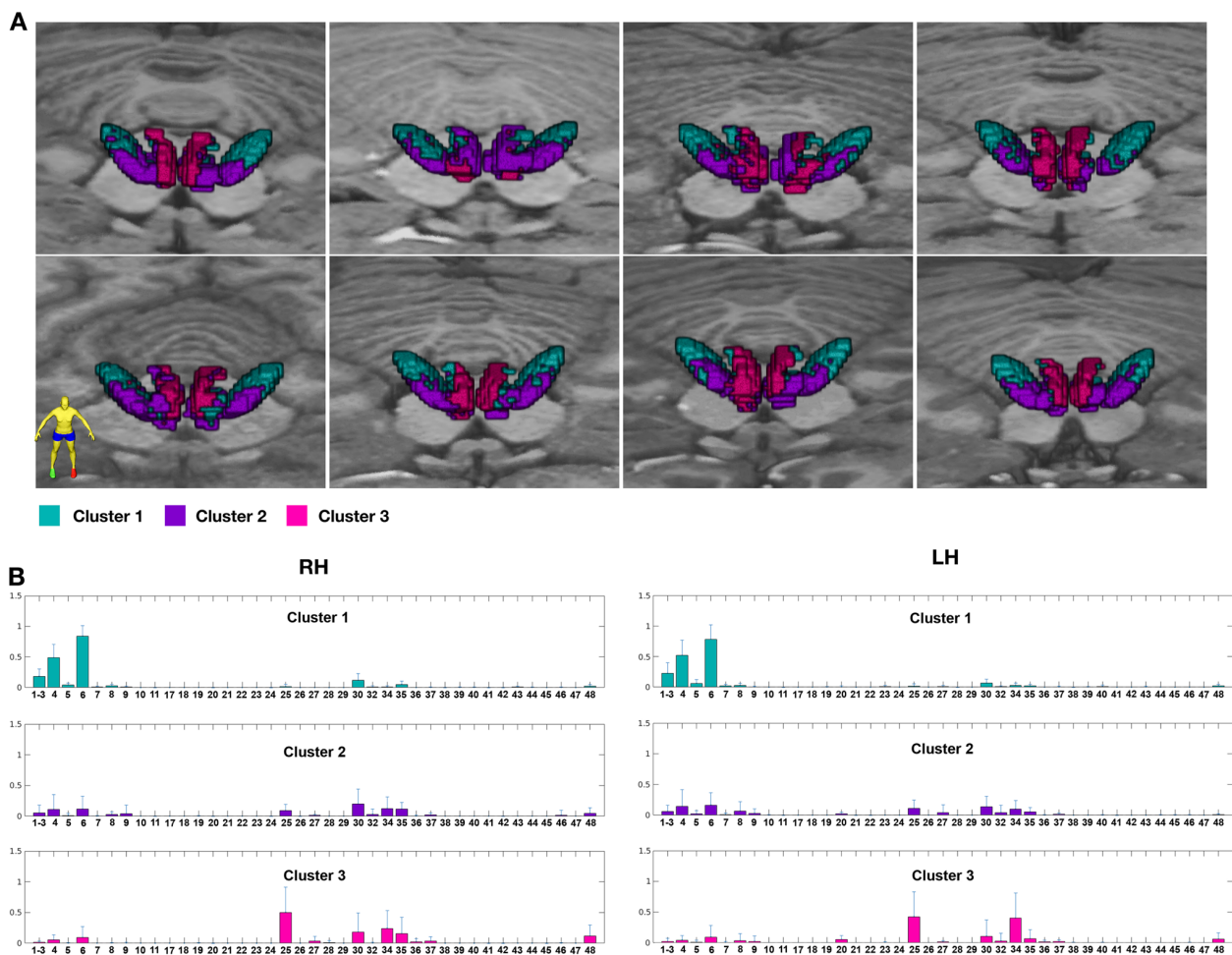
**Fig. 5** Histograms showing connectivity of the STN and MSR to different cortical areas. The percentages of mean streamline numbers connecting the different sensorimotor (SM in green), associative (As. in blue) and limbic (Li. in red) cortical areas to the STN (dark bars) and to the MSR (bright bars) are shown for the right hemisphere (RH) and the left hemisphere (LH). Percentage values were aver-

aged across 30 subjects. Sensorimotor cortical connectivity is higher with the STN than with the MSR, whereas the limbic cortical areas are highly connected to the MSR than to the STN. The associative cortical areas are weakly connected to both the STN and the MSR. \* $p \leq 0.05$ ; \*\* $p \leq 0.01$ ; \*\*\* $p \leq 0.001$

### The anatomo-functional territories of the subthalamic area

Our results show that the number of streamlines connecting the sensorimotor cortex to the STN was the strongest component of the hyperdirect pathway compared to associative and limbic cortices, with a greater number of streamlines originating from the premotor cortex BA 6 than those originating from the primary motor cortex BA 4. This finding is in accordance with our current anatomical knowledge of the motor cortico-subthalamic projection in rodents (Afsharpour 1985; Canteras et al. 1990) and monkeys (see for review Parent and Hazrati 1995). Moreover, we found a dominant motor cluster for the 30 subjects located in the posterolateral STN that corresponds to STN voxels highly connected with sensorimotor cortices. However, the boundary of this cluster that ends more or less towards the center of the nucleus is variable between individuals. This posterolateral position of the STN sensorimotor anatomo-functional territory based on

cortical afferences matches with the delineation of the sensorimotor territory defined by external pallidal inputs previously described in the monkey (Shink et al. 1996; François et al. 2004; Karachi et al. 2005). However, it is important to note that we also found some projections of sensorimotor cortices that occupied the whole anteroposterior extent of the STN even if the projections are much weaker anteriorly. Thus, sensorimotor cortical projections provide a descending gradient from posterolateral to anteromedial STN. Indeed, we identified a second cluster among the 30 subjects that connected to both motor and limbic cortices that occupied an anteromedial location within the nucleus and extended to the MSR. This result is in line with the findings obtained in the monkey showing that even if the primary motor cortex BA 4 terminates in the posterolateral STN, the supplementary motor area and the premotor cortex BA 6 send overlapping inputs to the anteromedial STN (Nambu et al. 1996, 1997; Coudé et al. 2018).



**Fig. 6** Spatial distribution of the three clusters in the STN area in 8 subjects. **a** Cluster 1 (dark cyan) is located posterolaterally in the STN, cluster 2 (purple) is located anteromedially in the STN and in the MSR, and cluster 3 (pink) is located in the medial part of the

MSR. **b** Histograms showing global mean connectivity profiles of cluster 1 (upper line, dark cyan bars), cluster 2 (intermediate lines, purple bars), and cluster 3 (lower lines, pink bars) averaged over 30 subjects for the right hemisphere (RH) and the left hemisphere (LH)

Our results also show that the STN receives cortical projections from the dorsolateral prefrontal associative cortices BA 9 and 46, as already reported in monkeys (Haynes and Haber 2013) and also from other areas such as parietal somatosensory cortices BA 5 and 7. It is true that the connectivity of these two associative areas (BA 5 and 7) to the STN area could be overestimated since they are adjacent to the sensorimotor area BA 4 that is highly connected to the STN.

Our results strongly suggest that the centrally located associative anatomic-functional territory of the STN is only defined by its external pallidal inputs, as demonstrated by tracing studies in monkeys (Haber et al. 1993; Shink et al. 1996; François et al. 2004; Karachi et al. 2005) and that associative cortico-subthalamic inputs do not significantly participate in the cortico-subthalamic hyperdirect pathway in primates.

In contrast, our data confirm the existence of direct limbic cortical inputs to the STN, occupying its anteromedial part, as previously described in rodents (Maurice et al. 1998) and monkeys (Haynes and Haber 2013). In particular, we showed that the agranular retrolimbic cortex BA 30 and the perirhinal cortex BA 35 project to the STN as already reported in monkeys (Künzle 1978; Hartmann-von Monakow et al. 1978; Haynes and Haber 2013), and in humans using DWI (Avecillas-Chasin and Rascón-Ramírez 2016), whereas the other limbic cortical areas were only weakly connected. However, in terms of projection densities, the major limbic cortical inputs do not project to the anteromedial STN but to the MSR and more precisely to its medial part with a gradient of projections between the STN to the MSR, with the subgenual cingulate cortex (BA 25), parahippocampal cortex (BA 27), entorhinal cortex (BA 34), perirhinal cortex (BA 35), and insular cortex (BA 48) not preferentially

innervating the STN but the MSR. This finding confirms that the MSR is highly connected to the limbic system as already shown in monkeys (Veazey et al. 1982). This new result in the human matches with a previous hypothesis based on tracing studies in monkeys in which a re-definition of the boundaries of the STN with the inclusion of, at least a part of the MSR has been proposed based on the topography of terminals originating from the limbic cortices (Haynes and Haber 2013). Moreover, it is well known that subthalamic dendrites cross the mediodorsal border of the nucleus (Hammond and Yelnik 1983), leading to the possibility of receiving afferent fibers devoted to adjacent neurons. It was also recently shown in monkey that many cortical axons cross the STN and terminate in the MSR using single-axon tracing (Coudé et al. 2018). Taken together, these findings highlight the fact that the anteromedial STN boundaries are difficult to determine in term of cortical limbic projections.

Our DWI data provide new evidence that the classical tripartite subdivision of the human STN defined by external pallidal inputs does not match with the delineation of anatomo-functional territories based on cortical afferences. Indeed, only two anatomo-functional cortico-subthalamic territories could be delineated based on the hyperdirect pathway: a sensorimotor territory in the posterolateral STN and a limbic territory in the anteromedial STN with no sharp boundary between them.

### Methodological considerations

Previous DWI studies in humans which reported the distribution of numerous prefrontal inputs to the STN with convergence and areas of overlap (Aron et al. 2007; Lambert et al. 2012; Accolla et al. 2014; Avecillas-Chasin and Rascón-Ramírez 2016; Akram et al. 2017b). This discrepancy with our findings could be explained by several methodological considerations. First, we excluded cortical streamlines traversing the other basal ganglia nuclei to avoid connectivity of the direct and indirect pathways to the STN. We followed the recommendation of Jbabdi et al. (2015): “Building an accurate picture of white matter pathways requires care, and anatomically informed priors, such as where a pathway can go and where it must not, can provide important constraints for obtaining good results.” This is why we decided to use carefully chosen exclusion masks during the streamline extraction process (“tckedit” with ‘include’ and ‘exclude’ options). Moreover, we used a whole-brain tractography approach and a recommended post-processing step—SIFT (Tournier et al. 2010; Smith et al. 2013) to reduce the signal prediction errors and tractography biases (i.e.: streamlines seeding, white matter volume, reconstruction biases) (Smith et al. 2013; Maier-Hein et al. 2017). Although it is not possible to remove all false positives that could arise from FOD fields, the SIFT

algorithm helped us to improve the tractography mainly by removing false positives present in the FOD map after thresholding at the cut-off amplitude of 0.1. Furthermore, since the extraction of the streamlines of interest was performed from the whole brain tractography, biases related to seed and target volumes were avoided. However, the proportion of associative fiber inputs to the STN coming from the direct and indirect pathways compared to those coming from the hyperdirect pathway remains to be determined. As a whole, we found that the overall direct inputs from the associative cortices to the human STN were very weak and did not allow us to delineate any associative anatomo-functional territory. Second, the segmentation of the cortex is not similar from one study to another since boundaries are difficult to define. The attribution of a given cortical area to motor, associative or limbic functions may differ because some cortical areas have multiple functions and others are at the transition between what was considered as motor or executive control. For example, the ventral premotor cortex BA 6 in humans and monkeys has both motor and cognitive functions (for review, Rizzolatti et al. 2002). Moreover, there is a smooth gradient between primary motor areas to more complex premotor areas towards pure cognitive areas such as the dorsolateral prefrontal cortex that encodes abstract information to finally make and execute decisions.

Another difficulty for tractography is that the required number of streamlines is unknown. Nevertheless, a greater number of streamlines improves the reliability of results by reducing random sampling artefacts and by improving the performance of the SIFT algorithm which can reach a better fitting of diffusion data. We have generated 100 million streamlines to optimize the use of the hardware at our disposal. Generating a greater number of streamlines requires long computation times and high-performance machines (for example: generating 100 million streamlines and filtering to 10 million with SIFT for 1.25 mm iso-voxel data required more than 100 GB of RAM). Nevertheless, our tractography parameters allowed delineation of small anatomo-functional territories of the STN and MSR.

Additionally, our data-driven method relied on the multi-shell tissue response functions provides good reconstruction of the streamlines (Wilkins et al. 2015), and a better performance for the study of long-distance connectivity (such as the hyperdirect pathway) compared to global tractography (Sinke et al. 2018). However, it would be interesting to compare results obtained with the most recent tractography approaches such as global tractography. By calibrating the fiber response and by integrating local and global reconstructions, this approach could provide reconstruction of more complex fiber configurations (Christiaens et al. 2015).

## Refining DBS targets

Our data confirm the well-known anatomo-functional organization of the STN, with a posterolateral STN target to treat PD motor symptoms and an anteromedial STN target to treat resistant obsessive–compulsive disorders. However, it is interesting to note that if the posterolateral part of the nucleus is the most widely used target for PD, some surgical teams choose a slightly more anterior target with an even higher efficacy (Benabid et al. 2000; Welter et al. 2014). Indeed, if tremor and rigidity are highly alleviated by posterolateral STN DBS, akinesia, that is not only a pure motor symptom, might better improve with a target position that involves premotor and/or cognitive control. For this reason, we hypothesize that the center of the STN, which integrates associative information coming from external pallidal afferences and premotor information coming from cortical projections, should be the location of DBS within the STN to optimally improve the three cardinal symptoms of PD. It is also clear that psychiatric complications of DBS encountered by PD patients especially when the effective electrode contact is positioned anteromedially (Kim et al. 2012; Mallet et al. 2007; Welter et al. 2014) may be explained by the disruption of the limbic STN. On the other hand, DBS of the anteromedial STN for resistant obsessive–compulsive disorders produces beneficial effects obtained with relatively low voltage for the majority of patients in the long term follow up (Chabardès et al. 2013). However, even if the partition in two anatomo-functional territories of STN based on cortical inputs is coherent in all subjects, their boundaries show inter-individual variations that should be taken into account in the future to maximize the therapeutic effect of a precise and personalized target.

Our data highlight that the MSR, and especially its medial part, is an important relay of the limbic system that receives dense limbic cortical inputs. This specific area involves the so-called Sano triangle also sometimes referred to as the posterior hypothalamus (Sano 1962). Neurosurgical lesioning of the Sano triangle has been used in the past to treat patients with pathologically violent behavior associated with various psychiatric disorders and who were institutionalized due to treatment-resistance and to the significant risk they present to themselves and others (Sano et al. 1966). Today, DBS of this medial target has been reported to significantly improve pathological violence in treatment-resistant patients (Franzini et al. 2013; Rizzi et al. 2017). It is interesting to note that this target into the MSR is similar to the one used for treating refractory chronic cluster headache with DBS (Leone et al., 2001; Franzini et al. 2003; Akram et al. 2017a). These attacks consist of violent agonizing pain associated with vegetative reactions that could be easily understood by a dysfunction of limbic areas. More recently, the superolateral branch of the medial forebrain bundle was

discovered as a possible DBS target to treat resistant depression (Coenen et al. 2011). This bundle known to consist of multiple distinct circuits such as serotonin, norepinephrine, and dopamine systems, passes through the lateral hypothalamus and is connected not only to prefrontal cortex but also to the lateral orbitofrontal region as recently described in humans (Coenen et al. 2018). It is thus possible that DBS of this bundle also stimulates adjacent structures such as the MSR. However, a detailed 3D description of the structural organization of the MSR remains to be provided with its specific connectivity.

## Conclusion

Our data provide evidence that the hyperdirect cortical pathway mainly consists of sensorimotor cortical projections to the posterolateral STN with a descending gradient towards the MSR. Limbic cortical projections also participate in the hyperdirect pathway and specifically innervate the anteromedial STN, with a low density of projections that follow an ascending gradient from the posterolateral STN towards the MSR. The sensorimotor and limbic anatomo-functional territories could be delineated within the STN based on cortical inputs with zones of overlap. In the future, the use of each patient's MRI with high-quality DWI should be helpful to refine individual targeting and help to define the best personalized target for functional neurosurgery.

**Acknowledgements** This work was supported by 'Investissements d'avenir' (Investing in the future programme ANR-10-IAIHU-O6). G. Temiz was supported by the "Fondation pour la Recherche" Médicale (FRM) (Project:DIC20161236441) and by Boston Scientific. The authors would like to thank Max Westby for language editing.

**Funding** This work was supported by 'Investissements d'avenir' (Investing in the future programme ANR-10-IAIHU-O6). G. Temiz was supported by the "Fondation pour la Recherche" Médicale (FRM) (Project:DIC20161236441) and by Boston Scientific.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare no other conflicts of interest

## References

- Accolla EA, Dukart J, Helms G, Weiskopf N, Kherif F, Lutti A, Chowdhury R, Hetzer S, Haynes JR, Kühn AA, Draganski B (2014) Brain tissue properties differentiate between motor and limbic basal ganglia circuits. *Hum Brain Mapp* 35(10):5083–5092
- Afsharpour S (1985) Topographical projections of the cerebral cortex to the subthalamic nucleus. *J Comp Neurol* 236:14–28
- Akram H, Miller S, Lagrata S, Hariz M, Ashburner J, Behrens T, Matharu M, Zrinzo L (2017a) Optimal deep brain stimulation site and target connectivity for chronic cluster headache. *Neurology*

- 89(20):2083–2091. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000004646>
- Akram H, Sotiropoulos SN, Jbabdi S, Georgiev D, Mahlknecht P, Hyam J, Foltynie T, Limousin P, De Vita E, Jahanshahi M, Hariz M, Ashburner J, Behrens T, Zrinzo L (2017b) Subthalamic deep brain stimulation sweet spots and hyperdirect cortical connectivity in Parkinson's disease. *NeuroImage* 158:332–345. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017b.07.012>
- Alkemade A, Forstmann BU (2014) Do we need to revise the tripartite subdivision hypothesis of the human subthalamic nucleus (STN)? *NeuroImage* 95:326–329
- Andersson JL, Sotiropoulos SN (2015) Non-parametric representation and prediction of single- and multi-shell diffusion-weighted MRI data using Gaussian processes. *NeuroImage* 122:166–176
- Aravamuthan BR, Muthusamy KA, Stein JF, Aziz TZ, Johansen-Berg H (2007) Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculopontine and subthalamic nuclei. *NeuroImage* 37:694–705. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.050>
- Aron AR, Behrens TE, Smith S, Frank MJ, Poldrack RA (2007) Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *J Neurosci* 27(14):3743–3752
- Avecillas-Chasin JM, Rascón-Ramírez F (2016) Tractographical model of the cortico-basal ganglia and corticothalamic connections: improving our understanding of deep brain stimulation. *Clin Anat* 29(4):481–492
- Bardinet E, Bhattacharjee M, Dormont D, Pidoux B, Malandain G, Schüpbach M, Ayache N, Cornu P, Agid Y, Yelnik J (2009) A three-dimensional histological atlas of the human basal ganglia. II. Atlas deformation strategy and evaluation in deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurosurg* 110:208–219. <https://doi.org/10.3171/2008.3.17469>
- Bejjani BP, Houeto JL, Hariz M, Yelnik J, Mesnage V, Bonnet AM, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y (2002) Aggressive behavior induced by intraoperative stimulation in the triangle of Sano. *Neurology* 59(9):1425–1427
- Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P (2000) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 8(1):67–81. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70291-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70291-6)
- Brunenberg EJ, Moeskops P, Backes WH, Pollo C, Cammoun L, Vilanova A, Janssen ML, Visser-Vandewalle VE, ter Haar Romeny BM, Thiran JP, Platel B (2012) Structural and resting state functional connectivity of the subthalamic nucleus: identification of motor STN parts and the hyperdirect pathway. *PLoS One* 7(6):e39061
- Calamante F, Tournier JD, Jackson GD, Connelly A (2010) Track-density imaging (TDI): super-resolution white matter imaging using whole-brain track-density mapping. *NeuroImage* 53:1233–1243
- Canteras NS, Shammah-Lagnado SJ, Silva BA, Ricardo JA (1990) Afferent connections of the subthalamic nucleus: a combined retrograde and anterograde horseradish peroxidase study in the rat. *Brain Res* 513:43–59
- Chabardès S, Polosan M, Krack P, Bastin J, Krainik A, David O, Bougerol T, Benabid AL (2013) Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: subthalamic nucleus target. *World Neurosurg* 80(3–4):S31.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.03.010>
- Christiaens D, Reiser M, Dhollander T, Sunaert S, Suetens P, Global Maes F (2015) tractography of multi shell diffusion weighted imaging data using a multi-tissue model. *NeuroImage* 123:89–101
- Coenen VA, Schlaepfer TE, Maedler B, Panksepp J (2011) Cross-species affective functions of the medial forebrain bundle—implications for the treatment of affective pain and depression in humans. *Neurosci Biobehav Rev* 35(9):1971–1981. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.009>
- Coenen VA, Schumacher LV, Kaller C, Schlaepfer TE, Reinacher PC, Egger K, Urbach H, Reisert M (2018) The anatomy of the human medial forebrain bundle: ventral tegmental area connections to reward-associated subcortical and frontal lobe regions. *Neuroimage Clin* 18:770–783. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.03.019>
- Coudé D, Parent A, Parent M (2018) Single-axon tracing of the cortico-subthalamic hyperdirect pathway in primates. *Brain Struct Funct* 223(9):3959–3973. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1726-x>
- Crossman AR, Sambrook MA, Jackson A (1984) Experimental hemichorea/hemiballismus in the monkey. Studies on the intracerebral site of action in a drug-induced dyskinesia. *Brain* 107(Pt 2):579–596
- Dhollander T, Raffelt D, Connelly A (2016) Unsupervised 3-tissue response function estimation from single-shell or multi-shell diffusion MR data without a co-registered T1 image. *ISMRM Workshop on Breaking the Barriers of Diffusion MRI*, 5
- Forel A (1877) Untersuchungen über die Haubenregion und ihre oberen Verknüpfungen im Gehirne des Menschen und einiger Säugethiere, mit Beiträgen zu den Methoden der Gehirnuntersuchung. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. Springer-Verlag 7(3):393–495
- François C, Grabli D, McCairn K, Jan C, Karachi C, Hirsch EC, Féger J, Tremblay L (2004) Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates II. Anatomical study. *Brain* 127(Pt 9):2055–2070
- Franzini A, Ferroli P, Leone M, Broggi G (2003) Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery* 52(5):1095–1099
- Franzini A, Broggi G, Cordella R, Dones I, Messina G (2013) Deep-brain stimulation for aggressive and disruptive behavior. *World Neurosurg* 80(3–4):S29
- Gan G, Ma C, Wu J (2007) Data clustering: theory, algorithms, and applications. Vol 20 Siam
- Glasser MF, Sotiropoulos SN, Wilson JA, Coalson TS, Fischl B, Andersson JL, Xu J, Jbabdi S, Webster M, Polimeni JR, Van Essen DC, Jenkinson M (2013) The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *Neuroimage* 80:105–124. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.127>
- Goto M, Swanson LW (2004) Axonal projections from the parasubthalamic nucleus. *J Comp Neurol* 169(4):581–607
- Haber SN, Lynd-Balta E, Mitchell SJ (1993) The organization of the descending ventral pallidal projections in the monkey. *J Comp Neurol* 329(1):111–128
- Haber SN, Fudge JL, McFarland NR (2000) Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci* 20(6):2369–2382
- Hammond C, Yelnik J (1983) Intracellular labelling of rat subthalamic neurones with horseradish peroxidase: computer analysis of dendrites and characterization of axon arborization. *Neuroscience* 8(4):781–790
- Hartmann-von Monakow K, Akert K, Künzle H (1978) Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp Brain Res* 33:395–403
- Haynes W, Haber S (2013) The organization of prefrontal subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for basal ganglia models and deep brain stimulation. *J Neurosci* 33:4804–4814
- Jbabdi S, Sotiropoulos SN, Haber SN, Van Essen DC, Behrens TE (2015) Measuring macroscopic brain connections in vivo. *Nat Neurosci* 18(11):1546–1555. <https://doi.org/10.1038/nn.4134> **Epub 2015 Oct 27**
- Jeurissen B, Tournier JD, Dhollander T, Connelly A, Sijbers J (2014) Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data. *Neuroimage* 103:411–426

- Jürgens U (1984) The efferent and afferent connections of the supplementary motor area. *Brain Res* 300:63–81
- Karachi C, Yelnik J, Tandé D, Tremblay L, Hirsch E, François C (2005) The pallido-subthalamic projection: an anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Mov Disord* 20(2):172–180
- Karachi C, Grabli D, Baup N, Mounayar S, Tandé D, François C, Hirsch EC (2009) Dysfunction of the subthalamic nucleus induces behavioral and movement disorders in monkeys. *Mov Disord* 24(8):1183–1192. <https://doi.org/10.1002/mds.22547>
- Kim JS, Kim HJ, Lee JY, Kim JM, Yun JY, Jeon BS (2012) Hypomania induced by subthalamic nucleus stimulation in a Parkinson's disease patient: does it suggest a dysfunction of the limbic circuit? *J Mov Disord* 5(1):14–17. <https://doi.org/10.14802/jmd.12004>
- Künzle H (1975) Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in *Macaca fascicularis*. *Brain Res* 88:195–209
- Künzle H (1978) An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (areas 6 and 9) in *Macaca fascicularis*. *Brain Behav Evol* 15:185–234
- Künzle H, Akert K (1977) Efferent connections of cortical, area 8 (frontal eye field) in *Macaca fascicularis*. A reinvestigation using the autoradiographic technique. *J Comp Neurol* 173:147–164
- Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, Lutti A, Hariz M, Foltynie T, Draganski B, Ashburner J, Frackowiak R (2012) Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *Neuroimage* 60:83–94. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.082>
- Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, Lutti A, Hariz M, Foltynie T, Draganski B, Ashburner J, Frackowiak R (2015) Do we need to revise the tripartite subdivision hypothesis of the human subthalamic nucleus (STN)? Response to Alkemade and Forstmann. *Neuroimage* 110:1–2. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.038>
- Leone M, Franzini A, Bussone G (2001) Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 345(19):1428–1429
- Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffman D, Benabid AL (1998) Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 339:1105–1111
- Maier-Hein KH, Neher PF, Houde JC, Côté MA, Garyfallidis E, Zhong J, Chamberland M, Descoteaux M (2017) The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography. *Nat Commun* 8:1349. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01285-x>
- Mallet L, Schüpbach M, N'Diaye K, Remy P, Bardinet E, Czernecki V, Welter ML, Pelissolo A, Ruberg M, Agid Y, Yelnik J (2007) Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(25):10661–10666
- Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, du Montcel ST, Yelnik J, Chéreau I, Arbus C, Raoul S, Aouizerate B, Damier P, Chabardès S, Czernecki V, Ardouin C, Krebs MO, Bardinet E, Chaynes P, Burbaud P, Cornu P, Derost P, Bougerol T, Bataille B, Mattei V, Dormont D, Devaux B, Vérin M, Houeto JL, Pollak P, Benabid AL, Agid Y, Krack P, Millet B, Pelissolo A, STOC Study Group (2008) Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 359(20):2121–2134
- Maurice N, Deniau JM, Glowinski J, Thierry A (1998) Relationships between the prefrontal cortex and the basal ganglia in the rat: physiology of the corticosubthalamic circuits. *J Neurosci* 18(22):9539–9546
- Mulder MJ, Boekel W, Ratcliff R, Forstmann BU (2014) Cortico-subthalamic connection predicts individual differences in value-driven choice bias. *Brain Struct Funct* 219(4):1239–1249
- Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H (1996) Dual somatotopic representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci* 16(8):2671–2683
- Nambu A, Tokuno H, Inase M, Takada M (1997) Corticosubthalamic input zones from forelimb representations of the dorsal and ventral divisions of the premotor cortex in the macaque monkey: comparison with the input zones from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *Neurosci Lett* 239:13–16
- Neudorfer C, Maarouf M (2018) Neuroanatomical background and functional considerations for stereotactic interventions in the H fields of Forel. *Brain Struct Funct* 223(1):17–30. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1570-4>
- Parent A, Hazrati LN (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev* 20(1):128–154
- Petersen MV, Lund TE, Sunde N, Frandsen J, Rosendal F, Juul N, Østergaard K (2016) Probabilistic versus deterministic tractography for delineation of the cortico-subthalamic hyperdirect pathway in patients with Parkinson disease selected for deep brain stimulation. *J Neurosurg* 126(5):1657–1668
- Rizzi M, Trezza A, Messina G, De Benedictis A, Franzini A, Marras CE (2017) Exploring the brain through posterior hypothalamus surgery for aggressive behavior. *Neurosurg Focus* 43(3):E14. <https://doi.org/10.3171/2017.6.FOCUS17231>
- Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V (2002) Motor and cognitive functions of the ventral premotor cortex. *Curr Opin Neurobiol* 12(2):149–154
- Sano K (1962) Sedative neurosurgery with special reference to posteromedial hypothalamotomy. *Neurol Me Chi (Tokyo)* 4:112–142
- Sano K, Yoshioka M, Ogashiwa M, Ishijima B, Ohye C (1966) Posteromedial hypothalamotomy in the treatment of aggressive behaviors. *Confinia neurol* 27:164–167
- Sano K, Mayanagi Y, Sekino H, Ogashiwa M, Ishijima B (1970) Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. *J Neurosurg* 33(6):689–707
- Sébille SB, Belaid H, Philippe AC, André A, Lau B, François C, Karachi C, Bardinet E (2017) Anatomical evidence for functional diversity in the mesencephalic locomotor region of primates. *Neuroimage* 147:66–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.011>
- Shink A, Bevan MD, Bolam JP, Smith Y (1996) The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience* 73:335–357
- Shook BL, Schlag-Rey M, Schlag J (1991) Primate supplementary eye field. II. Comparative aspects of connections with the thalamus, corpus striatum, and related forebrain nuclei. *J Comp Neurol* 307:562–583
- Sinke M, Otte W, Christiaens D, Schmitt O, Leemans A, Toorn A, Sarabdjitsingh A, Joels M, Dijkhuizen R (2018) Diffusion MRI-based cortical connectome reconstruction: dependency on tractography procedures and neuroanatomical characteristics. *Brain Struct Funct* 223(5):2269–2285
- Smith RE, Tournier JD, Calamante E, Connelly A (2013) SIFT: spherical-deconvolution informed filtering of tractograms. *NeuroImage* 67:298–312
- Sotiropoulos SN, Jbabdi S, Xu J, Andersson JL, Moeller S, Auerbach EJ, Glasser MF, Hernandez M, Sapiro G, Jenkinson M, Feinberg DA, Yacoub E, Lenglet C, Van Essen DC, Ugurbil K, Behrens TEJ (2013) Advances in diffusion MRI acquisition and processing in the Human Connectome Project. *Neuroimage* 80:125–143. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.057>
- Takada M, Tokuno H, Hamada I, Inase M, Ito Y, Imanishi M, Hasegawa N, Akazawa T, Hatanaka N, Nambu A (2001) Organization of

- inputs from cingulate motor areas to basal ganglia in macaque monkey. *Eur J Neurosci* 14(10):1633–1650
- Tournier JD, Calamante F, Connelly A (2010) Improved probabilistic streamlines tractography by 2nd order integration over fibre orientation distributions. *Proc Intl Soc Mag Reson Med (ISMRM)* 18:1670
- Tournier JD, Calamante F, Connelly A (2012) MRtrix: diffusion tractography in crossing fiber regions. *Int J Imaging Syst Technol* 22:53–66. <https://doi.org/10.1002/ima.22005>
- Ugurlu D, Firat Z, Ture U, Unal G (2018) Neighborhood resolved fiber orientation distributions (NRFOD) in automatic labeling of white matter fiber pathways. *Med Image Anal* 46:130–145
- Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, Behrens TEJ, Yacoub E, Ugurbil K (2013) The WU-minn human connectome project: an overview. *Neuroimage* 80:62–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.041>
- Veazey RB, Amaral DG, Cowan WM (1982) The morphology and connections of the posterior hypothalamus in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). II. Efferent connections. *J Comp Neurol* 207(2):135–156
- Wang L, Mruczek EB, Arcaro MJ, Kastner S (2018) Probabilistic maps of visual topography in human cortex. *Cereb Cortex* 25:3911–3931
- Welter ML, Schüpbach M, Czernecki V, Karachi C, Fernandez-Vidal S, Golmard JL, Serra G, Navarro S, Welaratne A, Hartmann A, Mesnage V, Pineau F, Cornu P, Pidoux B, Worbe Y, Zikos P, Grabli D, Galanaud D, Bonnet AM, Belaid H, Dormont D, Vidalhet M, Mallet L, Houeto JL, Bardinet E, Yelnik J, Agid Y (2014) Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 82(15):1352–1361
- Wilkins B, Lee N, Gajawelli N, Law M, Leporé N (2015) Fiber estimation and tractography in diffusion MRI: development of simulated brain images and comparison of multi-fiber analysis methods at clinical b-values. *Neuroimage* 109:341–356

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



## Deuxième étude : Création d'un tractogramme normatif

### Introduction et objectifs

L'amélioration des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson par la SCP du NST est possiblement due à l'inhibition des neurones du NST (Vitek, 2002) et à la modulation de la voie hyperdirecte (Drouot et al., 2004; Gradinaru et al., 2009; Miocinovic et al., 2018; Johnson et al., 2020). Les différences individuelles des résultats cliniques obtenus peuvent s'expliquer par les différences de localisation du contact stimulant et surtout par la taille et la position du volume de tissu activé (VTA) qui peut inclure telle ou telle structure (NST, *Zona incerta*, substance noire) ou tel ou tel réseau neuronal (voie cortico-spinale, anse lenticulaire, voie hyperdirecte...) (Horn et al., 2017b). Étudier la connectivité corticale incluse dans chaque VTA permettrait d'identifier les réseaux corticaux modulés par la SCP et d'établir certaines corrélations anatomo-cliniques non expliquées par la seule position des contacts de stimulation au sein du NST. Dans ce contexte, créer un tractogramme normatif de patients parkinsoniens éligibles pour la SCP du NST peut permettre de chercher des corrélations anatomo-fonctionnelles, en utilisant les données cliniques et les VTA individuels de chaque patient stimulé qui ne possède pas de données individuelles d'imagerie pondérée en diffusion. Cette approche permet aussi de s'affranchir de la définition structurelle du NST qui occasionne de nombreux débats (Alkemade et al., 2017), le NST n'étant (partiellement) visible qu'avec des séquences particulières (ex. : T2, FLAIR, QSM), qui sont sujettes aux distorsions et à une vision incomplète du NST (Dormont et al., 2004).

Récemment, Horn et al., ont ainsi créé un « *template* » de sujets contrôles (données HCP) ainsi qu'un « *template* » de patients parkinsoniens (données PPMI) à partir de recalages déformables des tractogrammes déterministes individuels dans l'espace MNI, et montré des résultats cohérents de connectivité avec les évaluations cliniques pour différents cohortes de patients (Horn et al., 2017b; Al-Fatly et al., 2019; Baldermann et al., 2019; Johnson et al., 2020). Ces données suggèrent que le tractogramme du cerveau entier à l'échelle d'un groupe peut fournir un rapport signal sur bruit amélioré pour les analyses de connectivité, et ainsi peut permettre

d'étudier les relations anatomo-cliniques précises. Néanmoins, malgré la reproductibilité de la tractographie déterministe, celle-ci peut avoir des limitations en raison de sa sensibilité réduite au bruit comparé à la tractographie probabiliste (Farquharson et al., 2013; Calamante, 2019). De plus, une étude récente a montré l'avantage de la tractographie probabiliste comparée à l'approche déterministe pour étudier la voie cortico-NST dans le cadre de la planification en neurochirurgie (Petersen et al., 2016). D'autres études soulignent également l'importance de la modélisation du signal de diffusion à partir d'approches sophistiquées, modélisant l'orientation multiple de fibres à l'échelle du voxel (Behrens et al., 2007; Jbabdi et Johansen-Berg, 2011; Tournier et al., 2011). De plus, l'utilisation de la tractographie probabiliste à partir de ce type de modélisation fournit un intervalle de confiance avec une distribution de probabilité au lieu d'une seule estimation correspondant au « meilleur ajustement » (*best fit*), comme dans le cas de la tractographie déterministe (Tournier et al., 2011). Il existe donc différentes stratégies permettant de créer un *template* à partir d'informations déduites d'images pondérées en diffusion (Horn et al., 2017b; Yeh et al., 2018; Smith et al., 2007; Raffelt et al., 2012b). Parmi ces stratégies, une méthode prometteuse consiste à créer un *template* moyen des modélisations du signal de diffusion, comme les distributions des orientations des fibres (FOD) (Raffelt et al., 2012b, 2017) et ainsi à générer le tractogramme probabiliste permettant des analyses quantitatives de connectivité normative (Raffelt et al., 2012b, 2017). Cette méthodologie permet d'obtenir une correspondance spatiale à partir des FOD en conservant les configurations de matière blanche. Elle correspond à une alternative à la déformation des *streamlines* déjà reconstruites dans l'espace natif des sujets selon les déformations calculées à partir des cartes FA ou à partir d'images anatomiques, qui ne sont pas toujours adéquates pour prendre en compte la quantité de matière blanche (Raffelt et al., 2012b).

Le but de cette étude a été de créer un *template* moyen de FOD pour un groupe de 33 patients parkinsoniens cliniquement homogène et déjà opérés et sélectionnés selon les mêmes critères d'opérabilité (Étude 3), afin de reconstruire un tractogramme normatif probabiliste du cerveau entier des patients parkinsoniens. Pour cela, nous avons effectué différentes analyses de subdivision (*clustering*) du NST

l'échelle individuelle et comparé la morphologie des *clusters* probabilistes obtenus à partir des analyses à l'échelle du patient parkinsonien, à celle des *clusters* obtenus à partir du tractogramme normatif des patients.

## Matériel et méthodes

### Sujets

Les données utilisées pour cette étude proviennent de deux cohortes de sujets : 20 sujets contrôles (SC) (7H/13F, âge moyen  $\pm$  std =  $55 \pm 5$  ans) et 33 patients parkinsoniens (19H/13F, âge moyen  $\pm$  std =  $58 \pm 8$  ans) candidats pour la SCP selon le critère d'éligibilité (Chapitre 1.4). Tous les patients et les sujets volontaires sains ont donné leur accord pour participer au protocole d'imagerie. Cette étude a été réalisée dans le cadre de programmes de recherche à promotion institutionnelle (OPTIDBS, ClinicalTrials.gov : NCT02800460, promotion Inserm C15-90; MAGIC, ClinicalTrials.gov : NCT04223427) avec approbation du comité de protection des personnes (CPP). Les caractéristiques des patients ont été résumées dans le tableau ci-dessous.

	Moyenne	Écart Type
Âge	58	8
Sexe	19H/13F	-
Durée d'évolution	11,03	3,21
UPDRS III OFF pré op	47	11,84
UPDRS III ON pré op	12,47	7,78
Dopa Sensibilité	73,36	15,47
UPDRS IV	9,27	4,29

TABLE II.1 – Caractéristiques des patients parkinsoniens.

Nous avons utilisé des images anatomiques pondérées en T1 (résolution de 0,9 mm iso-voxel), et pondérées en diffusion à 3T (acquises avec 3 shells  $b = 300, 1000$  et  $2000 \text{ s/mm}^2$ , et respectivement 8, 32 et 64 directions de gradient avec une résolution de 1,76 mm iso-voxel) réalisées à l'ICM au CENIR.

## Organisation anatomo-fonctionnelle cortico-subthalamique chez les patients parkinsoniens et des sujets sains appariés à l'âge

Les images pondérées en diffusion de 33 patients parkinsoniens et 20 sujets volontaires appariés à l'âge ont été prétraitées (Chapitre 3.3). Pour chacun, les FOD ont été calculées et le tractogramme individuel du cerveau entier a été généré d'une manière probabiliste avec 10 millions de lignes de champs (*streamlines*). Les pondérations de chaque *streamline* ont été calculées avec SIFT2 (Smith et al., 2015a).

La segmentation du NST, de la RMS et des aires corticales ont été réalisées comme expliqué précédemment (Étude 1). Les faisceaux de fibres corticales des 39 BA vers le NST et la RMS ont été extraits, et les cartes de densité ont été créées (Figure II.1) afin de définir la parcellisation (*clustering*) de la région subthalamique (Chapitre 3.4) et de comparer ces résultats avec ceux obtenus dans l'étude précédente, chez des sujets sains jeunes (Étude 1). De la même manière, nous avons effectué une analyse de la subdivision du NST en deux et trois *clusters*. Pour un étiquetage commun des *clusters*, les étiquettes des *clusters* individuels ont été vérifiées et modifiées si besoin selon leur profil de connectivité.

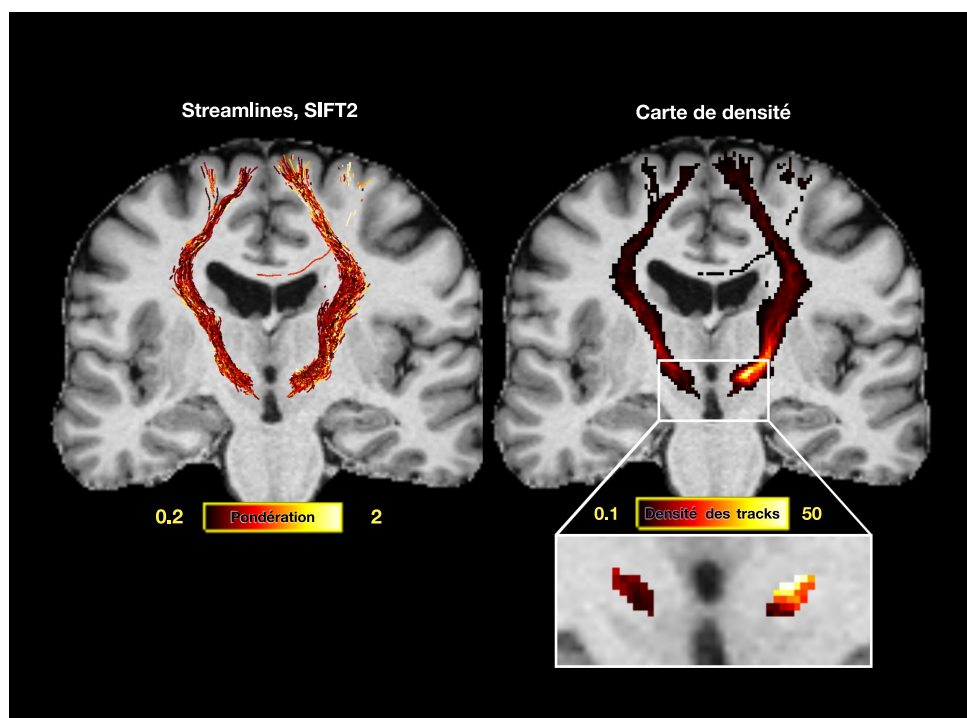


FIGURE II.1 – Extraction du faisceau de fibres entre BA 6 et le NST avec les pondérations obtenues avec la méthode SIFT2, et les cartes de densité correspondantes chez un patient.

### Création du tractogramme normatif parkinsonien à partir des données individuelles des patients

Un espace normatif a été créé à partir du recalage itératif déformable (*symmetric diffeomorphic registration, SyN*) (Avants et Gee, 2004; Raffelt et al., 2011) des FOD individuelles des patients. Chaque FOD individuelle a été ensuite ramenée dans cet espace normatif en utilisant les champs des déformations (*warps*) calculés (Chapitre 3.3). Pour réorienter les FOD, une approximation de ceux-ci par une somme de fonctions d'étalement de points (*Point Spread Function, PSF*), a été utilisée (Raffelt et al., 2011) (Chapitre 3.3). Dans cet espace commun, un *template* moyen des FOD a été créé (Raffelt et al., 2012a). Cette méthodologie est disponible dans MRtrix.

Les images anatomiques individuelles reconstruites dans l'espace natif des images pondérées en diffusion ont été également ramenées dans cet espace normatif du *template* de FOD en utilisant les mêmes transformations calculées à partir des FOD. Chaque image anatomique dans l'espace normatif a été corrigée pour normaliser l'intensité (Avants et Gee, 2004) avant de créer un *template* anatomique moyen. Ce *template* a été utilisé pour la segmentation des régions d'intérêt comme expliqué dans les analyses individuelles.

A partir du *template* de FOD, nous avons ensuite généré un tractogramme probabiliste du cerveau entier avec 100 millions de *streamlines* (Figure II.2), en utilisant les paramètres de notre étude précédente (Temiz et al., 2020). Enfin, nous avons calculé la pondération de chaque *streamline* à l'aide de SIFT2.

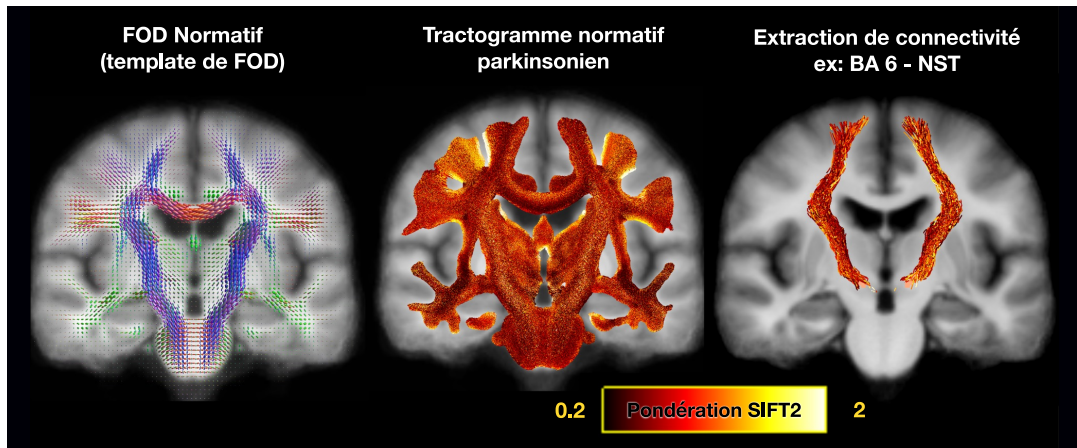


FIGURE II.2 – *Template* des FOD créé à partir de 33 patients parkinsoniens. De gauche à droite : le *template* des FOD, le *template* de tractogrammes généré à partir du *template* des FOD, et les pondérations des *streamlines*. Les *streamlines* entre BA 6 et le NST ont été isolées à partir du *template* de tractogrammes du cerveau entier superposé au *template* anatomique reconstruit à partir des images T1w des patients.

### Mesure de similarité des *clusters* probabilistes et *clusters* obtenus avec le tractogramme normatif parkinsonien

En utilisant le tractogramme normatif et les segmentations obtenues à partir du *template* anatomique, nous avons extrait les faisceaux de la voie hyperdirecte cortico-subthalamique et créé les cartes de densité correspondantes, comme expliqué précédemment pour les analyses individuelles. Les analyses des *clusters* réalisées avec le tractogramme normatif ont été effectuées pour le NST jusqu'à six *clusters*, et le nombre optimal de *clusters* a été évalué et choisi par le critère de [Davies et Bouldin](#). Les *clusters* obtenus à l'échelle individuelle chez les patients ont été ramenés dans l'espace normalisé des patients avec les mêmes transformations utilisées pour la création du *template*. Les masques des *clusters* de chaque patient ont été réunis afin de créer les cartes probabilistes des *clusters*. Nous avons ensuite limité les cartes probabilistes de chaque *cluster* à 30 % puis binarisé afin de mesurer la similarité entre ces cartes probabilistes et les *clusters* obtenus à partir du *template*. Ces *clusters* probabilistes réfèrent aux occurrences des voxels inclus dans chaque *cluster* chez tous les patients parkinsoniens ; les *clusters* obtenus à partir de l'analyse des tractographies normatives probabilistes ont été qualifiés à partir du tractogramme normatif.

À partir de l'intersection entre les cartes probabilistes des *clusters* et les *clusters* obtenus avec le tractogramme normatif, des mesures de Dice ont été effectuées pour

chaque *cluster* comme indiqué ci-dessous :

$$Dice_{cp_i,ct_i} = \frac{2 |cp_i \cap ct_i|}{|cp_i| + |ct_i|} \quad (\text{II.1})$$

où  $i$  est l'index du *cluster* et  $|cp_i \cap ct_i|$  est le nombre de voxels qui se trouvent dans l'intersection du masque de *cluster*  $i$  probabiliste  $cp$  et le masque du *cluster*  $i$  à partir du *template*  $ct_i$ .  $|cp_i|$  et  $|ct_i|$  représentent le nombre de voxels contenus, respectivement dans les masques  $cp_i$  et  $ct_i$ .

## Résultats

### Connectivité cortico-subthalamique chez les patients parkinsoniens

À partir des analyses à l'échelle individuelle avec les acquisitions du protocole de recherche clinique, nous avons retrouvé, comme chez les sujets sains jeunes, que le NST a une connectivité corticale majoritairement sensori-motrice (87.19 % dans HD et 85.66 % dans HG) et une connectivité limbique faible (7.84 % dans HD et 6.48 % dans HG), en comparaison à la RMS (45.97 % dans HD et 37.58 % dans HG) (Figure II.3).

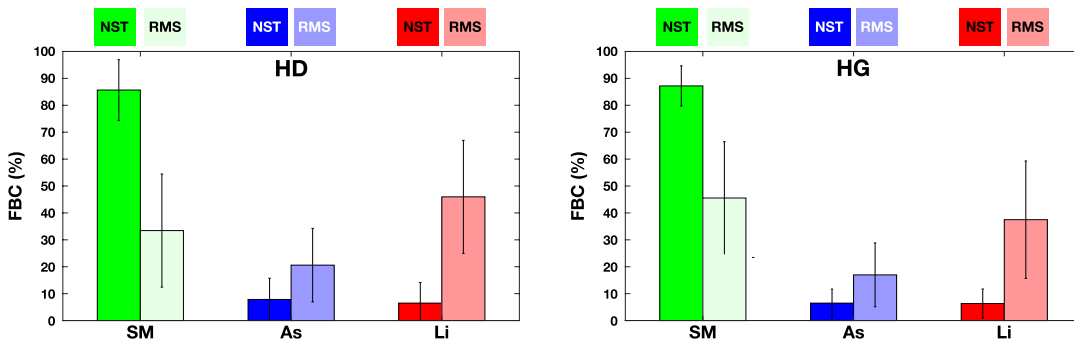


FIGURE II.3 – Connectivité corticale du NST et de la RMS chez 33 patients parkinsoniens. Les histogrammes montrent la connectivité du NST avec les aires corticales sensori-motrices (en vert), associatives (en bleu) et limbiques (en rouge) en valeur de la FBC moyenne (en pourcentage) pour l'hémisphère droit (HD) et gauche (HG).

## Subdivisions de la région subthalamique à l'échelle individuelle et *clusters* probabilistes normatifs

### Subdivision de l'ensemble du NST et de la RMS en trois clusters

Chez les patients parkinsoniens ainsi que les sujets contrôles appariés à l'âge, nous avons obtenu un *cluster* dans la partie postéro-latérale avec une connectivité corticale sensori-motrice majoritaire (BA 6), un *cluster* mixte dans la partie médiane du NST et latérale de la MSR caractérisé par une connectivité corticale sensori-motrice moindre (BA 4, 6, 8) et non-motrice majoritairement limbique (BA 9, 10, 11, 25, 32, 48), ainsi qu'un troisième *cluster* situé à la partie médiane de la la RMS avec une connectivité corticale limbique prédominante (BA 25, 34, 32, 48) (Figure II.4, II.5). Ces données illustrent à nouveau le gradient anatomo-fonctionnel avec l'interface moteur limbique mis en évidence chez les sujets sains jeunes (Étude 1).

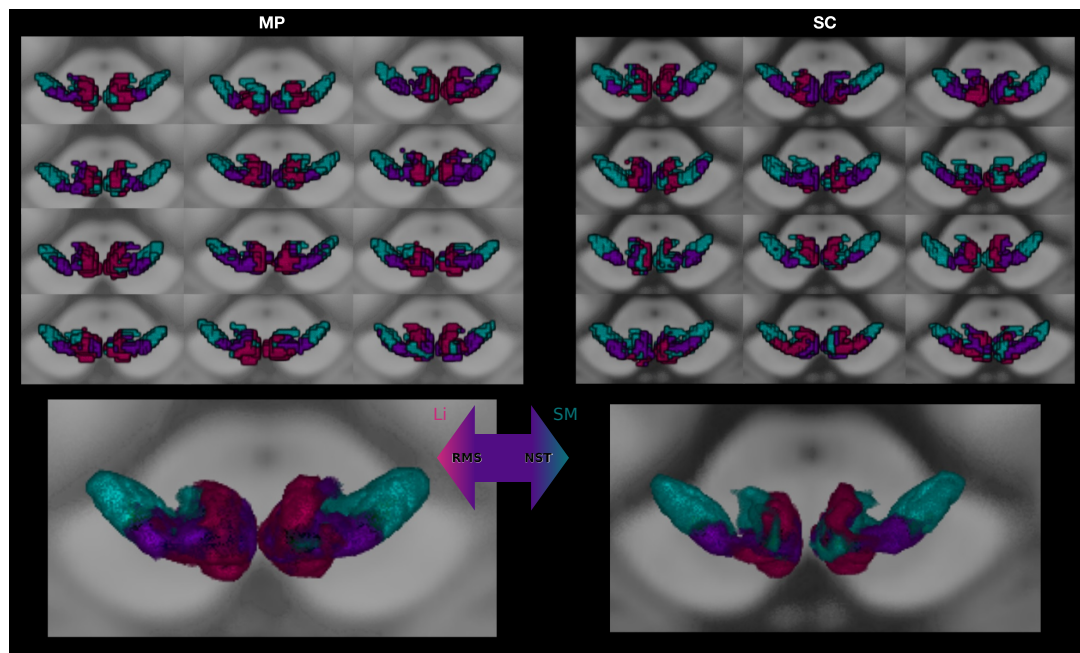


FIGURE II.4 – En haut, subdivision de l'ensemble NST et RMS chez 12 patients parkinsoniens (MP) et 12 sujets contrôles (SC). En bas, subdivision probabiliste chez tous les patients et sujets contrôles.



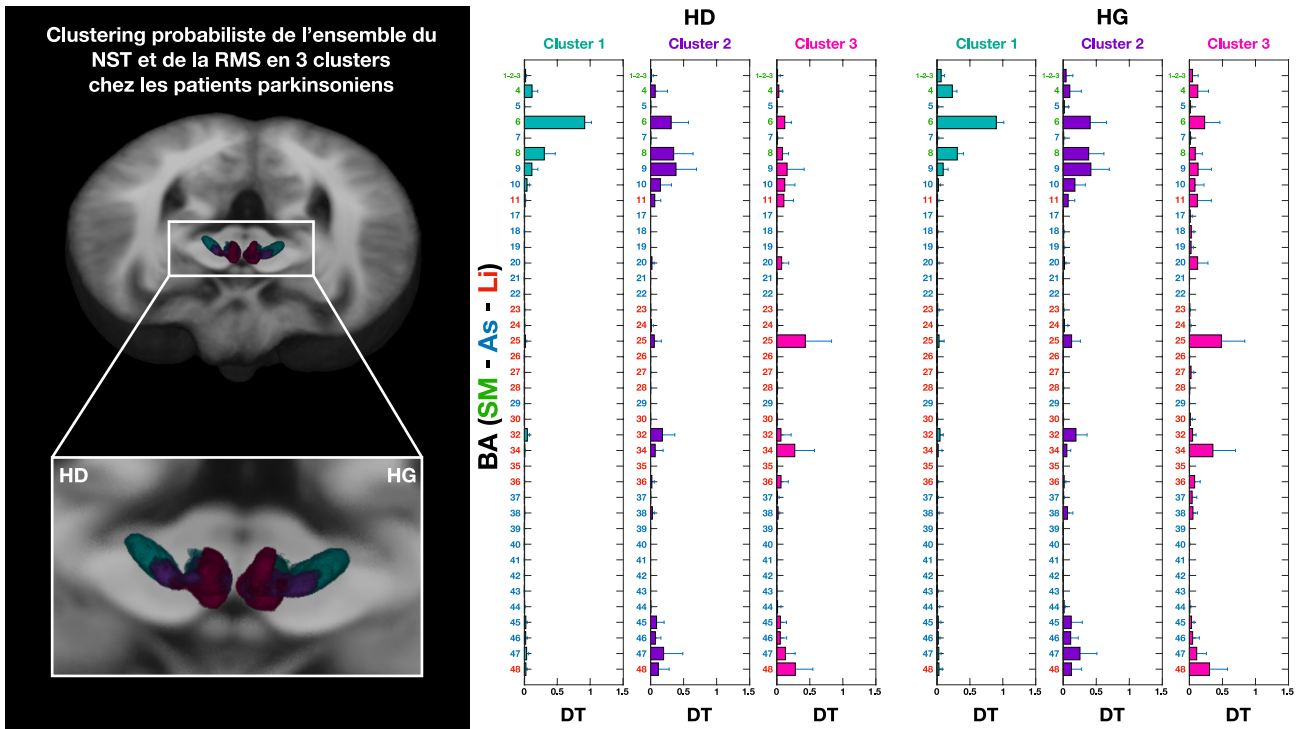


FIGURE II.5 – Subdivision en trois *clusters* de la région subthalamique (NST et la RMS) chez les patients parkinsoniens selon les cartes probabilistes (à gauche) et profils moyens de connectivité corticale du groupe de patients (à droite). Les histogrammes montrent la moyenne de la densité normalisée des tracts (DT) des voxels inclus dans les *clusters* (abscisse) pour chaque aire de Brodmann (ordonnée).

### Subdivision du NST en deux clusters chez les patients parkinsoniens

Nous avons identifié au sein du NST des patients parkinsoniens un *cluster* situé à la partie latérale et centrale avec une connectivité corticale majoritairement sensori-motrice (BA 6, 4, 8), et un second *cluster* à la partie médiane du NST avec une connectivité corticale à la fois limbique (BA 32, 11 48), associative préfrontale (BA 9, 10) et sensori-motrice faible (BA 6 et 8) (Figure II.6). Nous avons donc observé à nouveau un gradient anatomo-fonctionnel au sein du NST défini par les projections corticales.

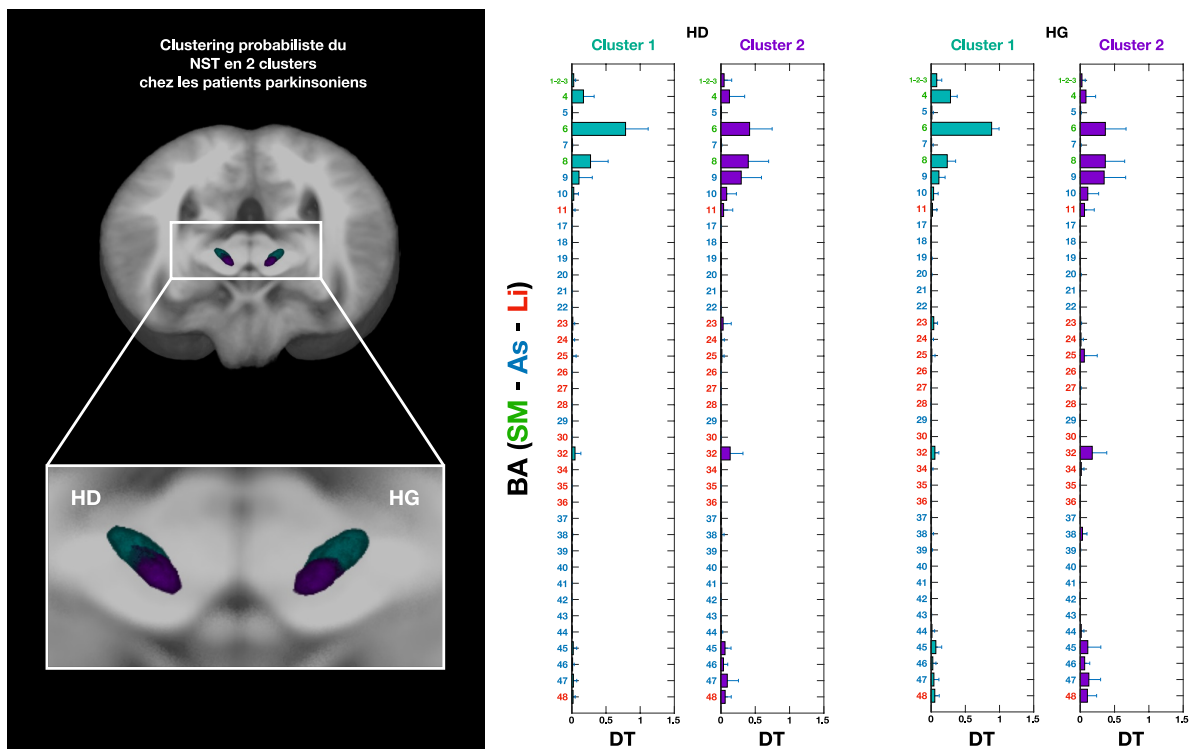


FIGURE II.6 – Subdivision en deux *clusters* du NST selon les cartes probabilistes (à gauche) et les profils de connectivité corticale moyens du groupe de patients (à droite). Les histogrammes montrent la moyenne de la densité normalisée (DT) des tracts des voxels inclus dans les *clusters* (abscisse), pour chaque aire de Brodmann (ordonnée).

### Subdivision du NST en trois clusters chez les patients parkinsoniens

Nous avons également analysé la subdivision du NST en trois *clusters*. Nous avons observé, comme attendu, un *cluster* sur la partie latérale du NST ayant une connectivité corticale majoritairement motrice (BA 6), un *cluster* au centre avec une connectivité corticale motrice (particulièrement avec BA 8) mais également non motrice (BA 9, 32), et un *cluster* médian avec une connectivité corticale limbique dominante (BA 32, 11, 48) mais aussi associative (BA 9, 10) (Figure II.7).

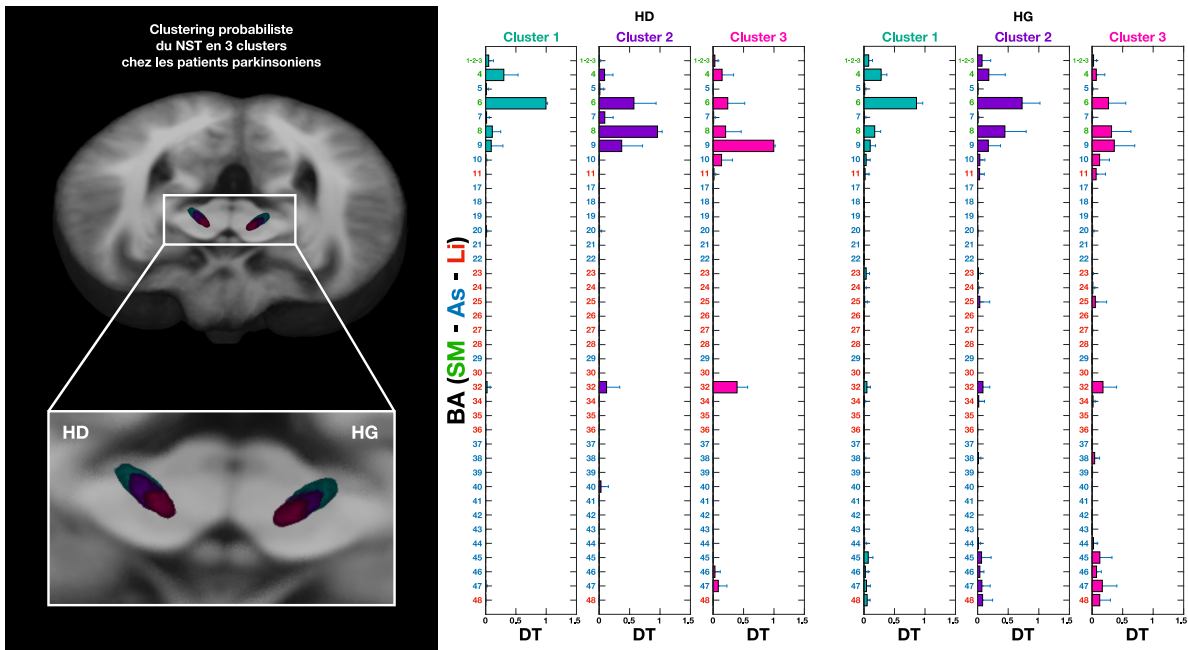


FIGURE II.7 – Subdivision en trois *clusters* du NST selon les cartes probabilistes (à gauche) et les profils moyens de connectivité dans le groupe de patients (à droite). Les histogrammes montrent la densité normalisée moyenne (DT) des tracts des voxels inclus dans les *clusters* (abscisse), pour chaque aire de Brodmann (BA) (ordonnée).

### Subdivision du NST à partir du *template* des patients parkinsoniens

Le nombre optimal de *clusters* obtenu au sein du NST selon le critère de Davies et Bouldin était de deux (Figure II.8).

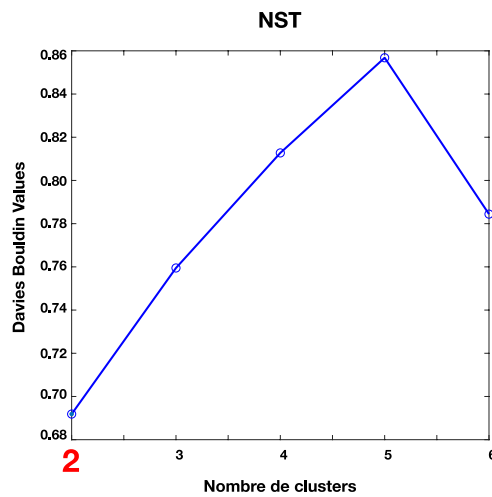


FIGURE II.8 – Nombre de *clusters* (abscisses) et index de Davies Bouldin (ordonnées) pour la subdivision du NST.

### Subdivision du NST en deux clusters

Nous avons obtenu un *cluster* latéral ayant une connectivité corticale majoritairement motrice avec BA 6 et 8, et un *cluster* médian ayant une connectivité corticale limbique avec BA 32, 48 mais aussi motrice avec BA 6 et 8 (Figure II.9). Ces résultats suggèrent un gradient anatomo-fonctionnel de la projection corticale sur le NST, similaire à celui obtenu à l'échelle individuelle comme indiqué ci-dessus.

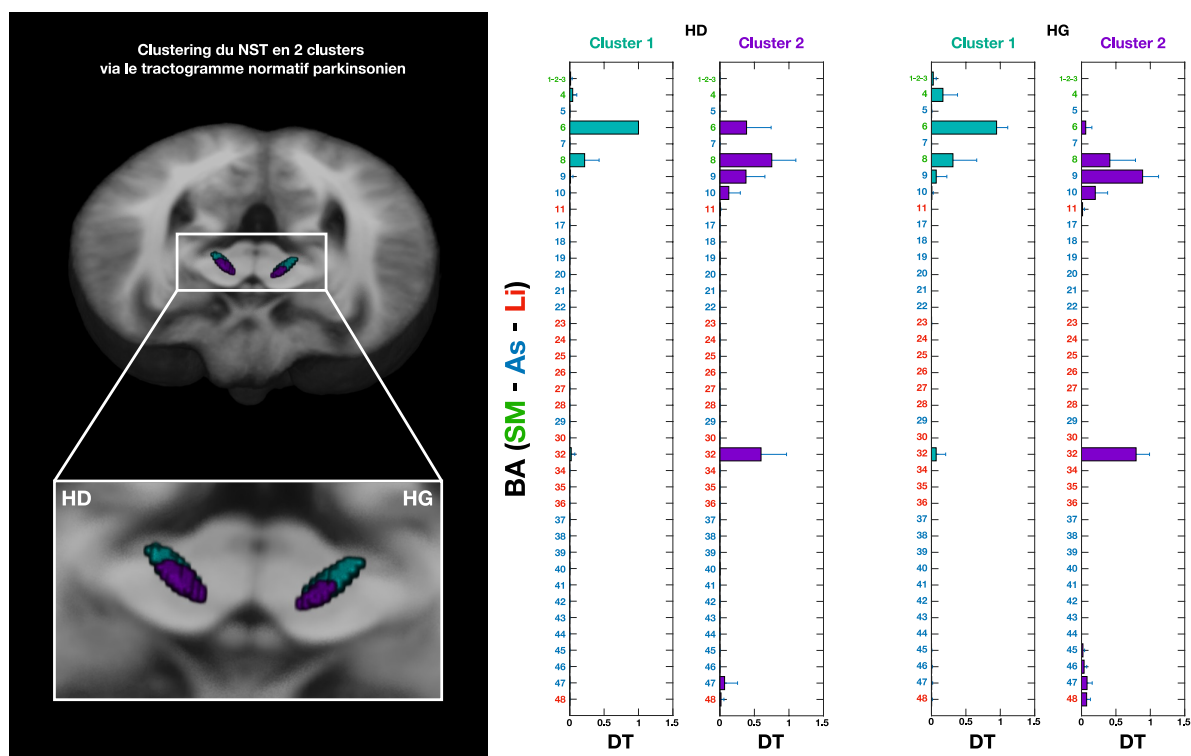


FIGURE II.9 – Subdivision en deux *clusters* du NST à partir du *template* des patients. Les histogrammes montrent la moyenne de la densité normalisée des tracts (DT) des voxels inclus dans les *clusters* (abscisse), pour chaque aire de Brodmann (BA) (ordonnée).

### Subdivision du NST en trois clusters

Nous avons également analysé la subdivision du NST en 3 *clusters*. Nous avons observé, comme attendu, un *cluster* sur la partie latérale ayant une connectivité corticale motrice majoritaire avec BA 6, 8, un *cluster* central ayant une connectivité avec les aires corticales motrices (BA 6, 8), mais aussi limbiques (BA 32) et associatives (BA 9), et un *cluster* médian ayant une connectivité corticale majoritairement limbique (BA 32) mais aussi associative (BA 9,10) (Figure II.10).

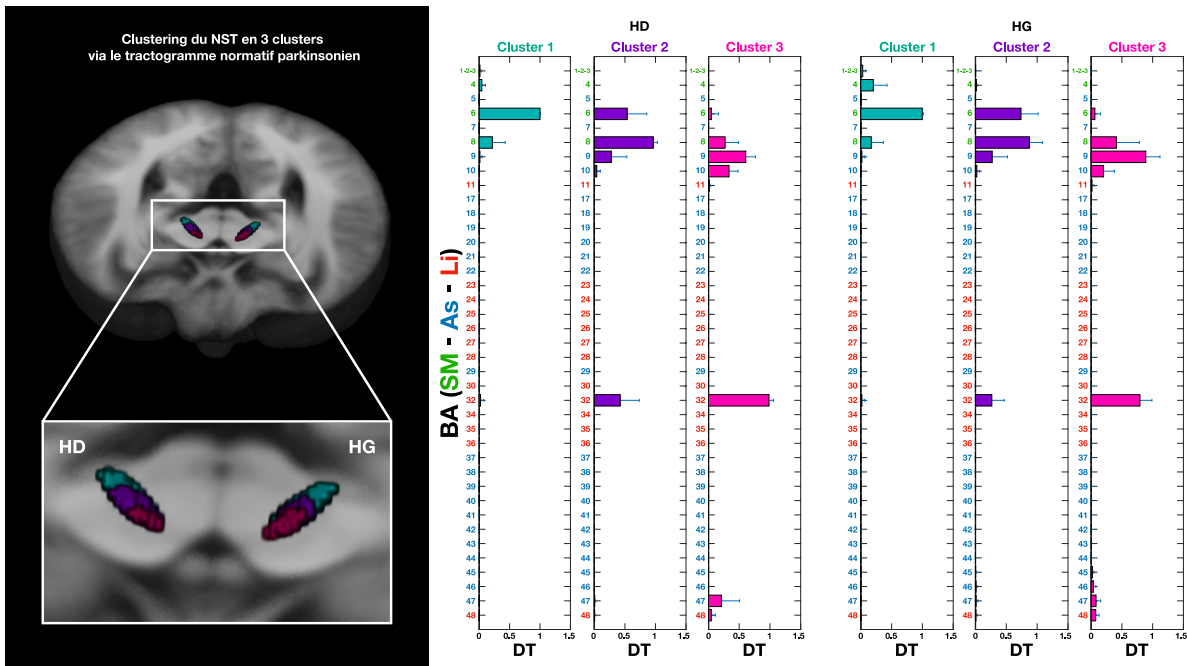


FIGURE II.10 – Subdivision en trois *clusters* du NST obtenu à partir du *template* des patients. Les histogrammes montrent la densité moyenne normalisée des tracts (DT) des voxels inclus dans les *clusters* (abscisse), pour chaque aire de Brodmann (BA) (ordonnée).

### Comparaison morphologique entre les *clusters* probabilistes et les *clusters* obtenus par analyses du *template* des patients parkinsoniens

Nous avons observé 83% de similarité morphologique pour le NST gauche et droit entre les *clusters* obtenus par les deux différentes méthodes avec un seuil à 15% et 30%. Nous avons choisi d'utiliser un seuil à 30% pour les analyses de *clusters*.

#### *Subdivision du NST en deux clusters basée sur les analyses de connectivité corticale*

Une plus forte similarité morphologique a été obtenue entre les deux méthodes avec le premier *cluster* sensori-moteur (79% dans HG et 63% dans HD), par rapport au deuxième *cluster* (51% dans HG et 62% dans HD) (Figure II.11.i NST, c=2).

Pour les *clusters* probabilistes seuillés à 30%, le volume du *cluster* sensori-moteur occupe 71.42% du NST gauche et 66.04% du NST droit. Par comparaison, le *cluster* limbique n'occupe que 28.9% du NST gauche, et 33.95% du NST droit (Figure II.12, A.i).

Pour les *clusters* obtenus à partir du *template*, le *cluster* sensori-moteur occupe 76.92% du NST gauche et 54.95% du NST droit, alors que le *cluster* limbique occupe

le reste du NST soit 23.07% du NST gauche et 45.04% du NST droit (Figure II.12, B.i).

Ainsi la répartition des volumes des *clusters* obtenus par ces deux approches apparaît similaire, avec un *cluster* sensori-moteur occupant un volume plus important que le *cluster* limbique, et avec une diminution du volume du *cluster* moteur dans l'hémisphère droit comparé à l'hémisphère gauche.

#### *Subdivision du NST en trois clusters basée sur les analyses de connectivité corticale*

Nous avons obtenu une forte similarité morphologique pour le premier *cluster* sensori-moteur (80% dans HG et 76% dans HD), et le troisième *cluster* (76% dans HG et 62% dans HD), et une plus faible similarité pour le deuxième *cluster* (53% dans HG et 63% dans HD) (Figure II.11.ii NST, c=3).

Le *cluster* sensori-moteur occupe plus de la moitié du NST dans les deux hémisphères (55.29% dans HG et 54.59% dans HD), le *cluster* mixte occupe près d'un quart du NST (21.76% dans HG et 22.41% dans HD), et le *cluster* médian occupe le reste du NST (22.96% dans HG et 22.98% dans HD) (Figure II.12, A.ii).

Pour les *clusters* obtenus à partir des analyses au sein du *template*, le *cluster* sensori-moteur occupe 61.53% du NST gauche et 54.95% du NST droit, le *cluster* mixte occupe 15.38% du NST gauche et 31.18% du NST droit, et le *cluster* limbique occupe 23.07% du NST gauche et 13.8% du NST droit (Figure (Figure II.12, B.ii).

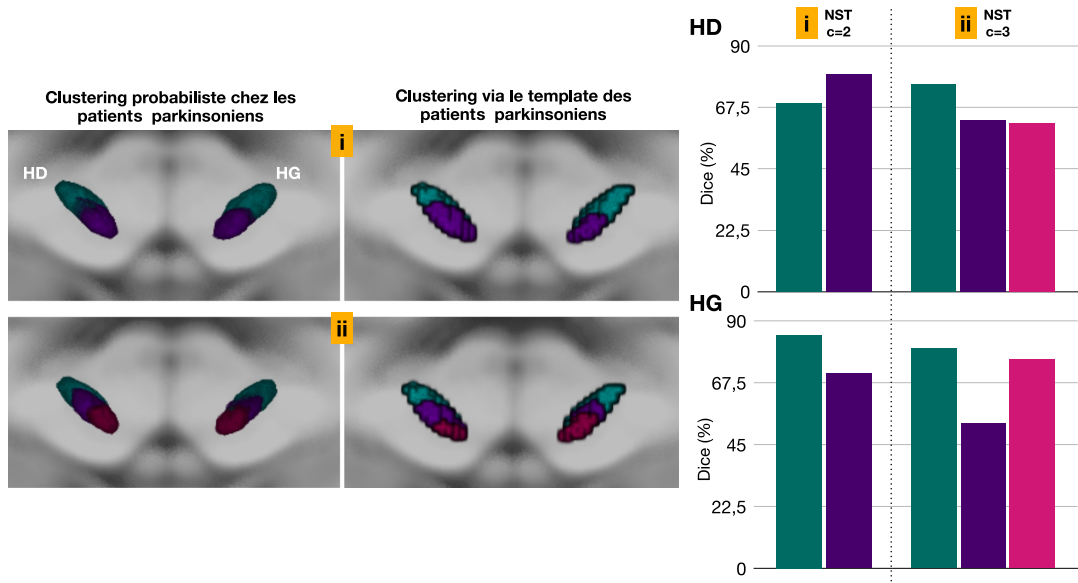


FIGURE II.11 – Subdivision du NST en deux et trois *clusters* selon les cartes probabilistes obtenues à partir du *clustering* à l'échelle individuelle, et selon les *clusters* obtenus avec le *template* des patients parkinsoniens. Les histogrammes montrent la similarité de la subdivision obtenue avec le tractogramme normatif, mais aussi à l'échelle individuelle avec le coefficient de Dice (%).

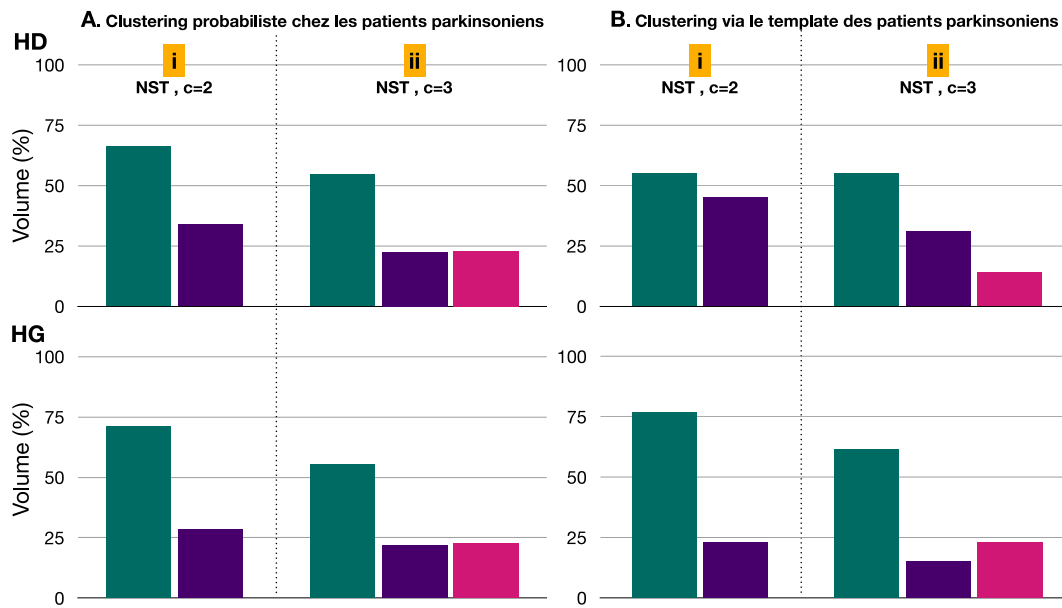


FIGURE II.12 – Volume des *clusters* (%) obtenus à partir du *template* (à gauche), et des analyses individuelles (à droite) pour l'hémisphère droit (en haut) et gauche (en bas). Les histogrammes montrent les volumes des *clusters* obtenus pour la subdivision du NST en deux *clusters* (NST, c=2) et en trois *clusters* (NST, c=3).

## Discussion

À partir des analyses des *clusters* probabilistes, nous avons en premier lieu mis en évidence un gradient anatomo-fonctionnel au sein de la région subthalamique (NST et RMS) chez les patients parkinsoniens et chez les sujets sains appariés à l'âge. Notre étude confirme les résultats que nous avons obtenus chez des sujets sains jeunes (Étude 1).

Nous nous sommes ensuite focalisé sur la subdivision du NST et avons conclu à la similarité de la subdivision en deux *clusters* entre les deux approches que nous avons utilisé (analyse des *clusters* probabilistes et celle des *clusters* obtenus à partir du *template* des patients). La similarité morphologique de la subdivision du NST en trois *clusters* était relativement plus faible, en particulier pour les *clusters* non-moteurs, ce qui pourrait être dû au petit volume qu'ils occupent au sein du NST ainsi qu'à la variabilité inter-individuelle de leurs limites (Figure II.4).

Les profils de connectivité des *clusters* obtenus avec les deux approches se sont également avérés similaires. La subdivision du NST en deux et trois *clusters* que nous avons réalisé après analyse des *clusters* probabilistes, aussi bien que celle des *clusters* obtenus à partir du *template* des patients parkinsoniens, révèle l'existence d'un gradient anatomo-fonctionnel de la voie hyperdirecte, avec une connectivité sensori-motrice faible et une connectivité limbique forte dorso-médialement et inversement au sein du NST. Ces résultats confirment les études de traçage chez le singe (Haynes et Haber, 2013). De plus, le nombre optimal de deux *clusters* que nous avons obtenu au sein du NST (Figure II.8), est cohérent avec la subdivision en trois *clusters* de l'ensemble de la région subthalamique, avec un *cluster* additionnel au sein de la RMS ayant une forte connectivité corticale limbique.

Les deux différentes approches méthodologiques utilisées pour le *clustering* du groupe ou à l'échelle individuelle, ainsi que pour déterminer le nombre de *clusters* au sein du NST ont montré que les profils des *clusters* présentent un gradient anatomo-fonctionnel cohérent chez les patients parkinsoniens. Le tractogramme normatif s'avère être un outil puissant pour analyser la connectivité de régions d'intérêt. Il pourrait en particulier permettre d'améliorer le ciblage chirurgical du NST dans la maladie



de Parkinson. Il reste cependant à montrer que ce tractogramme permet d'établir un lien entre l'organisation anatomo-fonctionnelle du NST et les symptômes présentés par les patients.

### **Contributions personnelles**

J'ai effectué l'ensemble des traitements des images pondérées en diffusion et anatomiques, pour les segmentations nécessaires, ainsi que :

- La subdivision de la région subthalamique ;
- Le recrutement de sujets volontaires en collaboration avec Marie-des-Neiges Santin ;
- Les traitements nécessaires pour la reconstruction d'un *template* de FOD, la tractographie probabiliste, et les extractions de faisceaux de fibres ;
- La reconstruction d'un *template* anatomique pour les segmentations.

## Troisième étude : Étude de la connectivité corticale et mésencéphalique des volumes de tissus activés au sein de la région subthalamique des patients parkinsoniens stimulés sans et avec troubles de la marche postopératoires.

### Introduction et objectifs

Les troubles de la marche et de l'équilibre chez les patients parkinsoniens (MP) sont caractérisés par une longueur de pas et une vitesse de marche réduites. L'initiation du pas est atteinte, avec une durée des ajustements posturaux anticipatoires (APA) plus longue (Mancini et al., 2012), et qui pourrait être liée à un couplage altéré entre la posture et l'exécution du pas (Mille et al., 2012). L'équilibre est également affecté, les patients faisant des pas plus petits avec des déplacements plus grands de leur centre de gravité (Smulders et al., 2014). Avec l'avancée de la maladie, le *freezing* de la marche (Giladi et Nieuwboer, 2008; Walton et al., 2015) et l'instabilité posturale s'aggravent et entraînent fréquemment des chutes (Schaafsma et al., 2003), altérant considérablement la qualité de vie et mettant le pronostic vital en danger. De nombreux résultats expérimentaux (Hirsch et al., 1987; Karachi et al., 2010; Grabli et al., 2013) et cliniques (Mazzone et al., 2005; Ferraye et al., 2013; Moro et al., 2010) orientent vers un dysfonctionnement du noyau pédonculopontin (NPP) qui fait partie de la région locomotrice mésencéphalique, située dans le tronc cérébral, dont les neurones cholinergiques dégénèrent avec l'évolution de la maladie de Parkinson.

Le NPP reçoit directement des afférences corticales, comme le NST, sur lequel il projette et reçoit des afférences. Cette voie cortico-NST-NPP, descendant vers la moëlle épinière, semble être dyfonctionnante dans les troubles de la marche résistant au traitement dopaminergique chez les patients avec signes axiaux dans le cadre de la MP ou non.

S'il est bien connu que la SCP du NST améliore les symptômes dopa-sensibles de la MP, ses effets sur les troubles de la marche et de l'équilibre sont variables d'un patient à un autre sans facteur pronostic clairement identifié (Ferraye et al.,

2008; Fasano et al., 2010; Stolze et al., 2001). Dans la série de 300 patients opérés par l'équipe de la Pitié-Salpêtrière et évalués à un an postopératoire, 28,5% des patients présentent une aggravation du *freezing* de la marche et/ou de l'instabilité posturale après la chirurgie (Karachi et al., 2019). Certains auteurs ont souligné le rôle potentiel des caractéristiques de la maladie, en particulier la sévérité et la dopasensibilité des troubles de la marche et de l'équilibre avant la chirurgie (Karachi et al., 2019; Fasano et al., 2015), la position du contact thérapeutique et les paramètres de la stimulation, en particulier l'aggravation par une fréquence élevée *versus* faible de ces symptômes axiaux (Moreau, 2008; Fasano et al., 2010). Cependant, les facteurs contribuant à cette variabilité inter-patients ne sont pas bien compris (Ferraye et al., 2013), et aucun facteur prédictif n'a jamais été identifié précisément.

Le but de notre étude réalisée chez 19 patients parkinsoniens a été de rechercher s'il existait un lien entre certains paramètres basés sur l'imagerie de diffusion et des paramètres cliniques permettant de prédire l'aggravation ou l'efficacité de la SCP du NST sur les troubles de la marche. Pour cela nous avons étudié la connectivité structurelle entre les zones cérébrales stimulées au sein du NST et les aires corticales ainsi que le NPP, puis les liens entre la connectivité structurelle, les évaluations cliniques et les paramètres de la marche grâce à une étude de corrélations.

## Matériel et méthodes

### Patients

La base de données contient 20 patients parkinsoniens traités par la SCP du NST (4F/15M, âge moyen :  $59 \pm 9$  ans ; durée moyenne de la maladie :  $12 \pm 4$  ans). Les troubles de la marche et de l'équilibre ont été évalués à l'aide d'échelles cliniques et physiologiquement sur une plateforme de force. 19 patients ont terminé l'étude (un n'a pas été opéré à cause d'une infection ophtalmologique).

### Évaluation clinique

L'évaluation de la marche et de l'équilibre a été réalisée avant et après chirurgie (Off et On-dopa et Off et On-SCP) à l'aide d'échelles cliniques : le questionnaire du *Freezing of Gait* (FOG-Q) (Giladi et Nieuwboer, 2008), l'échelle de la marche et de

l'équilibre GABS (*Gait and Balance Scale*) (Thomas et al., 2004). L'état moteur a été évalué par la partie III motrice de l'échelle de l'UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III*) (Fahn et al., 1987).

### **Plateforme de force**

Les paramètres de la marche ont été évalués avant et après la chirurgie sur une plateforme de force. Deux conditions d'initiation de la marche ont été enregistrées, les patients devant marcher à la vitesse normale puis rapidement cinq mètres à la suite d'un signal sonore (20 essais par condition de marche) (Chastan et al., 2008). Les paramètres cinématiques ont été enregistrés à partir de la plateforme de force avec des signaux analogiques numérisés à 1000 Hz. Une représentation spatiale tri-dimensionnelle du corps a été obtenue grâce à la détection de 52 marqueurs réflecteurs par le système caméra infra-rouge VICON. Les données ont été enregistrées dans le logiciel Nexus (Vicon Motion Systems) et exportées dans MATLAB pour les analyses de paramètres de la marche. L'accélération, et la vitesse du centre de masse (CoM) et les déplacements du centre de pression du pied (CoP) ont été calculés à partir des données de la plateforme de force. Les événements d'initiation de la marche des deux premières étapes ont été identifiées manuellement et les neuf paramètres suivants ont été calculés : durée des APA, déplacements postérieurs maximaux, déplacements latéraux de la CoP pendant les APA, durée, longueur, largeur et vitesse du premier pas, CoM verticale au moment du contact du pied (avec les valeurs absolues plus élevées reflétant un contrôle postural dynamique) (Figure III.1).

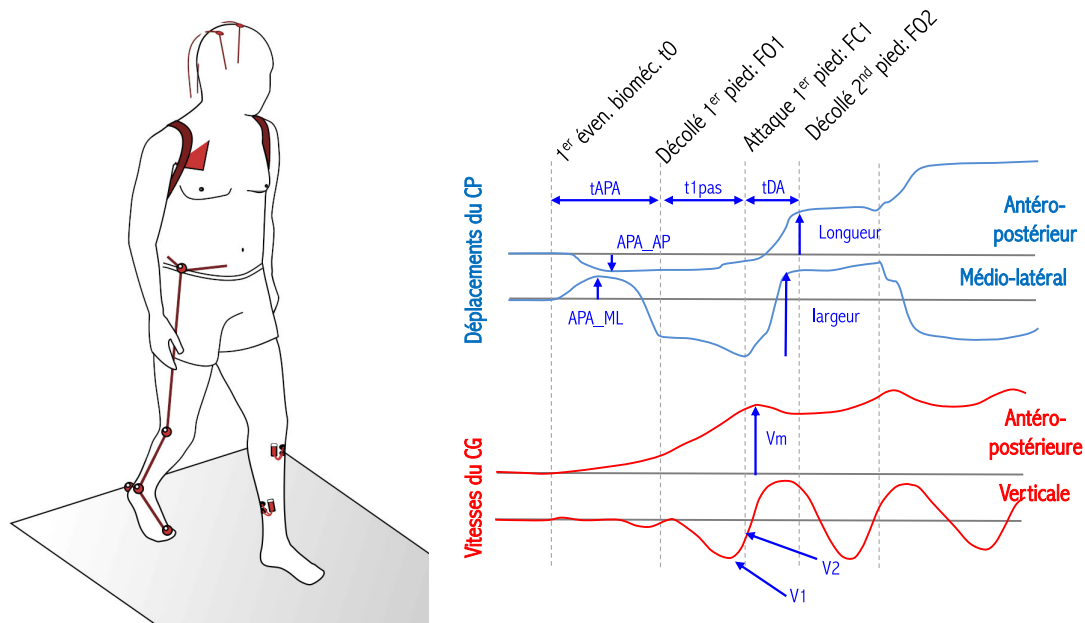


FIGURE III.1 – Installation expérimentale et paramètres de la marche : Les paramètres cinématiques de l'initiation de la marche ont été obtenus grâce à la plateforme de force fournissant des signaux continus proportionnels aux forces de réaction du sol ( $R_x$ ,  $R_y$ ,  $R_z$  en Newton) et aux moments ( $M_x$ ,  $M_y$ ,  $M_z$  en Newton mètre) par rapport aux axes médio-latéral ( $x$ ), antéro-postérieur ( $y$ ) et verticale ( $z$ ) de la plateforme de force. En utilisant le poids  $w$  et la masse  $m$  du sujet, nous pouvons donc calculer les déplacements du centre de pression (CoP) dans l'axe médio-latéral  $\frac{M_x}{M}$  et antéro-postérieur  $\frac{M_y}{M}$  ainsi que la vitesse verticale du centre de masse (CoM) qui est définie par  $\frac{R_z - w}{m}$ . Ces données comportementales permettent de distinguer la phase d'ajustements posturaux anticipatoires (tAPA), l'exécution du premier pas (t1pas), la phase de double appui (tDA), et l'exécution du deuxième pas. APA\_AP : déplacement maximal de la CoP dans le sens antéro-postérieur lors des APA ; APA\_ML : déplacement maximal de la CoP dans le sens médio-latéral au cours des APA ; Longueur et largeur du premier pas. V1 : vitesse maximale de chute du CoM lors du premier pas ; V2 : vitesse de chute du CoM au contact du pied. (Figure adaptée de (Collomb-Clerc, 2017), et diagramme des paramètres fourni par la Pr. Marie-Laure Welter).

### Chirurgie, imagerie, localisation des électrodes et modélisation des VTA

L'IRM stéréotaxique anatomique et T2 en coupes fines à 1.5 Tesla a été acquise (GE Healthcare, Optima MR 450W, USA) avant intervention chirurgicale. Un ciblage direct à partir des images T2w, et ciblage indirect à partir des images T1w avec une résolution  $0,93 \times 0,93 \times 1,2 \text{ mm}^3$  en segmentant le NST avec l'atlas YeB (Yelnik et al., 2007; Bardinnet et al., 2009) ont été réalisés. Un ciblage moyen définitif a été décidé. Deux électrodes quadripolaires (modèle 3389 ; Medtronic, Minneapolis, MN) ont été implantées bilatéralement dans le NST avec enregistrement au préalable par trois microélectrodes et stimulation pendant la phase d'éveil afin de choisir la meilleure cible au sein du NST. Une tomодensitométrie hélicoïdale (CT) avec une résolution

de  $0,48 \times 0,48 \times 0,62\text{mm}^3$  a été réalisée après la chirurgie. Pour chaque patient, les images du CT postopératoire ont été utilisées afin de visualiser la trajectoire des électrodes et de déterminer la localisation des contacts. La localisation des électrodes et du contact thérapeutique ont été calculées en référence à la commissure postérieure (Karachi et al., 2019).

19 VTA par hémisphère ont été considérés et construits en fonction des paramètres de stimulation chroniques individuels après 6 mois de stimulation (Butson et McIntyre, 2005). Chaque VTA a été reconstruit dans l'espace des images anatomiques (transformé en AC-PC). Tous les VTA individuels ont été rapportés dans l'espace de l'atlas YeB comme expliqué dans l'étude précédente (Karachi et al., 2019). Les VTA individuels dans l'espace de l'atlas YeB ont été ensuite ramenés dans l'espace du tractogramme normatif que nous avons créé comme expliqué précédemment (voir Étude 2). Nous avons utilisé le *template* anatomique pour segmenter les 39 aires corticales en utilisant un atlas de Brodmann (voir chapitre 3.4). Le noyau pédonculopontin (NPP) a été segmenté à l'aide d'un atlas histologique 3D contenant les cartes de densité de neurones cholinergiques du NPP (Séville et al., 2019) et recalé dans l'espace du *template* (Figure III.2). Les *streamlines* entre les 19 VTA par hémisphère et les 39 aires corticales ainsi que le NPP ont été isolés à partir du tractogramme normatif.

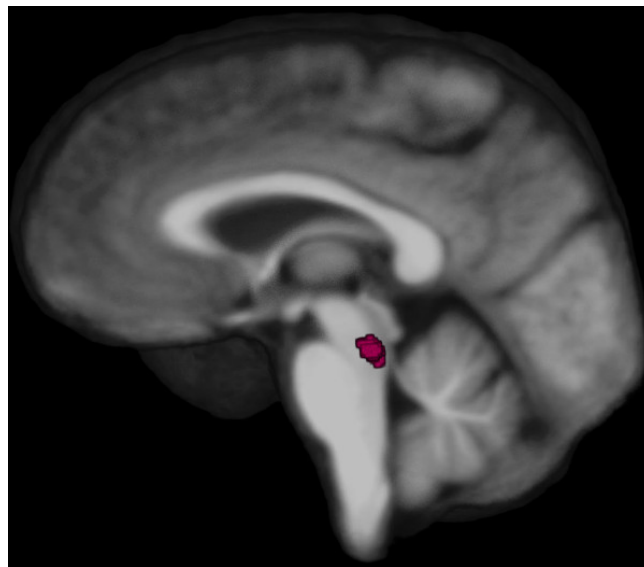


FIGURE III.2 – Segmentation du NPP sur le *template* parkinsonien

### *Inter-corrélations anatomiques*

En raison des localisations des aires corticales, il peut exister des inter-corrélations entre les connectivités corticales selon leur voisinage. Nous avons donc évalué les inter-corrélations entre les connectivités des 39 aires corticales avec chaque VTA de chaque patient et chaque hémisphère en utilisant la corrélation de Pearson, et regroupé les régions corticales concernant leurs inter-corrélations par la méthode de Ward en deux *clusters*. Pour chaque VTA, la connectivité avec ces *clusters* a été définie par l'addition de la connectivité des aires incluses dans le *cluster*.

### *Subdivision du NST*

Selon notre étude précédente (Étude 2), le nombre optimal de *clusters* au sein du NST obtenus à partir du tractogramme normatif qui reflétait bien les données individuelles était de deux. Nous avons donc regroupé les voxels du NST en deux groupes en se basant sur la similitude de connectivité de chaque voxel comme expliqué précédemment (Études 1-2, Chapitre 3.4). Nous avons également étudié les relations entre la zone de recouvrement des VTA et des *clusters* du NST obtenus à partir d'analyse de connectivité des voxels du NST.

### *Modèle linéaire*

Nous avons créé quatre modèles linéaires pour estimer différentes évaluations cliniques et les paramètres de la marche à partir de la connectivité des VTA. Pour cela, nous avons utilisé six régresseurs : pour chaque hémisphère nous avons regardé la connectivité des VTA avec le *cluster* préfrontal, le *cluster* sensori-moteur et le NPP. Ces régresseurs ont été utilisés pour estimer les variables indépendantes cliniques et les paramètres de la marche telles que FOG-Q, UPDRS III, le temps des APA, et le temps de double appui en postopératoire. Nous avons également créé quatre modèles linéaires supplémentaires pour estimer les évaluations cliniques et les paramètres de la marche en fonction des *clusters* du NST inclus dans les VTA. Pour cela, nous avons utilisé quatre régresseurs : le volume des *clusters* sensori-moteur et limbique du NST inclus dans le VTA, pour chaque hémisphère.

## Résultats

### Corrélations anatomocliniques cortico-VTA avec les troubles de la marche post-opératoires

Les inter-corrélations entre les connectivités de chaque VTA et les 39 aires corticales ont montré l'existence de deux *clusters* (Figure III.3) : un *cluster* ayant une connectivité prédominante avec les BA 8, 9, 10, 11 et 32 que nous avons choisi de nommer *cluster* préfrontal, et un *cluster* ayant une connectivité prédominante avec les BA 1-2-3 et 4 (Figure III.3) que nous avons nommé *cluster* sensori-moteur.

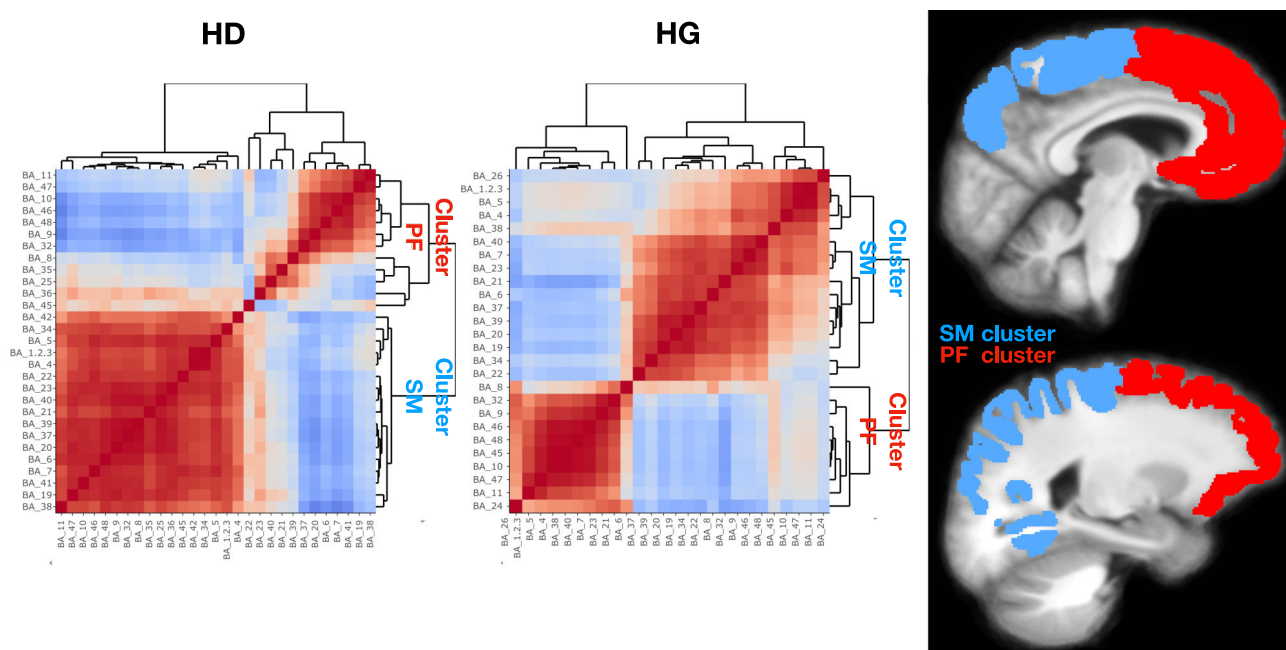


FIGURE III.3 – Corrélogrammes montrant l'inter-corrélation des connectivités corticales des VTA pour l'hémisphère droit (HD) et gauche (HG).

Nous avons trouvé une corrélation significative entre l'aggravation du score du FOG-Q postopératoire et l'augmentation de la connectivité de chaque VTA avec le *cluster* préfrontal dans l'hémisphère droit ( $p = 0,02$ ) (Tableau XX, Figure III.4). Cette tendance existait aussi pour l'hémisphère gauche mais n'était pas significative. Par contre, nous n'avons pas trouvé de relation significative entre les résultats cliniques et la connectivité des VTA avec le NPP.

Les analyses univariées ont aussi montré une corrélation négative entre la diminution du score du FOG-Q postopératoire et l'augmentation de la connectivité



de chaque VTA avec le *cluster* sensori-moteur pour les deux hémisphères, et plus particulièrement pour l'hémisphère droit (Figure III.4).

Terme	Coefficients	Écart Type	T-statistic	P-value
Intercept	$-2,503 \times 10^1$	$1,042 \times 10^1$	-2,401	<b>0,033</b>
Cluster PF HG	$4,093 \times 10^{-5}$	$6,974 \times 10^{-5}$	0,587	0,57
Cluster SM HG	$9,368 \times 10^{-5}$	$4,766 \times 10^{-5}$	1,966	0,073
NPP HG	$-7,301 \times 10^{-5}$	$2,223 \times 10^{-4}$	-0,328	0,75
Cluster PF HD	$4,827 \times 10^{-4}$	$1,234 \times 10^{-4}$	3,911	<b>0,002</b>
Cluster SM HD	$-5,133 \times 10^{-5}$	$5,524 \times 10^{-5}$	-0,929	0,37
NPP HD	$-1,963 \times 10^{-5}$	$1,619 \times 10^{-4}$	-0,121	0,914

TABLE III.1 – Modèle linéaire utilisé pour estimer le score de FOG-Q à partir de la connectivité des VTA.

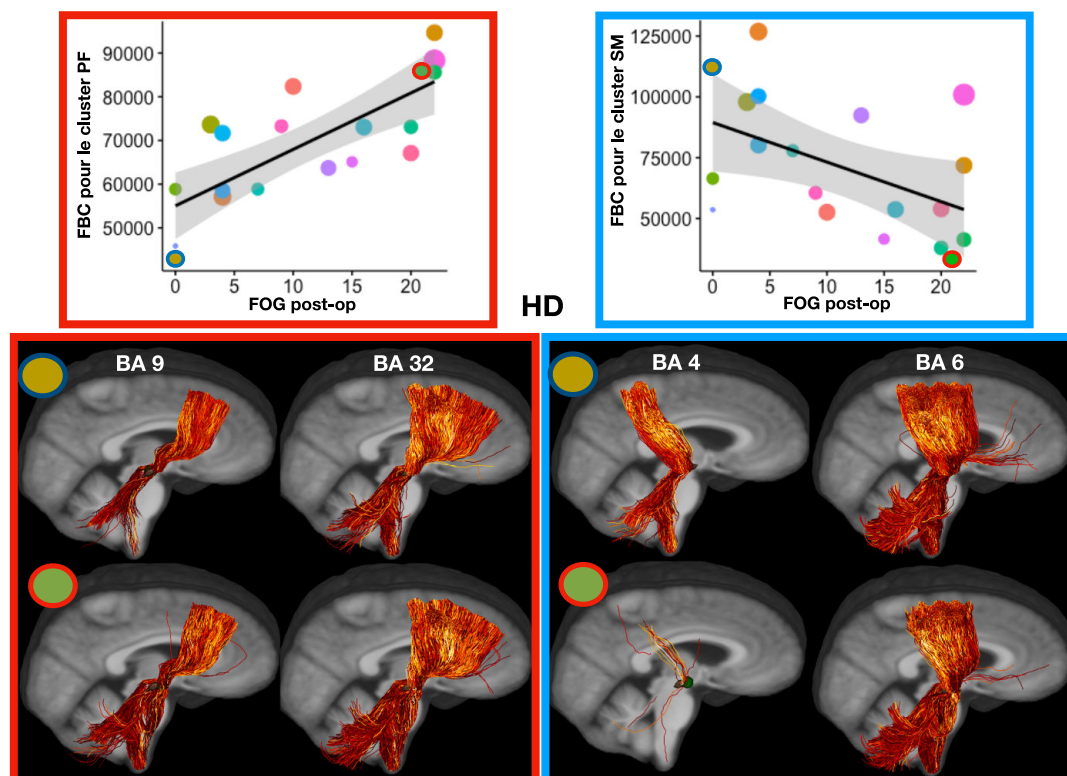


FIGURE III.4 – En haut, corrélations entre le score de FOG-Q et la connectivité corticale avec le *cluster* préfrontal (encadré en rouge), et avec le *cluster* sensori-moteur (en bleu) pour l'hémisphère droit (HD). La ligne de régression est en noir et l'intervalle de confiance est en gris. Chaque point sur les graphes représente le VTA d'un patient avec une taille proportionnelle à son volume. En bas, connectivité des VTA avec les aires corticales incluses dans le *cluster* préfrontal (BA 9,32), et dans le *cluster* sensori-moteur (BA 4,6) chez un patient amélioré (point vert encadré en bleu), et un patient aggravé (point vert encadré en rouge) après la SCP du NST.

### Corrélations anatomo-cliniques entre l'intersection des VTA avec le *clustering* du NST et les troubles de la marche postopératoires

Nous observons comme attendu, que le *cluster* localisé à la partie postéro-latérale du NST a une connectivité majoritaire avec les aires motrices BA 4 et 6, et que le *cluster* à la partie antéro-médiane a une connectivité majeure avec les aires associatives préfrontale médiane notamment BA 32 mais également avec BA 8, 9 (Figures III.5, III.6).

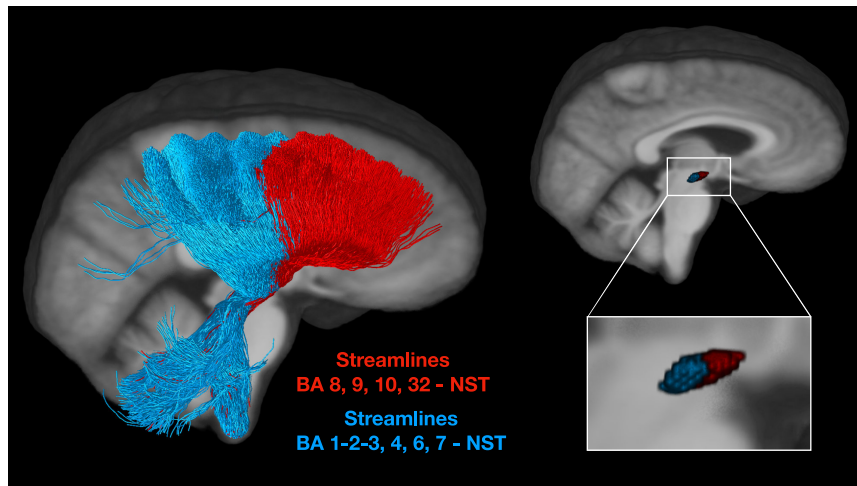


FIGURE III.5 – *Streamlines* corticales du NST provenant des aires corticales préfrontales (BA 8, 9, 10, 32) en rouge, aires sensori-motrices (BA 1-2-3, 4, 6) et pariétale (BA 7). A droite, subdivision du NST en deux grands territoires basés sur les afférences corticales.

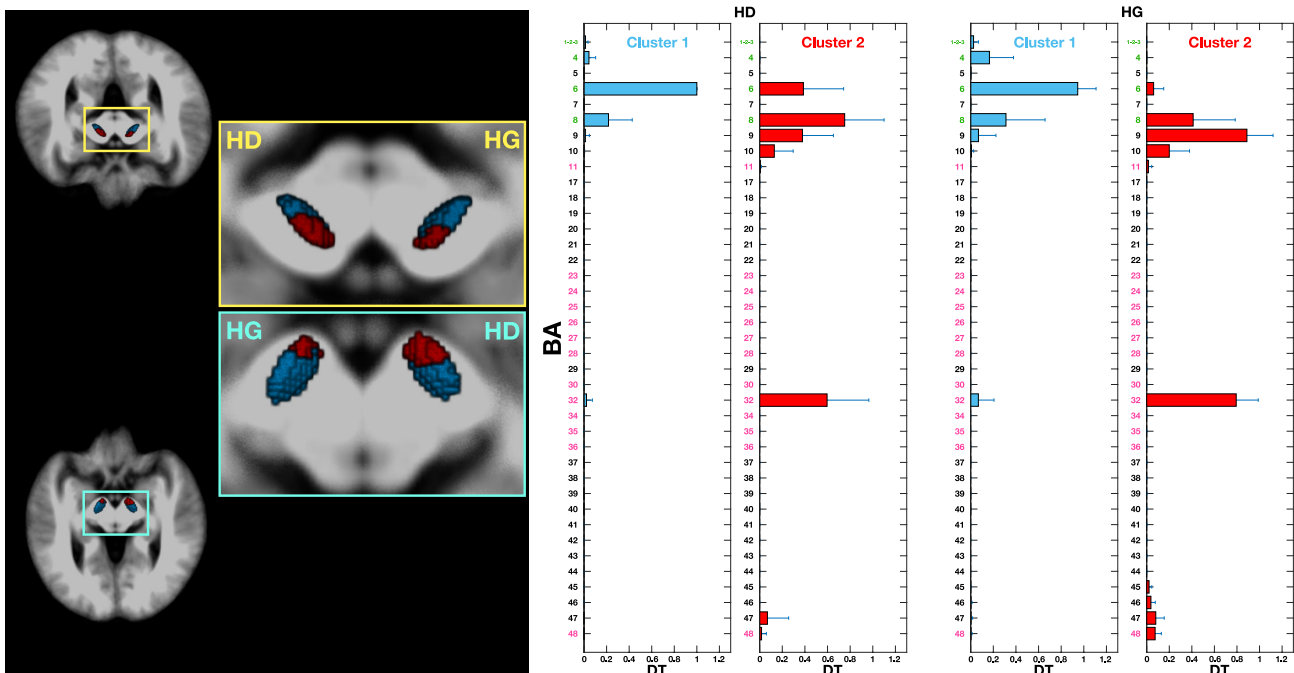


FIGURE III.6 – A gauche, subdivision du NST en deux territoires sur une vue axiale de l'avant et de l'arrière. A droite, profils de connectivité corticale des deux subdivisions du NST.

Nous avons observé une relation linéaire significative ( $p = 0.005$ ) entre d'une part l'augmentation de la zone de superposition des VTA avec le *cluster* sensori-moteur du NST dans l'hémisphère droit, et d'autre part la diminution du score du FOG-Q. En revanche, il n'y a pas de relation linéaire significative entre l'augmentation du score du FOG-Q, et l'augmentation de la zone de superposition des VTA avec le

*cluster* préfrontal, et avec le *cluster* sensori-moteur gauche (Figure III.7). Ces résultats sont cohérents avec ceux que nous avons obtenus à partir de la connectivité corticale des VTA individuels.

Terme	Coefficients	Écart Type	T-statistic	P-value
Intercept	17,461611	6,196	2,818	<b>0,014</b>
STN Li HG	0,0391792	0,160	0,245	0,81
STN SM HG	0,0107639	0,088	0,122	0,9
STN Li HD	0,0941691	0,133	0,707	0,49
STN SM HD	-0,3072391	0,092	-3,341	<b>0,005</b>

TABLE III.2 – Modèle linéaire utilisé pour estimer le score de FOG-Q à partir du recouvrement des VTA par les territoires anatomo-fonctionnels du NST.

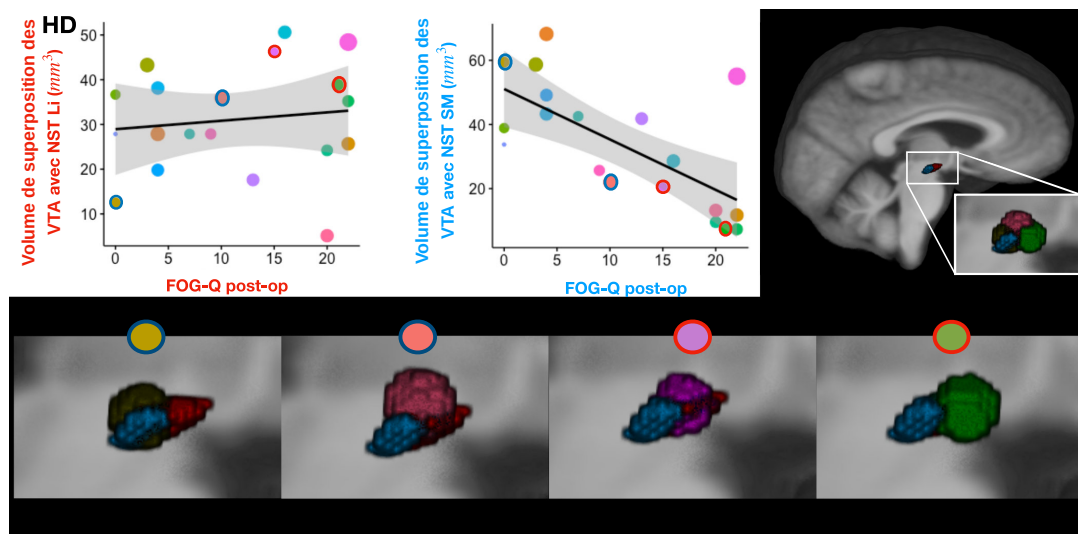


FIGURE III.7 – Corrélations entre le score du FOG-Q (abscisse) et le volume de la zone de superposition des VTA avec le *cluster* limbique (Li) et le *cluster* sensori-moteur (SM) (ordonnée) du NST en haut pour l’hémisphère droit. La ligne de régression est en noir et l’intervalle de confiance est en gris. Chaque point sur les graphes représente le VTA d’un patient avec une taille proportionnelle à son volume. En bas, les VTA de quatre patients superposés avec le *cluster* limbique (en rouge) et SM (en bleu). Ces quatre patients ont été identifiés dans les graphes du haut avec les encadrements bleu et rouge.

## Discussion

Nous avons réalisé une analyse de connectivité entre la région subthalamique stimulée par la SCP, le cortex et le NPP chez des patients parkinsoniens. Nous avons mis en évidence une corrélation anatomo-clinique entre le trouble de la marche postopératoire, la connectivité corticale des VTA d'une part, et les subdivisions anatomo-fonctionnelles du NST inclus dans ces VTA d'autre part.

Nos résultats concernant les liens entre connectivité structurelle et évaluations cliniques montrent qu'il existe une relation significative entre la diminution de score postopératoire du FOG-Q et l'augmentation des zones de superposition des VTA avec le territoire sensori-moteur large du NST délimité par l'imagerie pondérée en diffusion. Ils confirment les données cliniques de l'équipe de la Pitié-Salpêtrière montrant que la SCP de la partie centrale du NST induit une amélioration du FOG chez 300 patients parkinsoniens (Karachi et al., 2019). Cette partie centrale du NST pourrait correspondre à une zone où les informations motrices et non-motrices provenant du cortex et du pallidum externe (Karachi et al., 2005; Grabli et al., 2004) sont intégrées, sa stimulation induisant alors un meilleur bénéfice thérapeutique que la stimulation de la partie plus latérale.

Il existe une relation significative entre le score postopératoire du FOG-Q et la connectivité des VTA avec le *cluster* préfrontal dans l'hémisphère droit. Ainsi, la SCP du NST chez les patients parkinsoniens induit un trouble de la marche et de l'équilibre postopératoire lorsque la stimulation module préférentiellement le réseau cortico-NST préfrontal. Nos résultats sont cohérents avec de précédentes analyses d'imagerie montrant une augmentation de la densité de matière grise dans les régions corticales frontale et temporale chez les patients parkinsoniens ayant un trouble de la marche et de l'équilibre, suggérant que ces troubles de la marche sont complexes et multifactoriels (Azulay et al., 2002; Lyoo et al., 2007) avec un contrôle majeur exercé par des structures cérébrales impliquées dans des tâches cognitives. Ainsi, perturber (de façon involontaire) un réseau cortical associatif serait délétère sur les performances de la marche et sur le contrôle postural (Shine et al., 2013).

Dans cette étude, nous avons pris en compte les évaluations cliniques postopératoires, qui pourraient être affectées par la progression naturelle de la maladie. Il a été suggéré que le score postopératoire du FOG pourrait dépendre de sa sévérité évaluée en préopératoire (Fasano et al., 2015; Nutt et al., 2011). Pour prendre en compte la progression naturelle de la maladie dans les études futures, une imagerie à haut champ réalisée en préopératoire permettrait d'obtenir de nouvelles mesures anatomiques afin de quantifier l'état d'avancement de la maladie dans les modèles prédictifs individuels.

En conclusion, la SCP du NST pourrait induire un effet thérapeutique bénéfique chez les patients parkinsoniens avec troubles de la marche et de l'équilibre si la stimulation évite de moduler le réseau préfrontal cortico-sous-cortical, visualisé possiblement à l'échelle individuelle par l'imagerie pondérée en diffusion. Dans ce contexte, l'utilisation d'électrodes directionnelles prendrait alors tout son sens.

### **Contributions personnelles**

J'ai effectué les calculs de parcellisation, ainsi que :

- Le recalage du NPP et des VTA dans l'espace du *template* de tractogramme, en collaboration avec Sara Fernandez-Vidal et Éric Bardinnet du CENIR ;
- La préparation des données de connectivité et des données cliniques en collaboration avec Marie-Laure Welter, pour les analyses quantitatives ;
- L'analyse des résultats en collaboration avec Brian Lau.

## Quatrième étude : Étude *in vivo* des projections corticales limbiques sur les entrées des ganglions de la base chez des patients atteints de la maladie de Gilles de la Tourette.

### Rappel anatomique

Le système limbique est composé de régions corticales et sous-corticales telles que l'amygdale, le septum, l'hypothalamus, l'hippocampe. En 1937, un premier schéma du circuit reliant ces structures limbiques a été proposé par Papez qui le savait impliqué dans les processus mnésiques (Papez, 1937). Les études de lésions et de stimulation chez l'animal ont montré le rôle de ce circuit limbique dans les comportements dits instinctifs (nourriture, équilibre, hydroélectrolytique, température, reproduction, protection, défense) (Nauta, 1956), les affects (sensation, sentiment, humeur), les manifestations neuro-végétatives associées (horripilation, salivation, tachycardie) (Kaada et al., 1949). Ce « cerveau limbique » est encore appelé cerveau « reptilien » car très ancien dans l'évolution et préservé entre les différentes espèces animales surtout chez les vertébrés.

Il existe de nombreux sous-circuits limbiques reliant les différents éléments entre eux et sous-tendant des fonctions différentes. Un de ces sous-circuits limbiques sous-corticaux inclut le pro-encéphale basal (*basal forebrain*), qui s'étend du tubercule olfactif à l'hypothalamus, et qui relie le *shell* du noyau accumbens, le tubercule olfactif, le septum, le noyau de la bandelette diagonale, le *bed nucleus* de la strie terminale, et la *substantia innominata* par un faisceau de fibres appelé l'*extended amygdala*. Ce circuit complexe est connecté avec l'amygdale, l'hippocampe et le cortex olfactif (Heime et Hoesen, 1979; Alheid et Heimer, 1988) (Figure IV.1). Cette partie du système limbique localisé médialement est en continuité avec les territoires limbiques des GB et en particulier avec ceux du complexe striato-pallidal (Heime et Hoesen, 1979; Alheid et Heimer, 1988). Ainsi le *shell* du noyau accumbens est en continuité avec le territoire limbique striatal représenté par le *core* du noyau accumbens. C'est aussi vrai au niveau du NST, avec la région médiane au NST (RMS) qui reçoit des afférences corticales limbiques et qui est en continuité avec le territoire limbique du NST.

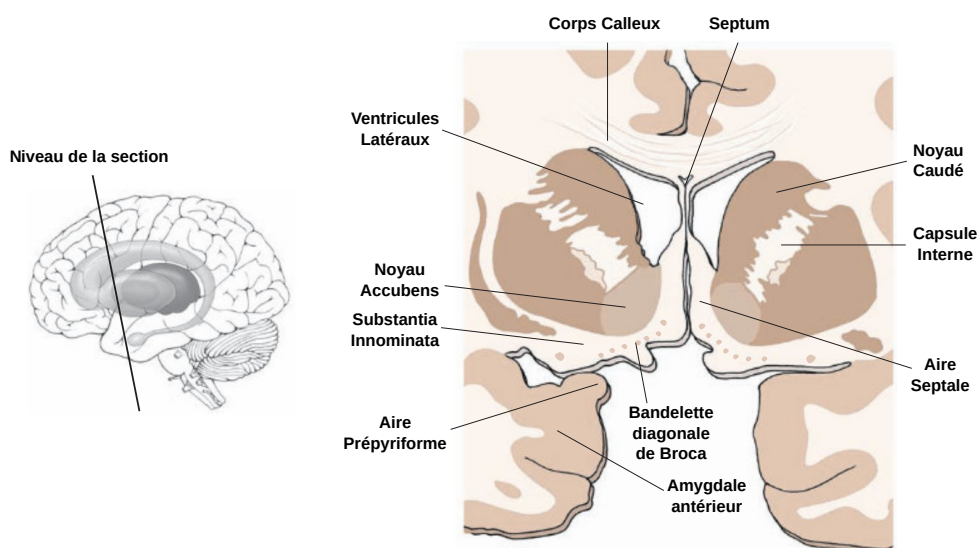


FIGURE IV.1 – Schéma des structures du système limbique en vue coronale.  
Adapté de Siegel et Sapru (2010).

### Core et shell du noyau accumbens

Comme vu dans le chapitre 2.2, le noyau accumbens correspond au territoire limbique du striatum, traitant des informations émotionnelles (Haber et Knutson, 2010; Lobo et al., 2010; Thomas et al., 2001). Il est devenu une cible d'intérêt dans certaines maladies psychiatriques comme le trouble obsessionnel compulsif ou la dépression résistante. Cependant, les résultats cliniques de la SCP sont variables (Bergfeld et al., 2016; Denys et al., 2010; Dougherty et al., 2015; Goodman et al., 2010), certains patients répondant bien à la SCP contrairement à d'autres. Cette variation inter-patients pourrait être due à des facteurs cliniques trop hétérogènes mais également à une mauvaise délimitation du *shell* et du *core* liée à des variations anato-mo-fonctionnelles individuelles rendant trop variable l'implantation des électrodes. Au sein du noyau accumbens, les afférences corticales sont organisées topographiquement (Groenewegen et al., 1999; Ferry et al., 2000; Haber et al., 2006). Chez le primate, les aires corticales limbiques médiales (BA 25) projettent vers le *shell*, tandis que les aires corticales limbiques plus latérales (BA 25, mais aussi BA 11, 32 et 48) projettent vers le *core*. Les autres structures sous-corticales limbiques qui projettent également au noyau accumbens sont l'hippocampe, qui innerve principalement le *shell*, et l'amygdale, qui innerve l'ensemble du noyau accumbens (Friedman et al., 2002; Fudge et Haber, 2002). Ces données soulignent la difficulté de délimiter ces



deux structures entre elles, et mettent en évidence une certaine continuité entre les deux systèmes, les GB et les structures limbiques (*basal forebrain*) formant un gradient latéro-médian.

Chez le singe et l'Homme, la même subdivision que chez le rongeur du noyau accumbens en *shell* et *core* a été proposée (Holt et al., 1997) bien que le *shell* soit bien plus petit et moins reconnaissable. Certaines études réalisées en IRMf et IRMd ont cherché à différencier et à mettre en évidence *in vivo* chez l'Homme ces deux sous-structures à l'échelle individuelle. Elles montrent des délimitations et des profils de connectivité globalement similaires aux données anatomiques histologiques et de traçage (Baliki et al., 2013; Xia et al., 2017; Cartmell et al., 2019)(Figure IV.2), mais avec des variabilités inter-sujets et inter-hémisphériques. Actuellement, la limitation des outils de segmentation anatomique et le manque d'études histologiques chez l'Homme rendent difficile la subdivision du striatum ventral en *core* et *shell*.

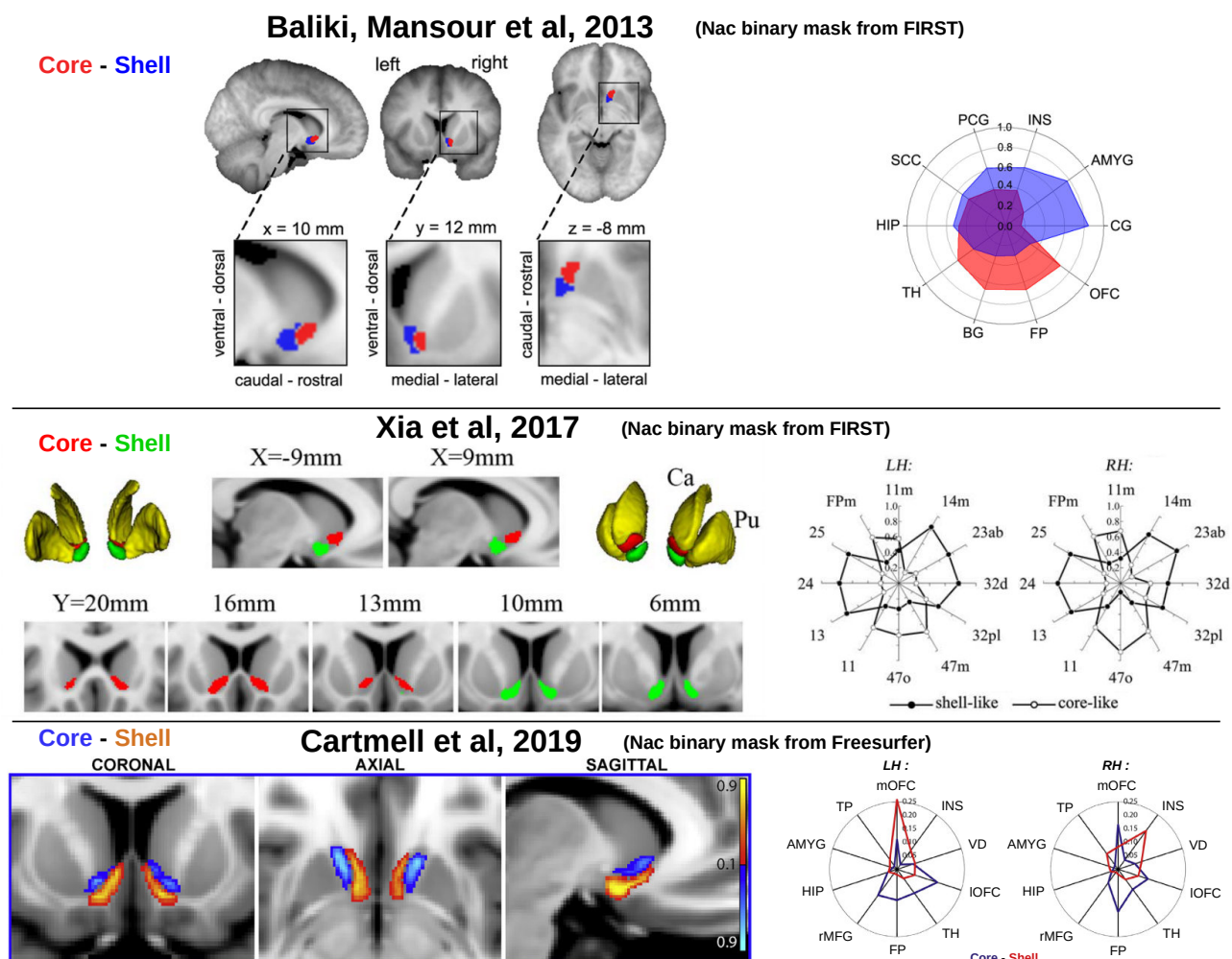


FIGURE IV.2 – *Clustering* du noyau accumbens à partir de l'imagerie pondérée en diffusion montrant une variabilité inter-sujets (Baliki et al., 2013), et une variabilité inter-hémisphérique (Xia et al., 2017; Cartmell et al., 2019).

### Région subthalamique : Noyau subthalamique et triangle de Sano

Nous avons montré précédemment qu'il existe un gradient anatomo-fonctionnel défini par les projections corticales sur l'ensemble de la région subthalamique composé du NST et de la RMS. Nous avons observé une connectivité majoritairement sensori-motrice sur la partie postéro-latérale du NST, et une connectivité à prédominance limbique sur la partie médiane de la RMS. Cette partie médiane de la RMS constitue le triangle de Sano.

Ici, nous faisons l'hypothèse que dans certaines maladies neuro-psychiatriques développementales comme dans la maladie de Gilles de la Tourette, il existe des altérations structurelles des projections corticales limbiques projetant sur les entrées des GB et sur les structures limbiques juste adjacentes.

## La Maladie de Gilles de la Tourette

La maladie ou le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est une maladie neurodéveloppementale complexe, définie par la présence des tics moteurs, vocaux et automutilations. 80% des patients ont également des comorbidités psychiatriques telles qu'un trouble du contrôle des impulsions, un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), un trouble obsessionnel compulsif (Jankovic, 2001; Hirschtritt et al., 2015; Budman et al., 1998, 2000; Chen et al., 2013; Hariz et Robertson, 2010). Dans ce spectre, certains patients avec SGT souffrent de «crises de rage», caractérisées par une explosion d'un comportement violent avec sentiment de colère incontrôlable (Budman et al., 2015).

La physiopathologie précise du SGT est inconnue mais de nombreuses études suggèrent qu'un dysfonctionnement des réseaux sensori-moteur, associatif et limbique des GB pourrait expliquer l'ensemble du spectre des symptômes présentés par les patients (Worbe et al., 2010). Bien que la cible spécifique de la SCP pour traiter les patients les plus sévèrement atteints reste débattue, la stimulation du pallidum interne antérieur ou celle du centre médian/parafasciculaire du thalamus semblent être les plus efficaces (Martinez-Ramirez et al., 2018; Johnson et al., 2019, 2020). Ces deux cibles font non seulement partie d'un réseau sensori-moteur mais également de réseaux associatifs et limbiques. La réduction de 50 à 60% des tics moteurs, vocaux simples ou complexes, de l'automutilation et de la coprolalie nécessite un an de stimulation chronique (Welter et al., 2008; Martinez-Ramirez et al., 2018; Johnson et al., 2019, 2020). De plus, même avec des réglages affinés et personnalisés, les comorbidités psychiatriques ne sont pas améliorées, suggérant un dysfonctionnement au niveau d'autres réseaux limbiques cérébraux.

Des études en neuroimagerie structurale et fonctionnelle chez des patients avec SGT ont révélé des altérations non seulement au niveau des aires corticales motrices, mais également des structures limbiques telles que les cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur, l'hippocampe et l'amygdale (Peterson et al., 2001, 2003, 2007; Martino et al., 2018; Worbe et al., 2010), ainsi qu'une anisotropie fractionnelle anormalement

élevée au sein des voies cortico-striatales (Worbe et al., 2015). Les analyses de microstructure ont également montré que les patients avec SGT et présentant des épisodes explosifs de rage (*Intermittent explosive disorder*) (DSM-5; American Psychiatric Association (2013)) avaient une augmentation de l'anisotropie fractionnelle dans la zone motrice supplémentaire droite et dans l'hippocampe droit, ainsi qu'une diminution de la diffusivité moyenne dans le cortex orbito-frontal gauche par rapport aux patients avec SGT et TDAH (Atkinson-Clement et al., 2020). L'ensemble de ces données suggèrent un dysfonctionnement de l'interface moteur-limbique chez les patients avec SGT.

## Objectifs

Nous faisons l'hypothèse que le traitement des informations émotionnelles au sein des GB et du système limbique adjacent est anormal chez les patients atteints du SGT avec comorbidités psychiatriques, et qu'il existe des anomalies structurelles au sein de ces systèmes. Nous avons donc choisi d'étudier les connectivités d'origine corticale limbique des deux entrées dans le système des GB (le striatum et le NST) ainsi que des structures limbiques adjacentes (le *shell* et la RMS, en particulier le triangle de Sano). Pour cela, nous avons utilisé la métrique de *la capacité du faisceau* (FBC) (Smith et al., 2020) à l'échelle individuelle afin de quantifier les altérations structurelles chez un groupe de patients en comparaison avec un groupe de sujets sains.

## Matériel et méthodes

### Patients avec SGT et sujets contrôles

Les données utilisées pour cette étude incluent 58 patients avec SGT et 35 sujets sains contrôles appariés à l'âge (SC). Les patients ont été répartis en sous-groupes selon la présence de comorbidités psychiatriques : le trouble impulsif a été évalué avec l'échelle MIDI (*Minnesota Impulsive Disorder Interview*, Lecrubier et al. (1998)), l'impulsivité motrice avec l'échelle de BIS (*Barratt Impulsivity Scale*, Patton et al. (1995)), l'anxiété avec l'échelle de STAI (*State-Trait Anxiety Inventory*, Hamilton (1959)). La sévérité des tics des patients a été évaluée avec l'échelle de sévérité des tics de Yale

(YGTSS, Leckman et al. (1989)). Les informations démographiques des participants sont résumées dans le tableau IV.1. Tous les patients et les sujets contrôles ont donné leur accord pour participer au protocole d'imagerie. Cette étude a été réalisée dans le cadre de programmes de recherche à promotion institutionnelle (COGIT, Clinical-Trials.gov : NCT02960698) avec approbation du comité de protection des personnes (CPP).

	SC	SGT
Participants	35	58
Sexe	25H/10F	46H/12F
Âge	31,2 ± 10,21	31 ± 11
BIS-11	58,5 ± 9,5	65,2 ± 11
STAI	63,06 ± 14	80,3 ± 18,7
YGTSS	-	29,5 ± 13,5
TOC	-	3
TEI	-	6
TDAH	-	6
TOC+TEI	-	3
TOC+TDAH	-	2
TEI+TDAH	-	13
TOC+TEI+TDAH	-	5

TABLE IV.1 – Démographie des sujets de l'étude.

BIS-11 : *Barratt Impulsivity Scale*; TEI : Troubles explosifs intermittents; MIDI : *Minnesota Impulsive Disorder Interview*; STAI : *State-Trait Anxiety Inventory*; YGTSS : Échelle de sévérité des tics de Yale.

Nous avons utilisé les acquisitions d'IRM anatomiques pondérées en T1 (résolution de 1mm iso-voxel) et pondérées en diffusion (acquises avec 3 *shells*  $b=300, 1000$  et  $2000s/mm^2$  et respectivement 8, 32 et 64 directions avec une résolution de 1,76mm iso-voxel), incluses dans la base de données.

### Segmentation des régions d'intérêt

La segmentation des régions d'intérêt a été réalisée à partir des images anatomiques. Nous avons segmenté le cortex avec l'atlas de Brodmann, le NST et le *core* du noyau accumbens avec l'atlas YeB, et la RMS selon la procédure expliquée précédemment (Étude 1, chapitre 3.4). La segmentation du *core* et du *shell* a été réalisée par deux experts en neuroanatomie (Chantal François et Carine Karachi) dans l'espace MNI en référence à des coupes histologiques sur lesquelles la calbindine a été mise

en évidence (Karachi et al., 2002) (Figure IV.3). Cette segmentation manuelle a été ramenée dans l'espace natif des sujets par des recalages non linéaires (avec FSL).

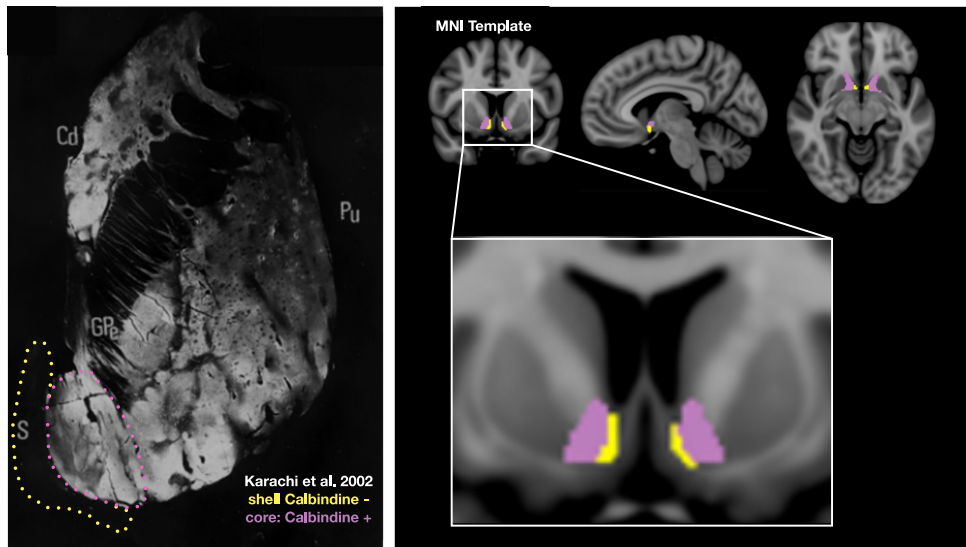


FIGURE IV.3 – A gauche, délimitation du *core* et du *shell* du noyau accumbens selon leur immunoréactivité à la calbindine (Karachi et al., 2002). A droite, le *core* (en rose) a été segmenté à partir de l'Atlas YeB (Yelnik et al., 2007; Bardinnet et al., 2009), et le *shell* (en jaune) par deux experts en neuroanatomie (Chantal François et Carine Karachi) sur un *template* de MNI en comparaison aux coupes histologiques.

## Tractographie

Après avoir obtenu les FOD individuelles (voir chapitre 3.3), nous avons créé des tractogrammes avec 10 millions de *streamlines*, et ensuite utilisé l'algorithme SIFT2 afin de calculer les poids/pondérations de chaque *streamline*. Pour chaque sujet et patient, 273 *tracts* ont été extraits entre d'une part les 39 aires corticales et d'autre part le NST, la RMS, le *shell* du noyau accumbens, le *core* du noyau accumbens, le noyau caudé, le putamen, et le thalamus pour chaque hémisphère, en considérant le poids de chaque *streamline*. Des masques d'exclusion ont également été utilisés (Temiz et al., 2020). Enfin, la connectivité a été définie par la *capacité de faisceau* (Fiber Bundle Capacity, FBC) (voir chapitre 3.2.4)

## Analyses statistiques

Nous avons utilisé le test de Wilcoxon afin de quantifier les différences de connectivité entre les groupes de patients avec SGT et les sujets contrôles. Des corrections pour des comparaisons multiples ont été effectuées en utilisant la méthode de [Benjamini et Hochberg \(1995\)](#) afin de contrôler le taux de fausses découvertes ( $q < 0.1$ ) ([Storey, 2002](#)). Les corrélations entre les différences significatives des connectivités et le score clinique des évaluations psychiatriques de tous les participants ont été évaluées avec des corrélations de Pearson et les valeurs de  $p$  ont été comparées avec la méthode de Benjamini et Hochberg.

## Visualisation avec le tractogramme normatif

Nous avons reconstruit les *templates* afin de visualiser la connectivité corticale des régions d'intérêt à l'échelle du groupe des sujets contrôles et des patients SGT comme expliqué dans le chapitre [3.3](#). Nous avons donc créé deux *templates* de FOD (un pour les contrôles, un pour les patients) pour générer les tractogrammes du cerveau entier contenant 10 millions de *streamlines* et leur pondération ainsi que deux *templates* anatomiques pour les segmentations des régions d'intérêt. De la même manière que pour les analyses individuelles, nous avons utilisé les *templates* de tractographie générés et les ROI pour extraire les faisceaux d'intérêt entre les aires corticales et les aires sous-corticales (noyau caudé, putamen, *core* et *shell* du noyau accumbens, NST, RMS et thalamus) à partir des *templates* des deux groupes de sujets. Nous avons également créé les cartes de densité de faisceaux isolés entre les aires corticales et les régions d'intérêt. En particulier, nous avons créé les cartes de densité des faisceaux corticaux se terminant sur la région subthalamique afin de visualiser les différences de densité de connectivité corticale entre les patients avec SGT et les sujets contrôles.

## Résultats

### Volumes des régions d'intérêt

Aucune différence significative de volume des régions d'intérêt utilisées dans cette étude (aires de Brodmann et régions sous-corticales) n'a été observée entre les patients avec SGT et les sujets contrôles (Figure IV.4).

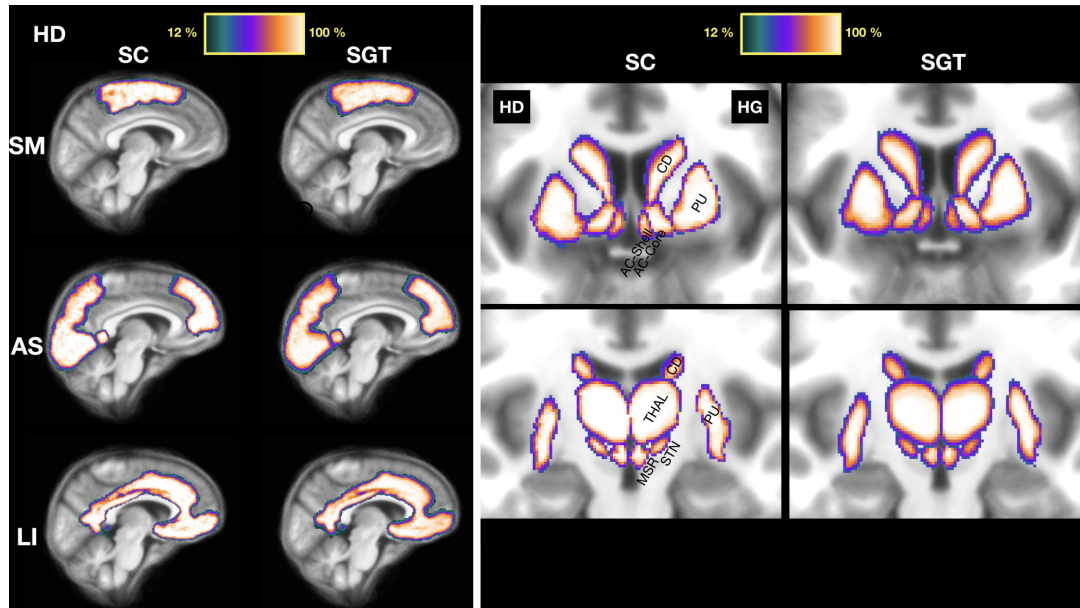


FIGURE IV.4 – A gauche, cartes probabilistes des segmentations corticales dans l'hémisphère droit (HD). Les 39 aires de Brodmann ont été regroupées en trois grandes régions sensori-motrice (SM), associative (AS) et limbique (LI) pour les deux populations de sujets. A droite, cartes probabilistes des segmentations des régions d'intérêt sous-corticales chez les sujets contrôles (SC) à gauche et chez les patients avec SGT à droite. L'intensité de ces cartes montre l'occurrence de chaque voxel inclus dans les différentes régions d'intérêt chez tous les sujets.

### Connectivité corticale du core et du shell du noyau accumbens chez les sujets contrôles

La connectivité corticale du *shell* s'étant avérée moins importante que celle du *core* en raison de son plus petit volume, les profils de connectivité ont été calculés en pourcentage de FBC. Les cartes de densité montrent que le *core* et le *shell* ont d'importantes connectivités avec les aires corticales limbiques, le *shell* ayant plus de connectivité avec l'aire BA 25 (Figure IV.5).



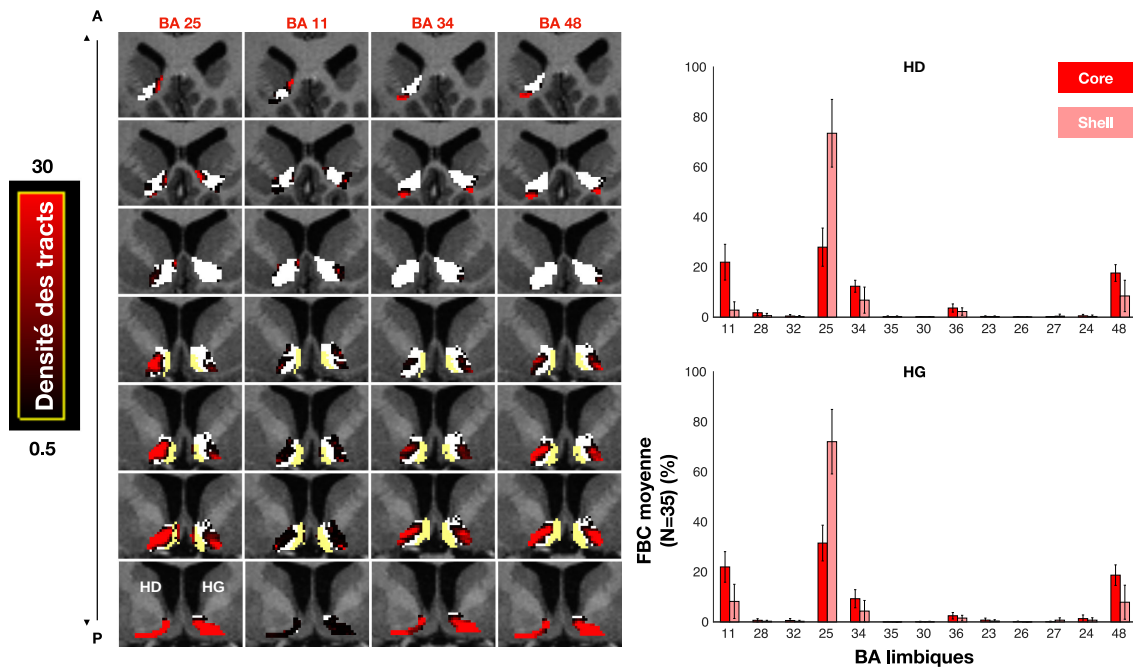


FIGURE IV.5 – A gauche, cartes de densité des entrées en provenance de différentes aires corticales limbiques (BA 25, 11, 34 et 48) sur les masques du *shell* (en jaune) et du *core* (en blanc) chez un sujet contrôle. Les vues coronales du striatum sont représentées de la plus antérieure (en haut) vers la plus postérieure (en bas). A droite, histogrammes montrant la connectivité corticale limbique moyenne, définie par la FBC (en %), du *core* (couleurs vives) et du *shell* (couleurs transparentes) pour l’hémisphère droit (RH) et gauche (LH) chez 35 sujets contrôles.

La classification des voxels du *core* et du *shell* en *clusters* met en évidence une importante variabilité inter-individuelle, confirmant les résultats des études précédentes (Baliki et al., 2013). Nous observons un *cluster* ayant une connectivité particulière avec l’aire corticale BA 25 (Figure IV.6, en rose) situé dans le *shell*, et un second *cluster* ayant une connectivité également avec BA 25 mais aussi avec d’autres aires corticales limbiques telles que BA 11, 34, 36 et 48 situé dans le *core* (Figure IV.6, en violet) (Figure IV.6).

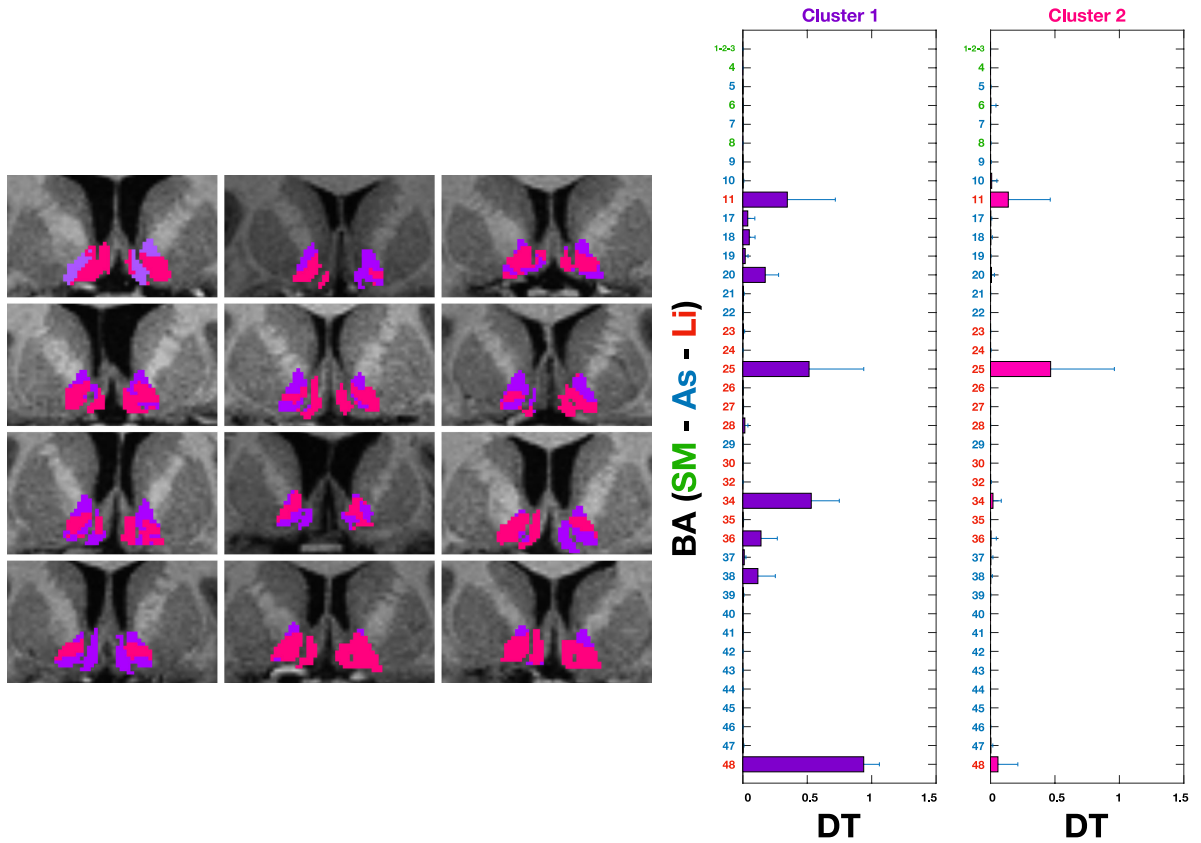


FIGURE IV.6 – A gauche, visualisation d'un *cluster* (en rose) qui correspond au *shell*, et un *cluster* (en violet) qui correspond au *core* chez 12 sujets contrôles. Le *core* a été segmenté avec l'atlas YeB (à gauche) et le *shell* par des experts neuroanatomistes (Chantal François et Carine Karachi). A droite, les histogrammes montrent la moyenne et l'écart type du profil de la connectivité corticale (densité des tracts, DT) de ces *clusters*.

### Connectivité d'origine corticale de la région subthalamique chez les sujets contrôles

Nous avons observé une différence de connectivité d'origine corticale entre le NST et la RMS chez les sujets contrôles, similaire à celle obtenue lors de notre étude précédente (Étude 1) (Figure IV.7).

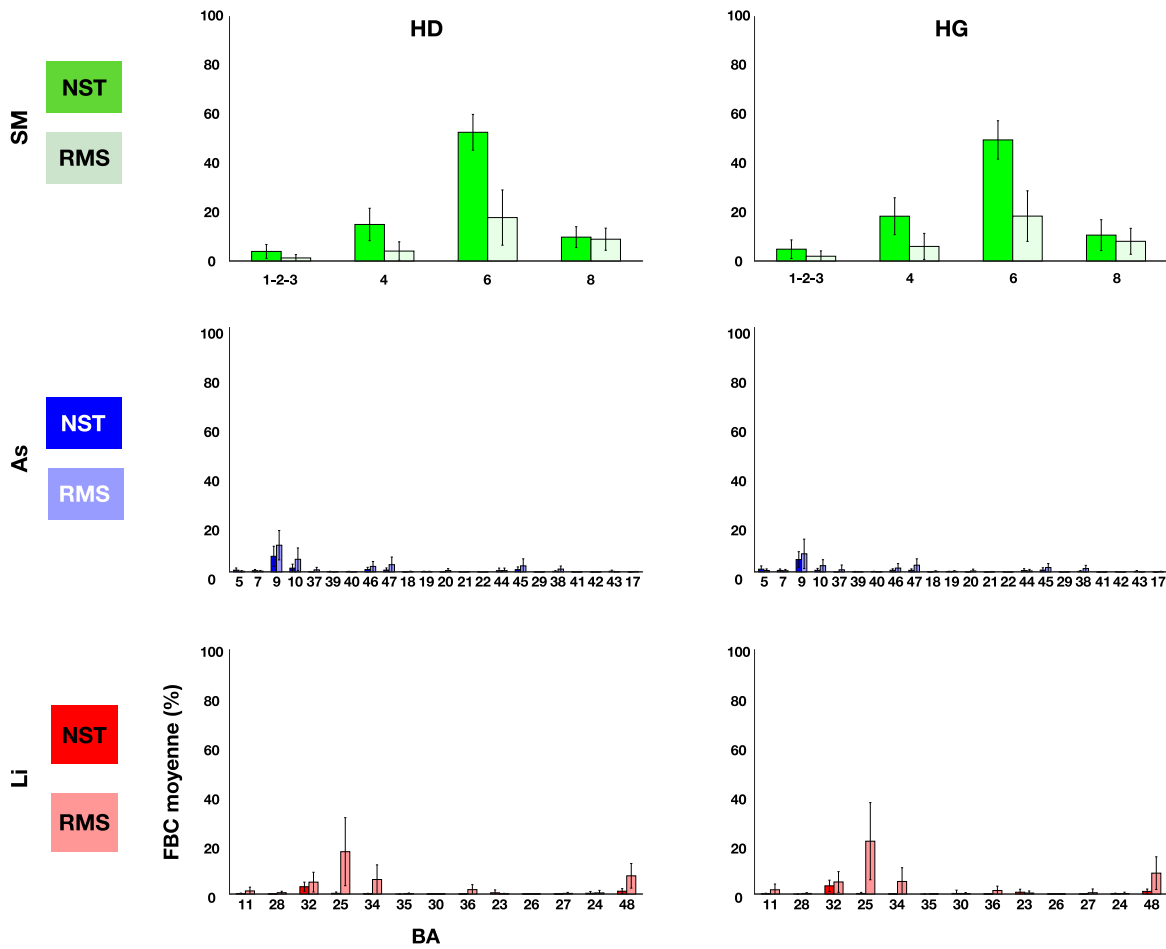


FIGURE IV.7 – Histogrammes montrant la connectivité moyenne, définie par la FBC (%), du NST (couleurs vives) et de la RMS (couleurs transparentes) pour l'hémisphère droit (RH) et gauche (LH) avec les aires corticales sensori-motrices (vert), associatives (bleu) et limbiques (rouge) chez les sujets contrôles (N=35).

Après classification des voxels en *clusters*, nous avons également observé la même répartition de ces *clusters* dans le NST et la RMS que celle déjà observée dans notre précédente étude (Étude 1) (Figure IV.8).

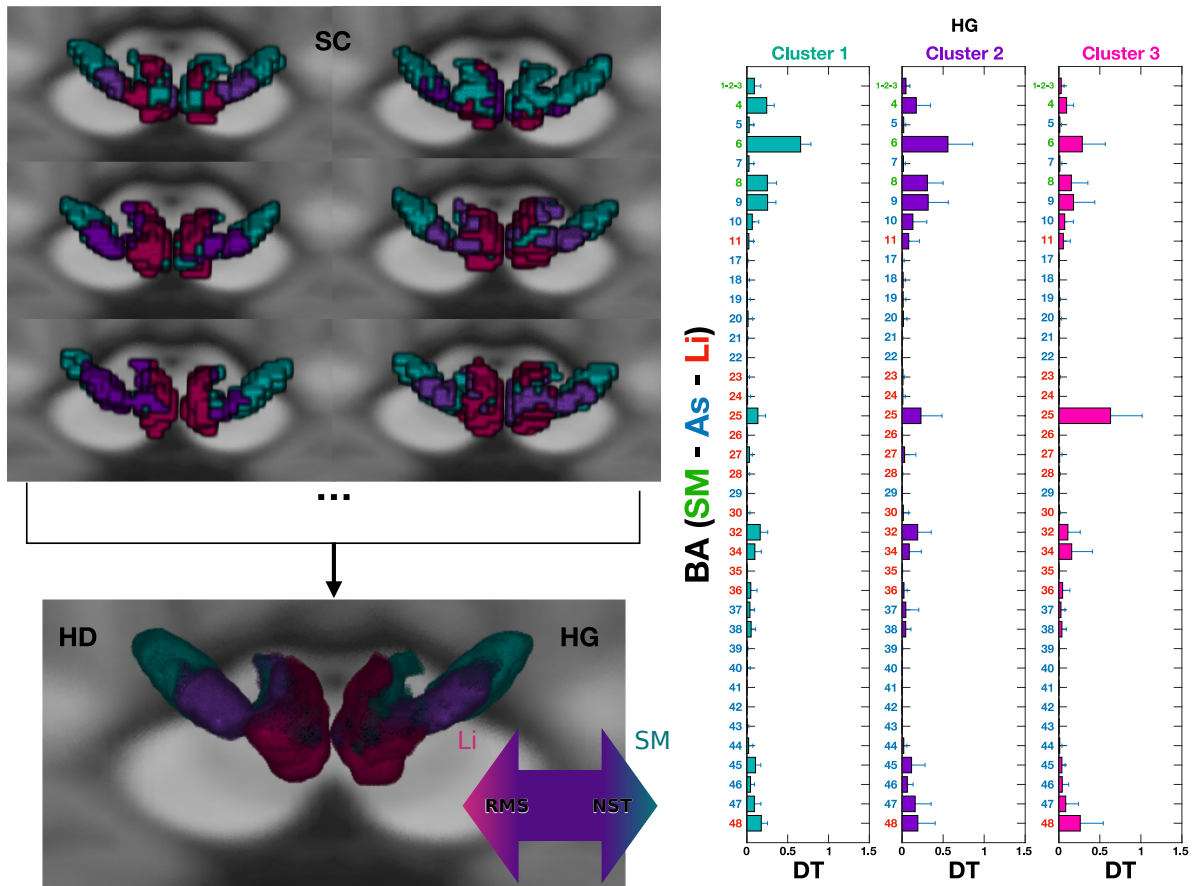


FIGURE IV.8 – A gauche, en haut, *clustering* de la région subthalamique chez 6 sujets contrôles, et en bas, carte probabiliste des *clusters* obtenue en additionnant les *clusters* individuels des sujets contrôles. A droite, les histogrammes montrent la moyenne et l'écart type du profil de connectivité corticale (densité des tracts, DT) de ces *clusters*.

Aucune différence significative de volume des *clusters* n'a été observée entre les deux groupes de sujets contrôles et patients (Figure IV.9).

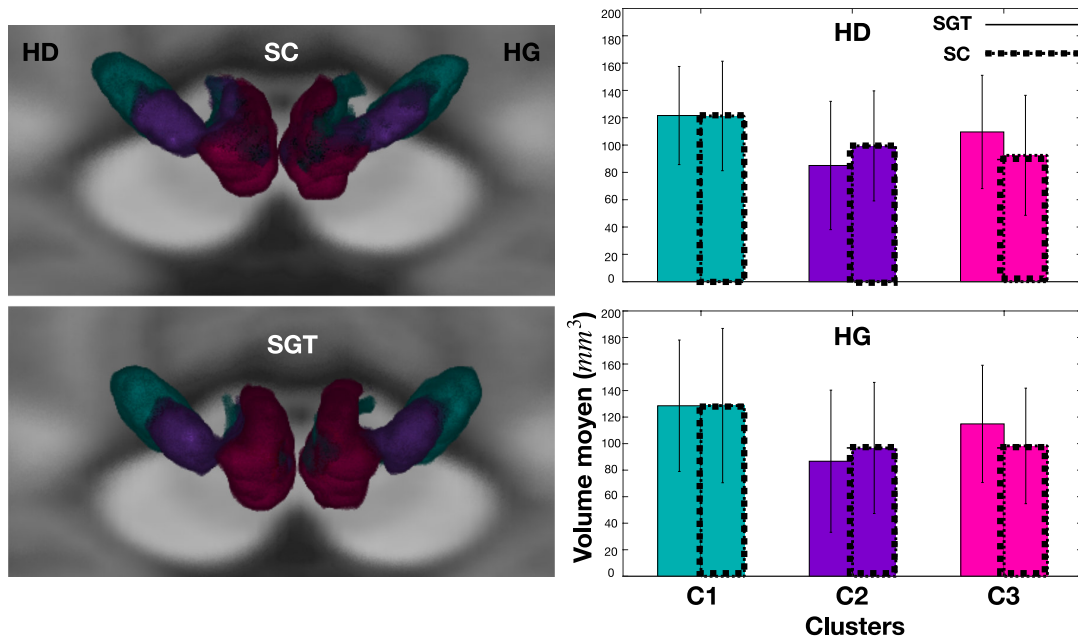


FIGURE IV.9 – Cartes probabilistes des *clusters*, obtenues par addition des *clusters* individuels des sujets contrôles (en haut) et des patients SGT (en bas) et recalées dans un espace commun. Les histogrammes montrent la moyenne (et écart type) des volumes des 3 *clusters* de la région subthalamique chez les sujets contrôles (ligne continue) et chez les patients (ligne pointillée).

### Différences de connectivité d'origine corticale limbique sur les GB et structures adjacentes entre témoins et patients atteints de SGT

Dans les deux groupes, nous avons d'abord confirmé que la connectivité d'origine corticale du *core*, du *shell* et de la RMS était majoritairement limbique, tandis que celle du NST était essentiellement sensori-motrice (Figure IV.10). De plus, la connectivité d'origine corticale du noyau accumbens était plus importante que celle de la RMS en raison de son plus grand volume (Figure IV.10).

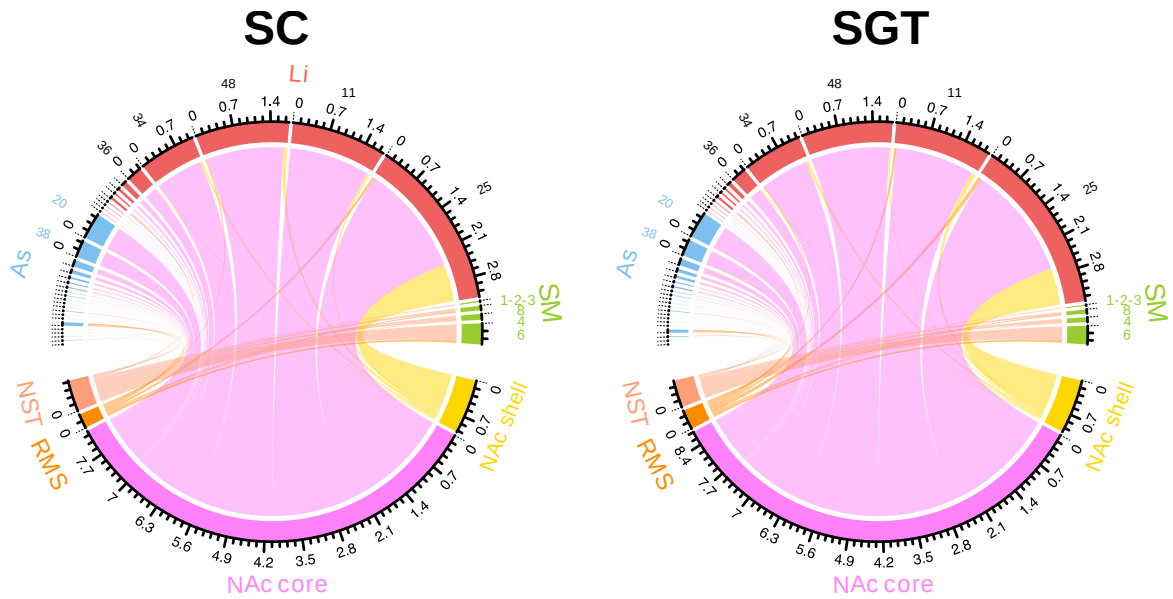


FIGURE IV.10 – Diagrammes à cordes montrant la connectivité corticale moyenne du NST (en beige), de la RMS (en orange), du *core* (en rose) et du *shell* (en jaune) du noyau accumbens (NAc) chez les sujets contrôles (SC) et chez les patients avec SGT. Les aires de Brodmann ont été regroupées selon leurs fonctions : sensori-motrices (SM) en vert, associatives (As) en bleu, et limbiques (Li) en rouge.

Nous avons observé des différences significatives de connectivité d'origine corticale entre les deux groupes résumées dans le tableau ci-dessous [IV.2](#).

	Difference SGT-SC (FBC $\times 10^{-4}$ )		Stat		SC (FBC $\times 10^{-4}$ )			SGT (FBC $\times 10^{-4}$ )		
	Médiane	Moyenne	p	q	Médiane	Moyenne	IQR	Médiane	Moyenne	IQR
MSR - BA 34 LH	309,461	422,542	0,001	0,033	100,819	247,374	287,927	410,280	669,917	890,822
MSR - BA 48 LH	308,760	422,412	0,000	0,033	290,493	400,866	383,852	599,523	823,279	1000,07
MSR - BA 48 RH	180,793	187,963	0,037	0,089	207,650	354,551	331,390	388,444	542,514	521,980
MSR - BA 38 LH	70,417	38,699	0,003	0,046	19,310	71,645	76,468	89,727	110,344	106,661
MSR - BA 36 LH	57,849	80,489	0,005	0,058	17,407	77,140	98,133	75,256	157,628	147,271
MSR - BA 45 LH	46,083	62,545	0,045	0,093	34,181	80,687	83,236	80,264	143,232	179,307
CD - BA 39 RH	33,576	92,456	0,008	0,092	105,775	103,957	84,718	139,351	196,413	202,996
STN - BA 48 LH	27,952	57,215	0,020	0,075	64,176	71,479	88,597	92,128	128,694	119,825
CD - BA 40 LH	27,566	34,630	0,007	0,090	17,675	75,199	53,058	45,241	109,828	102,043
MSR - BA 37 LH	19,510	29,121	0,014	0,072	8,866	35,754	24,992	28,376	64,875	60,176
MSR - BA 38 RH	18,615	9,597	0,040	0,092	21,124	55,074	52,463	39,739	64,671	53,408
CD - BA 40 RH	17,681	65,066	0,003	0,065	15,165	22,085	23,730	32,846	87,151	86,982
MSR - BA 7 LH	9,373	22,757	0,009	0,064	9,814	18,024	16,862	19,187	40,781	31,010
MSR - BA 28 LH	7,971	20,979	0,023	0,076	5,538	13,218	14,407	13,509	34,197	35,968
Core - BA 40 LH	7,729	18,617	0,006	0,068	7,213	14,440	15,348	14,942	33,058	25,297
MSR - BA 27 LH	7,188	14,065	0,020	0,076	3,818	20,942	15,716	11,005	35,008	28,010
MSR - BA 7 RH	6,561	17,119	0,053	0,099	6,394	12,257	8,854	12,955	29,376	32,921
STN - BA 38 LH	5,392	9,168	0,028	0,078	4,125	13,869	17,559	9,517	23,037	20,454
Core - BA 6 RH	4,467	6,591	0,012	0,079	2,916	7,714	10,442	7,383	14,305	12,358
MSR - BA 19 LH	4,098	7,792	0,011	0,070	3,322	9,646	6,886	7,420	17,438	18,056
MSR - BA 39 LH	3,517	8,029	0,001	0,033	1,023	3,143	3,858	4,540	11,171	7,862
Shell - BA 1-2-3 RH	3,508	4,412	0,045	0,092	0,000	5,730	6,368	3,508	10,141	10,591
MSR - BA 18 LH	3,066	11,977	0,011	0,070	3,752	8,428	7,135	6,818	20,405	23,967
MSR - BA 17 LH	2,938	3,627	0,016	0,072	0,000	3,637	3,630	2,938	7,264	6,358
Shell - BA 1-2-3 LH	2,571	2,877	0,035	0,083	0,000	5,399	2,684	2,571	8,276	7,634
MSR - BA 30 LH	2,503	13,391	0,016	0,072	0,766	7,057	6,061	3,269	20,448	16,539
MSR - BA 39 RH	2,278	4,037	0,007	0,062	0,895	2,778	2,363	3,173	6,815	6,554
Shell - BA 22 RH	2,089	2,091	0,030	0,082	0,000	2,029	3,165	2,089	4,120	4,520
MSR - BA 26 LH	1,934	1,035	0,016	0,072	0,000	1,725	1,683	1,934	2,759	3,485
STN - BA 34 LH	1,729	14,343	0,004	0,057	0,980	2,534	2,935	2,709	16,877	17,110
MSR - BA 21 LH	1,698	1,485	0,002	0,046	1,133	2,969	2,331	2,831	4,454	5,878
STN - BA 36 RH	1,679	2,782	0,034	0,083	0,000	1,735	1,826	1,679	4,517	4,443
MSR - BA 40 LH	1,463	4,133	0,050	0,097	0,711	2,338	2,576	2,175	6,471	5,993
Shell - BA 41 LH	0,866	0,763	0,021	0,075	0,000	1,958	0,427	0,866	2,721	3,462
STN - BA 30 RH	0,000	2,356	0,019	0,075	0,000	0,324	0,000	0,000	2,680	1,101
MSR - BA 41 LH	0,000	0,829	0,002	0,046	0,000	0,180	0,000	0,000	1,009	1,768
STN - BA 27 LH	0,000	0,838	0,025	0,075	0,000	0,368	0,000	0,000	1,206	1,715
MSR - BA 42 LH	0,000	0,324	0,026	0,078	0,000	0,394	0,000	0,000	0,719	0,769
Core - BA 8 LH	0,000	0,904	0,032	0,091	0,000	0,299	0,000	0,000	1,204	1,211

TABLE IV.2 – Différences significatives de connectivité chez les patients atteints du SGT en comparaison avec les sujets contrôles.

Lorsque l'on considère les régions d'intérêt ayant une forte connectivité ( $FBC > 1 \times 10^{-3}$  en médiane), les patients avec SGT présentent une augmentation significative de connectivité de la RMS avec les aires corticales limbiques (Figures IV.10, IV.11, IV.12) BA 34 gauche ( $p < 0,001$ ,  $q = 0,033$ ), BA 48 en bilatéral, ( $p < 0,001$ ,  $q = 0,033$  dans HG et  $p = 0,037$ ,  $q = 0,089$  dans HD), BA 38 en bilatéral ( $p = 0,003$ ,  $q = 0,046$  dans HG et  $p = 0,040$ ,  $q = 0,092$  dans HD) et BA 36 gauche ( $p = 0,005$ ,  $q = 0,058$ ) dans l'ordre décroissant de significativité (Table IV.2), ainsi qu'une augmentation de la connectivité d'origine corticale du NST à sa partie médiane avec BA 48 gauche ( $p = 0,020$ ,  $q = 0,075$ ) (Figure IV.10).

Nous avons également observé une augmentation de la connectivité de la RMS avec certaines aires corticales associatives telles que BA 45 gauche ( $p = 0,045$ ,  $q = 0,093$ ), et BA 37 ( $p = 0,014$ ,  $q = 0,072$ ), ainsi qu'une augmentation de la connectivité du noyau caudé avec les aires corticales associatives BA 40 bilatéralement ( $p = 0,007$ ,  $q = 0,90$  dans HG et  $p = 0,003$ ,  $q = 0,065$  dans HD), et BA 39 droite ( $p = 0,008$ ,  $q = 0,092$ ).

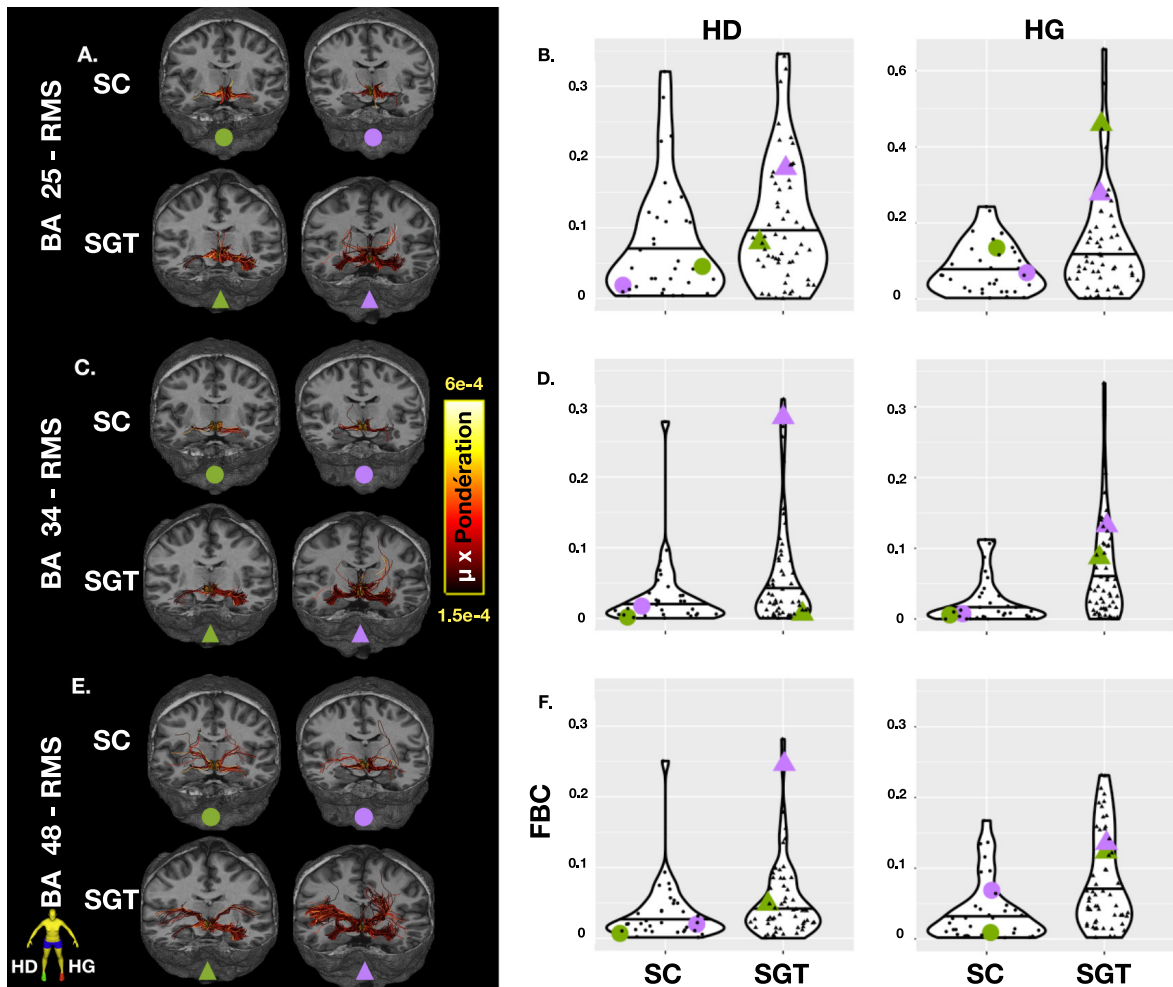


FIGURE IV.11 – A gauche, vues coronales des *streamlines* entre la RMS et les régions corticales limbiques BA 25 (A), BA 34 (B), et BA 48 (C) chez deux sujets contrôles (cercles vert et violet) et chez deux patients SGT (triangles vert et violet). Pour la visualisation, les *streamlines* ont été limitées à une pondération de 0.5 correspondant à  $1,5 \times 10^{-4}$  FBC. A droite, les diagrammes en violons montrent la distribution de ces connectivités pour l'hémisphère droit (HD) et gauche (HG) chez les sujets contrôles (SC) et chez les patients (SGT).



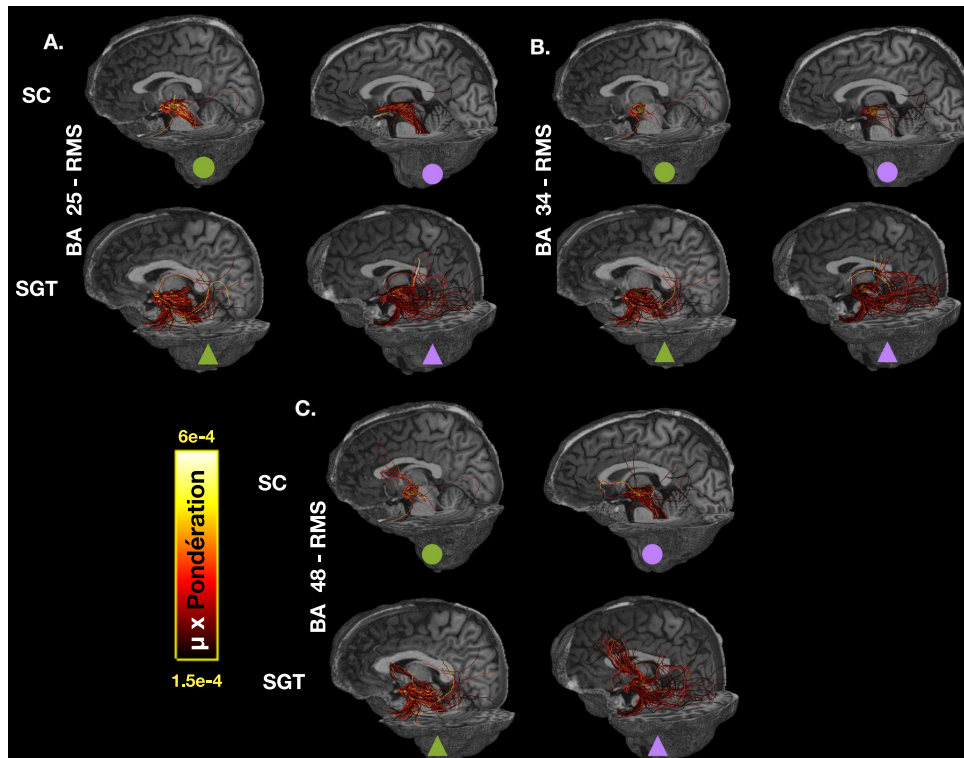


FIGURE IV.12 – Vues sagittales des *streamlines* entre la RMS et les régions corticales limbiques BA 25 (A), BA 34 (B), et BA 48 (C) pour l'hémisphère gauche chez les deux sujets contrôles (cercles vert et violet) et chez les deux patients SGT (triangles vert et violet) représentés dans la figure précédente. Pour la visualisation, les *streamlines* ont été limitées à un poids de 0,5 ce qui correspond à  $1,5 \times 10^{-4}$  pour le poids normalisé par un facteur  $\mu$ .

### Connectivité corticale des régions d'intérêt à l'échelle des groupes

Après avoir reconstruit les *templates* à l'échelle du groupe des patients et des sujets contrôles, nous avons confirmé que le groupe des patients possède une connectivité corticale limbique augmentée vers la RMS et vers la partie médiane du NST par rapport au groupe contrôle (Figure IV.13 et IV.14).

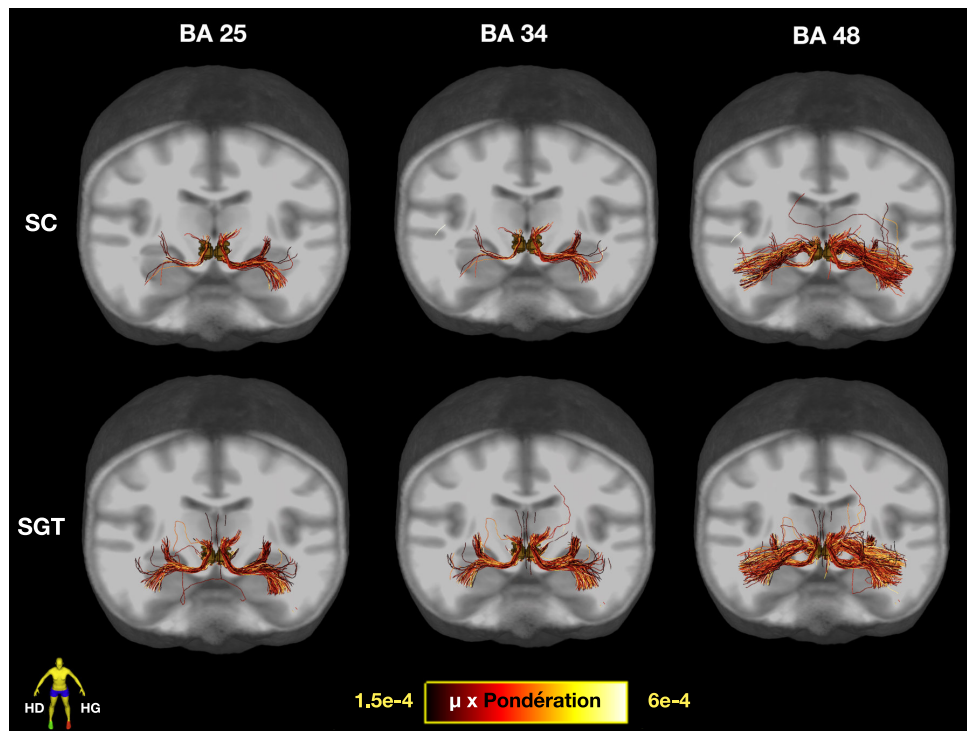


FIGURE IV.13 – Connectivité de la RMS avec les régions corticales limbiques BA 25, 34, 48, à partir des *templates* de tractogrammes des sujets contrôles (SC) en haut, et des patients avec SGT en bas.

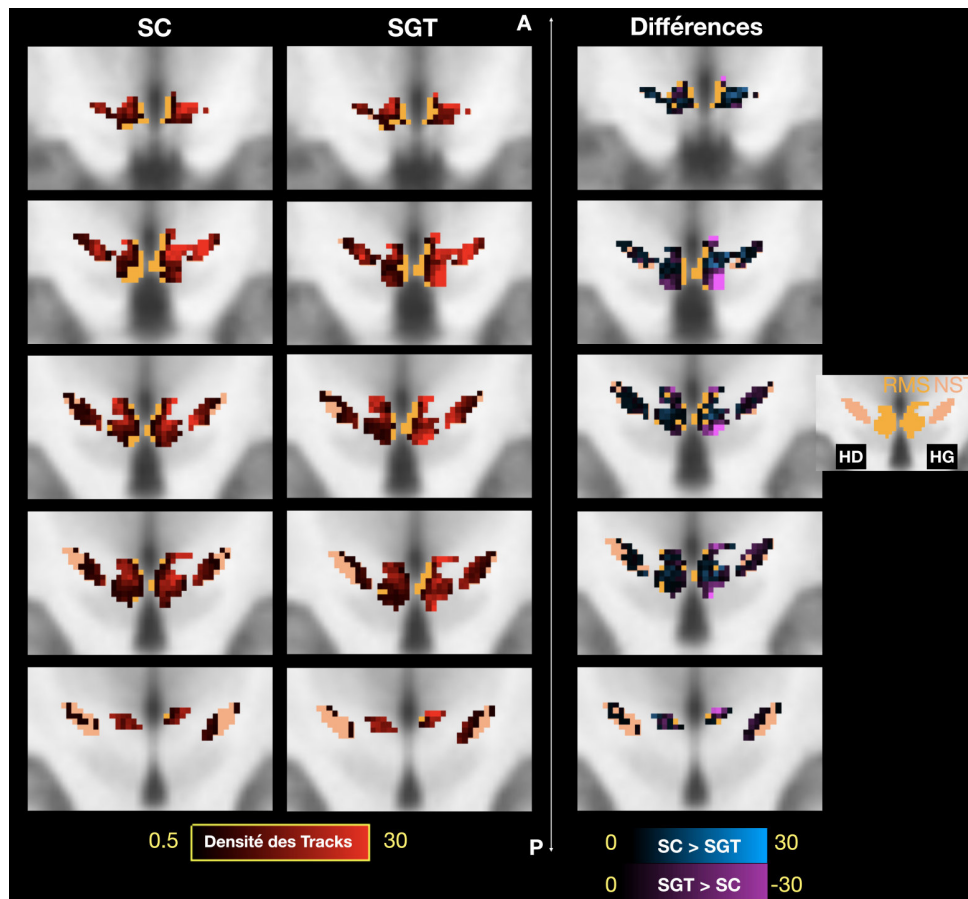


FIGURE IV.14 – Cartes de densité (niveau de rouge) de la connectivité corticale limbique de la région subthalamique, superposées aux masques du NST (en beige) et de la RMS (en orange) pour les sujets contrôles (SC) et pour les patients avec SGT. Les différences de densité des faisceaux corticaux limbiques entre les patients avec SGT et les sujets contrôles sont visualisées sur la colonne de droite.

### Corrélations anatomo-cliniques

Chez tous les sujets (contrôles et patients), la sévérité de l'impulsivité était corrélée à une augmentation de la connectivité corticale du NST avec l'aire limbique BA 48 (Figure IV.15) et de la RMS avec les aires BA 45, 41 dans l'hémisphère gauche, et du noyau caudé avec BA 39 dans l'hémisphère droit.

Chez tous les sujets (contrôles et patients), la sévérité de l'anxiété était corrélée à une augmentation de la connectivité du NST avec BA 48 (Figure IV.15) et de la RMS avec BA 21 et 41 dans l'hémisphère gauche.

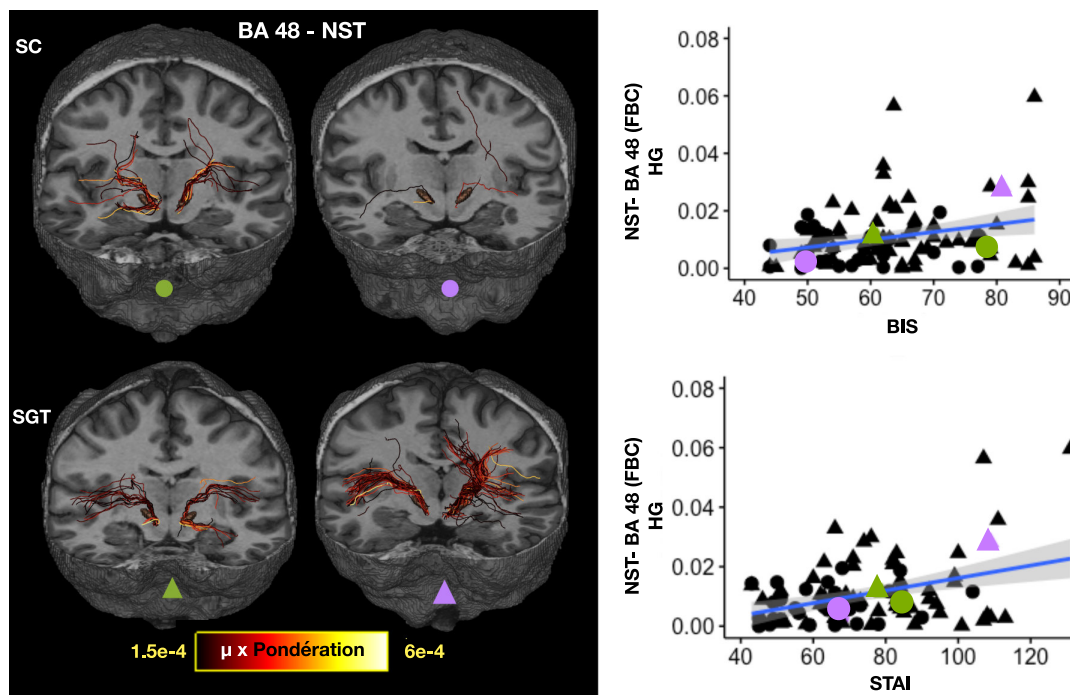


FIGURE IV.15 – Vues coronales des *streamlines* entre le NST et BA 48 chez deux sujets contrôles SC (en cercle vert et violet) et chez les deux patients avec SGT (en triangle vert et violet) (A,C,E) représentés figure IV.11. Les *streamlines* ont été limitées pour la visualisation à une pondération de 0,5 ce qui correspond à  $1,5 \times 10^{-3}$  pour la pondération normalisée par facteur  $\mu$ . Les plots montrent la corrélation entre les échelles d'évaluation de l'anxiété BIS et STAI, et la connectivité (FBC) entre BA 48 et le NST pour l'hémisphère gauche.

## Discussion

A notre connaissance, il s'agit de la première étude analysant la connectivité d'origine corticale limbique sur les entrées des GB (striatum et NST) et les structures limbiques sous-corticales adjacentes (*shell* du noyau accumbens et RMS) chez des patients atteints de SGT avec comorbidités psychiatriques. Nos résultats principaux montrent que :

1. Les patients ont une augmentation significative de la connectivité corticale limbique sur la RMS et sur le NST.
2. Il existe une corrélation positive entre les scores d'impulsivité et d'anxiété et l'importance de la connectivité de l'aire limbique BA 48 sur le NST (entre autres).

### Limites méthodologiques

Nous avons montré chez les patients une augmentation significative de la connectivité de nombreuses aires corticales, que les connexions soient fortes (ex. : BA 48-RMS, BA 34-RMS), faibles voire très faibles (ex. : BA 19-RMS). Nous n'avons pas voulu choisir de seuil *a priori* pour les valeurs de connectivité (définies avec la métrique FBC) dans nos analyses statistiques comme proposé par Calamante, et contrairement à ce qui est utilisé dans d'autres études (Sigurdsson et al., 2018; Schlemm et al., 2017; Wen et al., 2017).

Ce choix méthodologique de ne pas choisir un seuil arbitraire pour la pondération des *streamlines* nous a permis de montrer de manière exhaustive l'ensemble des connectivités d'origine corticale. Par contre, afin d'éliminer des *streamlines* identifiées éventuellement par excès, nous avons recherché l'existence de corrélations entre chaque projection corticale chez les patients pour avoir une meilleure compréhension neuro-anatomique. Nous avons ainsi observé des corrélations entre des connectivités faibles (avec une  $FBC < 10^{-3}$  en médiane) et fortes ( $FBC < 10^{-2}$ ) (Figure IV.16.A). Par exemple, la faible connectivité corticale de la RMS avec les aires visuelles BA 17, 18, 19 (Tableau IV.2) était corrélée à la forte connectivité corticale de la RMS avec les aires limbiques BA 34, 48 (Figure IV.16.B). De même, la faible connectivité de la RMS et du shell avec le cortex auditif primaire BA 41, ou celle du shell avec le cortex sensori-moteur (BA 1-2-3) était corrélée à la forte connectivité du NST avec BA 48 (Figure IV.16.C). Ces connectivités faibles et statistiquement significatives s'expliquent par les connexions cortico-corticales de ces aires entre elles et peuvent donc être interprétées comme des potentiels faux positifs (Figure IV.16.C).

Pour améliorer la spécificité de nos résultats, nous avons utilisé des masques d'exclusion (Jbabdi et al., 2015) afin d'isoler la voie hyperdirecte d'autres voies cortico-sous-corticales. Mais l'exclusion de l'ensemble des autres connexions cortico-sous-corticales est pratiquement impossible compte tenu de la complexité de l'organisation du cerveau (Figure IV.16.C), certains faisceaux de fibres en provenance d'aires corticales postérieures (aires visuelles par exemple) pouvant traverser des aires corticales plus antérieures et médianes (comme les aires limbiques) avant de projeter

sur le NST et la RMS. Par conséquent, des corrélations entre les différentes connectivités corticales peuvent également être liées à la difficulté d'exclure des connexions cortico-sous-corticales elles-mêmes. Ces analyses de connectivité aussi rigoureuses soient elles méthodologiquement doivent donc être interprétées prudemment en fonction des connaissances anatomo-fonctionnelles.

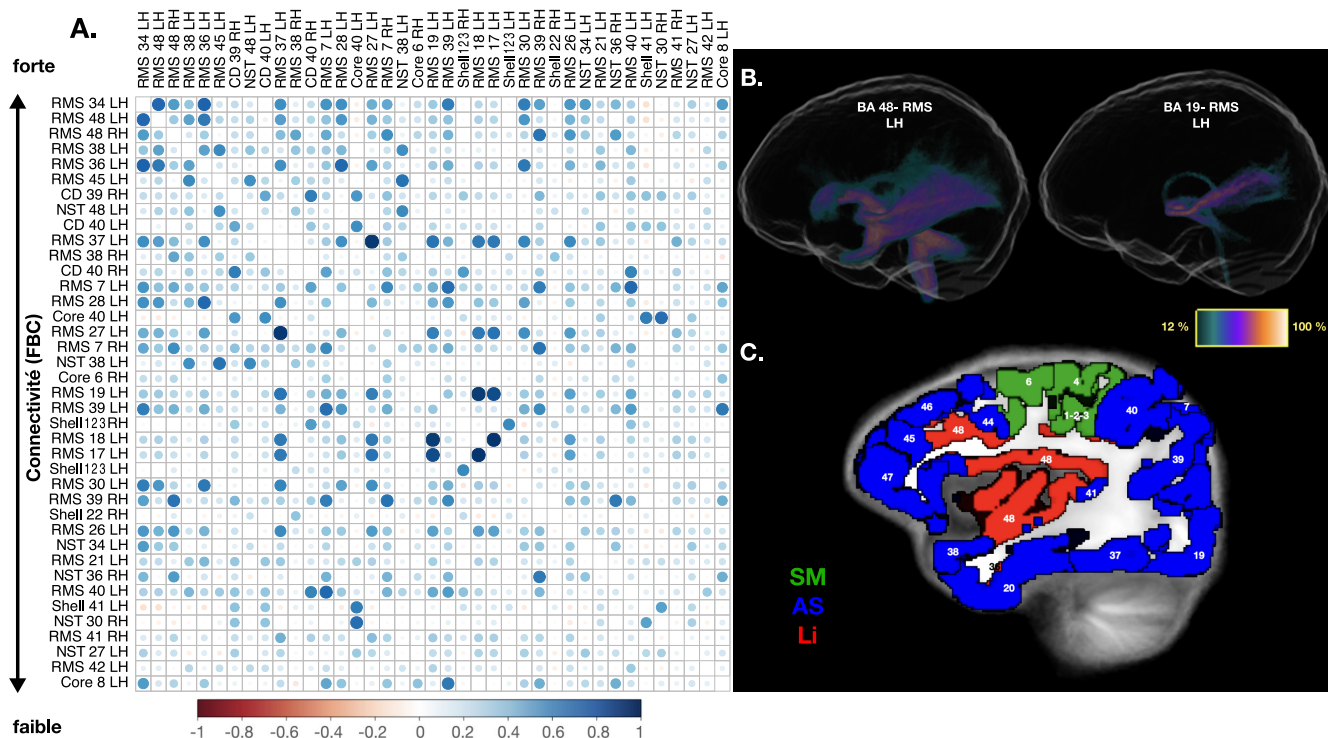


FIGURE IV.16 – A gauche, le corrélogramme montre les corrélations entre les différences de connectivité significatives chez les patients selon un ordre décroissant. Les plus petites différences sont liées à la faible connectivité. A droite, en haut, illustration l'échelle du groupe des patients d'un faisceau probabiliste avec une connectivité limbique forte (BA 48-RMS) et d'un autre faisceau avec une connectivité associative faible (BA 19-RMS) dans l'HG. Les couleurs des cartes montrent l'occurrence des voxels chez les patients. En bas, les masques des aires corticales de Brodmann ont été regroupés selon leurs fonctions : sensori-motrice (SM) en vert, associative (AS) en bleu et limbique (Li) en rouge.

### Augmentation de la connectivité des aires corticales limbiques avec le NST et la RMS

Dans cette étude, nous avons pu montrer une augmentation significative de la connectivité corticale sur les GB chez les patients avec SGT par rapport aux contrôles surtout en ce qui concerne les aires corticales limbiques comme les aires temporales entorhinal BA 34, périrhinal BA 36 et temporal BA 38, qui projettent sur la région subthalamique. Ces résultats suggèrent l'implication des cortex limbiques dans la

physiopathologie de cette pathologie développementale neuro-psychiatrique. D'ailleurs, d'autres études d'imagerie morphologique et de connectivité structurelle ont déjà identifié des altérations au sein des cortex limbiques eux-mêmes comme les aires orbito-frontale (Greene et al., 2017) et insulaire (Draper et al., 2016; Sigurdsson et al., 2018; Tinaz et al., 2015), ainsi qu'au sein de structures sous-corticales limbiques comme l'hypothalamus (Greene et al., 2017).

Comme démontré précédemment, les aires corticales limbiques projettent sur la partie médiane du NST, mais aussi sur la RMS (Haynes et Haber, 2013; Künzle, 1978; Monakow et al., 1978; Lambert et al., 2012; Ewert et al., 2018; Temiz et al., 2020). Or ces aires corticales limbiques jouent un rôle important dans la régulation de divers processus émotionnels. L'insula en particulier, dit cortex viscéral primaire, intègre les différents états viscéraux dont la cartographie est modulée par les expériences émotionnelles (Bechara et al., 1994). Le résultat principal de notre étude révèle que l'importance de la connectivité de l'aire limbique insulaire BA 48 sur le NST est corrélée positivement aux scores d'impulsivité et d'anxiété chez tous les sujets contrôles et les patients. L'augmentation de cette connectivité limbique pourrait peut-être expliquer, au moins en partie, les troubles psychiatriques tels que l'impulsivité pathologique et les crises de rage dont ces patients avec SGT souffrent. Rappelons que la partie médiane de la RMS ou triangle de Sano est une cible thérapeutique neuro-chirurgicale pour réduire l'agressivité impulsive pathologique (Franzini et al., 2013; Torres et al., 2021). On peut également suggérer que l'augmentation de la connectivité du cortex entorhinal pourrait en partie expliquer la sensibilité de l'ensemble des stimuli externes y compris l'olfaction dont souffrent les patients avec SGT (Belluscio et al., 2011). Enfin, il est intéressant aussi de noter que des patients souffrant d'une épilepsie du lobe temporal peuvent présenter des crises de colère et qu'ils avaient des altérations structurelles au sein d'aires corticales temporales limbiques (Brodie et al., 2016), mais aussi de structures limbiques telles que l'hippocampe et l'amygdale (Elst et al., 2000; Woermann et al., 2000).

Bien que le *core* et le *shell* du noyau accumbens reçoivent des projections corticales limbiques, nous n'avons pas observé de modifications significatives de la voie

directe cortico-striatale limbique chez les patients. Par contre, il existe une augmentation de la connectivité du noyau caudé avec les régions corticales pariétales (BA 39, BA 40), ce qui est similaire aux résultats de connectivité structurelle et fonctionnelle déjà publiés (Atkinson-Clement et al., 2020; Mazzone et al., 2010; Worbe et al., 2015). Les aires corticales pariétales jouent un rôle essentiel dans l'intégration des informations somato-sensorielles afin d'aboutir au comportement le plus adapté à l'environnement (Aron et al., 2004; Swann et al., 2009). Nous pouvons suggérer que le besoin continu des patients avec SGT de contrôler, voire de supprimer leurs tics résulte en une augmentation des processus impliqués dans le contrôle inhibiteur et du contrôle des stimuli environnementaux (Mueller et al., 2006) pouvant être médié en particulier par l'augmentation de la connectivité de ces aires corticales associatives sur le noyau caudé.

Nos résultats indiquent que l'augmentation de la connectivité limbique de la région subthalamique pourrait être un marqueur potentiel du SGT. Une étude plus vaste incluant une plus grande cohorte de patients permettrait de confirmer ces résultats, mais aussi de proposer un outil d'analyse complémentaire afin d'améliorer la spécificité et la sensibilité des diagnostics cliniques de cette maladie complexe.

Nos résultats indiquent que l'augmentation de la connectivité limbique de la région subthalamique pourrait être un marqueur potentiel du SGT. Une étude plus vaste incluant une plus grande cohorte de patients permettrait de confirmer ces résultats, mais aussi de proposer un outil d'analyse complémentaire afin d'améliorer la spécificité et la sensibilité des diagnostics cliniques de cette maladie complexe.

### **Contributions personnelles**

J'ai effectué le traitement des images pondérées en diffusion ainsi que des images anatomiques de tous les sujets, ainsi que :

- La création des tractogrammes à l'échelle individuelle et réalisé l'étude de connectivité;
- La segmentation ces régions d'intérêt corticales et sous-corticales, les recages non linéaires de la RMS et du *shell* définis par Chantal François et Carine Karachi dans l'espace standard;



- La subdivision de la région subthalamique et le noyau accumbens selon leur connectivité corticale;
- Les traitements nécessaires pour la reconstruction d'un *template* de FOD et anatomique, la tractographie probabiliste, les extractions des faisceaux pour les visualisations à l'échelle du groupe;
- La préparation de l'ensemble des données de connectivité pour les analyses quantitatives;
- L'analyse des résultats statistiques en collaboration avec Brian Lau et Cyril Atkinson-Clément.

# Conclusions, Contributions et Perspectives

L'objectif principal de cette thèse était d'étudier l'organisation anatomo-fonctionnelle cortico-subthalamique chez l'Homme afin de mieux comprendre les résultats positifs et négatifs obtenus en SCP en identifiant les réseaux cortico-sous-corticaux recrutés par la stimulation à partir de l'imagerie pondérée en diffusion. L'objectif clinique, plus lointain, est de déterminer si le ciblage à l'échelle individuelle peut être amélioré par l'imagerie pondérée en diffusion.

Dans un premier temps, nous avons analysé la connectivité structurelle de la voie hyperdirecte chez des sujets sains jeunes. Les données que nous avons obtenues grâce aux acquisitions de haute qualité du HCP ont permis de montrer que la voie hyperdirecte proprement dite est majoritairement sensori-motrice, alors que le pôle antéro-médian du NST reçoit majoritairement des afférences limbiques corticales, et que la RMS est exclusivement limbique. Ces données suggèrent que le NST et la RMS sont impliquées dans une interface moteur-limbique, le cortex associatif ayant très peu de connexions avec ces structures. Nous avons pu conclure que les territoires anatomo-fonctionnels obtenus par les afférences corticales et pallidales du NST ne sont pas strictement superposés. Nous avons ensuite utilisé l'imagerie pondérée en diffusion à haut champ *in vivo* dans deux pathologies afin de mieux comprendre l'organisation normale et pathologique des voies directe et hyperdirecte et d'établir de possibles corrélations anatomo-cliniques. L'étude des corrélations anatomo-cliniques que nous avons réalisée chez les patients parkinsoniens souffrant de troubles de la marche et de l'équilibre en postopératoire montre une corrélation entre une amélioration postopératoire de la marche et une augmentation

de la connectivité avec les cortex sensori-moteurs, et une diminution de la connectivité avec les cortex préfrontaux. L'imagerie pondérée en diffusion *in vivo* peut donc être un outil performant pour aider à la programmation de la SCP dans la région subthalamique afin d'espérer améliorer ses effets bénéfiques et réduire les effets secondaires.

Une première perspective à court terme serait de développer un outil d'aide à la programmation lors de l'implantation d'électrodes, et qui serait adapté à l'anatomie fine de chaque patient. Cet outil permettrait d'analyser la connectivité corticale de chaque VTA au sein de chaque NST de chaque patient, et d'éviter de recruter les voies corticales préfrontales-subthalamiques afin de réduire les troubles de la marche et l'équilibre postopératoires.

Une autre perspective qui pourrait être envisagée pour améliorer le ciblage chirurgical de la région subthalamique consisterait à utiliser l'IRM de diffusion à haut champ à l'échelle individuelle pour chaque patient opéré afin d'établir un *clustering* du NST personnalisé. Afin de savoir si cette approche a un intérêt véritable, nous avons lancé une étude préliminaire (OPTIDBS, ClinicalTrials.gov : NCT02800460, promotion Inserm C15-90; MAGIC, ClinicalTrials.gov : NCT04223427) permettant de tester l'effet clinique de la stimulation de différents sites au sein du NST chez le patient éveillé. Différentes microélectrodes utilisées après l'enregistrement électrophysiologique du NST ont permis de tester une moyenne de 5 à 6 sites pour chaque hémisphère, avec des ampérages de 2 à 4 mA (Figure 4.1), une largeur d'impulsion de 60  $\mu$ s et une fréquence d'impulsion de 130 Hz. L'examen clinique peropératoire a évalué le handicap moteur à l'aide d'une version simplifiée du MDS-UPDRS partie III pour coter la rigidité, le tremblement et l'akinésie de l'hémicorps controlatéral, surtout le membre supérieur avec évaluation de la 3.3 (rigidité), 3.4 (tapotements du doigt), 3.5 et 3.6 (mouvements de la main), et 3.15 (tremblement) sans et avec stimulation du NST (Figure 4.1).

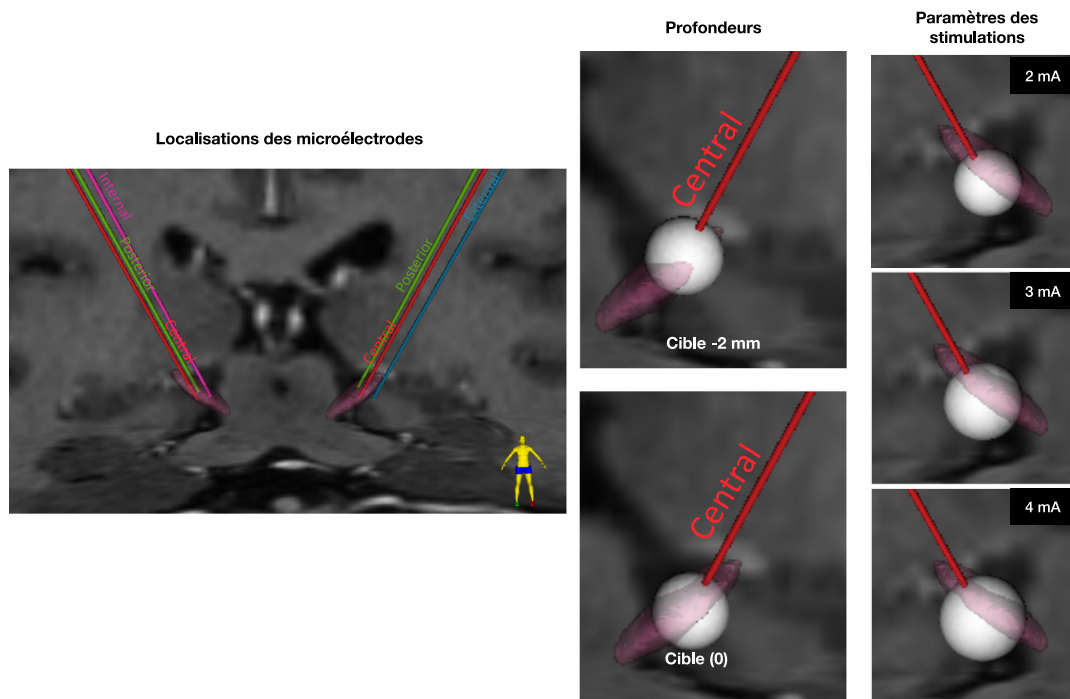


FIGURE 4.1 – À gauche, localisation des microélectrodes au sein du NST chez un patient. À droite, représentation des sites de stimulation de l'électrode centrale à différentes profondeurs et avec différents paramètres de stimulation.

Le bénéfice et les effets secondaires ainsi que la localisation précise de chaque site de stimulation au sein du NST (en coordonnées Leksell) ont été notés.

À partir de l'ensemble de ces données, nous avons modélisé chaque VTA obtenu pour chaque site de stimulation en fonction de l'amplitude et de l'impédance de chaque micro-électrode (Butson et McIntyre, 2005), puis nous les avons reconstruits en tenant compte des transformations entre l'image anatomique des patients (transformée en AC-PC) et les coordonnées Leksell. Afin d'étudier les relations entre les connectivités et les résultats cliniques intra et inter patients, nous avons utilisé une tractographie du cerveau entier (avec 10 millions de *streamlines*) obtenue avant chirurgie à 3 Teslas avec pondération de chaque *streamline* (SIFT2) pour chaque patient. Nous avons ensuite isolé les *streamlines* entre chaque VTA et les différentes aires corticales BA, et étudié la connectivité de chaque VTA définie par la métrique FBC (Figure 4.2). Enfin, nous avons modélisé les corrélations éventuelles entre les résultats cliniques associés à chaque VTA et sa connectivité corticale de chaque VTA.

Les résultats préliminaires que nous avons obtenus au niveau intra-patient suggèrent que l'augmentation de connectivité des VTA avec l'aire corticale BA 32 est

associée à une aggravation clinique tandis que celle avec BA 8 est associée à une amélioration clinique. De plus, l'augmentation de connectivité des VTA avec l'aire corticale BA 9 est également associée à une aggravation clinique mais seulement au niveau inter-patients. Notre but est à présent de confirmer ces résultats sur un plus grand nombre de patients parkinsoniens, et s'ils sont robustes, nous avons prévu de tester, grâce aux électrodes directionnelles implantées après 6 mois de stimulation chronique, si le recrutement des aires corticales BA 8 et 9 et l'évitement de BA 32 permet d'améliorer l'état clinique postopératoire.

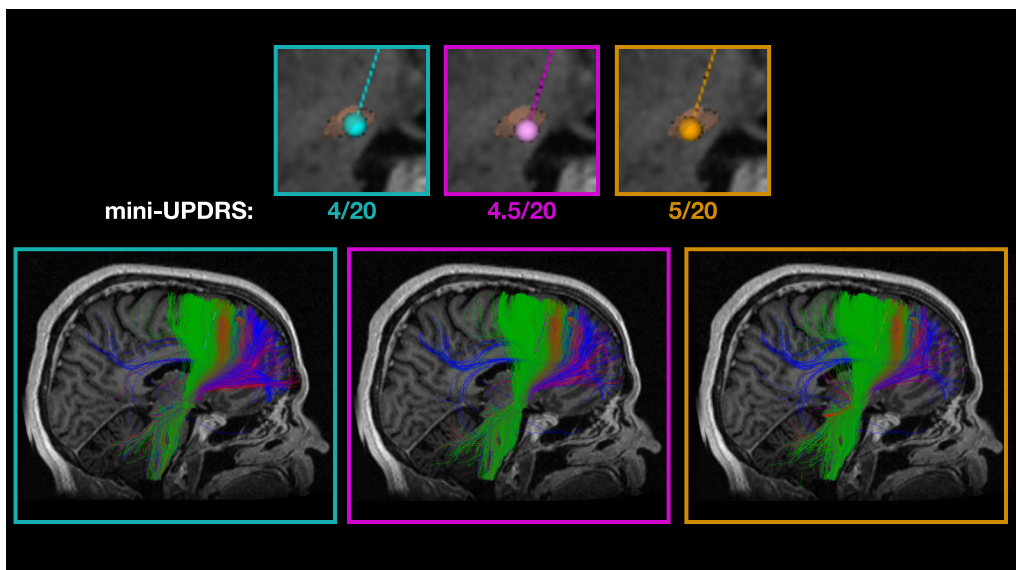


FIGURE 4.2 – Illustrations de la connectivité corticale des VTA des microélectrodes et résultats de mini-UPDRS chez un patient.

Une autre perspective à plus long terme (si les résultats sont positifs) est la création de modèle prédictif par l'obtention de cartes de densité individuelle du NST définie selon les projections corticales afin d'améliorer le ciblage et de proposer un paramétrage automatisé de la SCP. Cela démontrerait alors complètement l'utilité de l'imagerie pondérée en diffusion à l'échelle individuelle en chirurgie stéréotaxique.

La deuxième pathologie que nous avons étudiée permet d'ouvrir un autre champ de perspective pour l'imagerie pondérée en diffusion. Les résultats que nous avons obtenus chez les patients avec SGT et ayant des comorbidités psychiatriques ont montré qu'il existe une corrélation entre l'importance de la connectivité des aires corticales limbiques sur le NST et sur sa région médiane, et la sévérité de l'impulsivité et de l'anxiété (Figure 4.3). Une des perspectives de notre étude sur la maladie de

Gilles de la Tourette serait d'inclure un plus grand nombre de patients et de sujets contrôles dans le protocole d'imagerie afin de créer de plus larges cohortes nécessaires pour créer des modèles statiques valides. Ces modèles pourraient, à partir de l'analyse de connectivité de la région subthalamique, permettre d'aider à diagnostiquer cette maladie complexe. L'imagerie pondérée en diffusion pourrait donc aussi devenir une aide au diagnostic de maladie neurodéveloppementale comme la maladie de Gilles de la Tourette.

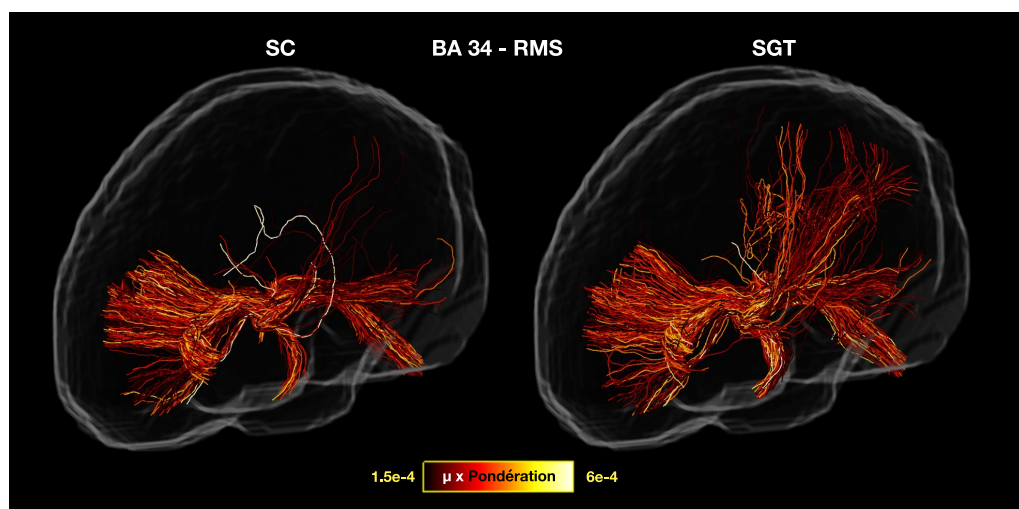


FIGURE 4.3 – Illustration des *streamlines* entre BA 34 et la RMS dans l'hémisphère gauche chez les sujets contrôles (SC) et chez les patients atteints de la maladie de Gilles de la Tourette (SGT).



# Références

- Aarsland, D., J. P. Larsen, N. G. Lim, C. Janvin, K. Karlsen, E. Tandberg, et J. L. Cummings (1999), "Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease." *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 67, 492–496, doi: 10.1136/jnnp.67.4.492.
- Ahlskog, E. J. et M. D. Muentner (2001), "Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature." *Movement Disorders*, 16, 448–458, doi: 10.1002/mds.1090.
- Akram, H., M. Matharu, et L. Zrinzo (2018), "Author response : Optimal deep brain stimulation site and target connectivity for chronic cluster headache." *Neurology*, 91, 194, doi: 10.1212/WNL.0000000000005851.
- Akram, H., S. N. Sotiropoulos, S. Jbabdi, D. Georgiev, P. Mahlknecht, J. Hyam, T. Foltyniec, P. Limousin, E. De Vita, M. Jahanshahi, M. Hariz, J. Ashburner, T. Behrens, et L. Zrinzo (2017), "Subthalamic deep brain stimulation sweet spots and hyperdirect cortical connectivity in Parkinson's disease." *NeuroImage*, 158, 332–345, doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.07.012.
- Al-Fatly, B., S. Ewert, D. Kübler, D. Kroneberg, A. Horn, et A. A. Kühn (2019), "Connectivity profile of thalamic deep brain stimulation to effectively treat essential tremor." *Brain*, 1–13, doi: 10.1093/brain/awz236.
- Albin, R. L., A. B. Young, et J. B. Penney (1989), "The functional anatomy of basal ganglia disorders." *Trends in Neurosciences*, 12, 366–375, doi: 10.1016/0166-2236(89)90074-X.
- Alexander, D.C., C. Pierpaoli, P.J. Basser, et J.C. Gee (2001), "Spatial transformations of diffusion tensor magnetic resonance images." *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20, 1131–1139, doi: 10.1109/42.963816.
- Alexander, G. E., M. D. Crutcher, et M. R. Delong (1990), "Basal ganglia-thalamocortical circuits : Parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions." *Progress in Brain Research Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division)*, 85, 119–49.
- Alheid, G. F. et L. Heimer (1988), "New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders : The striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata." *Neuroscience*, 27, 1–39, doi: 10.1016/0306-4522(88)90217-5.
- Alkemade, A., G. De Hollander, M. C. Keuken, A. Schäfer, D. V.M. Ott, J. Schwarz, D. Weise, S. A. Kotz, et B. U. Forstmann (2017), "Comparison of T2\*-weighted and QSM contrasts in Parkinson's disease to visualize the STN with MRI." *PLoS ONE*, 12, 1–13, doi: 10.1371/journal.pone.0176130.
- American Psychiatric Association (2013), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association, doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
- Amunts, K. et K. Zilles (2015), "Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann." *Neuron*, 88, 1086–1107, doi: 10.1016/j.neuron.2015.12.001.
- Andersson, J. L. R., S. Skare, et J. Ashburner (2003), "How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images : Application to diffusion tensor imaging." *NeuroImage*, 20, 870–888, doi: 10.1016/S1053-8119(03)00336-7.
- Andersson, J. L. R. et S. N. Sotiropoulos (2015), "Non-parametric representation and prediction of single- and multi-shell diffusion-weighted MRI data using Gaussian processes." *NeuroImage*, 122, 166–176, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.067.
- Annese, J. (2009), "In Retrospect : Brodmann's brain map." *Nature*, 461, 884, doi: 10.1038/461884a.
- Aron, A. R., T. E. Behrens, S. Smith, M. J. Frank, et R. A. Poldrack (2007), "Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI." *Journal of Neuroscience*, 27, 3743–3752, doi: 10.1523/jneurosci.0519-07.2007.
- Aron, A. R., T. W. Robbins, et R. A. Poldrack (2004), "Inhibition and the right inferior frontal cortex." *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 170–177, doi: 10.1016/j.tics.2004.02.010.
- Atkinson-Clement, C., F. Sofia, E. Fernandez-Egea, A. de Liege, B. Beranger, Y. Klein, E. Deniau, E. Roze, A. Hartmann, et Y. Worbe (2020), "Structural and functional abnormalities within sensori-motor and limbic networks underpin intermittent explosive symptoms in Tourette disorder." *Journal of Psychiatric Research*, 125, 1–6, doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.02.033.
- Avants, B. et J. C. Gee (2004), "Geodesic estimation for large deformation anatomical shape averaging and interpolation." *NeuroImage*, 23, 139–150, doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.010.
- Avecillas-Chasin, J. M., F. Alonso-Frech, C. Nombela, C. Villanueva, et J. A. Barcia (2018), "Stimulation of the Tractography-Defined Subthalamic Nucleus Regions Correlates With Clinical Outcomes." *Neurosurgery*, 0, 1–10, doi: 10.1093/neuros/nyy633.
- Avecillas-Chasin, J. M., F. Rascón-Ramírez, et J. A. Barcia (2016), "Tractographical model of the cortico-basal ganglia and corticothalamic connections : Improving Our Understanding of Deep Brain Stimulation." *Clinical Anatomy*, 29, 481–492, doi: 10.1002/ca.22689.
- Axer, H., M. Axerl, T. Krings, et D. V. G. Keyserlingk (2001), "Quantitative estimation of 3-D fiber course in gross histological sections of the human brain using polarized light." *Journal of Neuroscience Methods*, 105, 121–131, doi: 10.1016/S0165-0270(00)00349-6.
- Axer, H., G. Berks, et D. V. G. Keyserlingk (2000), "Visualization of nerve fiber orientation in gross histological sections of the human brain." *Micrometry Research and Technique*, 51, 481–492, doi: PMID~1074619.
- Aziz, T. Z., D. Peggs, M. A. Sambrook, et A. R. Crossman (1991), "Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (mptp)-induced parkinsonism in the primate." *Movement Disorders*, 6, 288–292, doi: 10.1002/mds.870060404.
- Azulay, J., S. Mesure, B. Amblard, et J. Pouget (2002), "Increased visual dependence in parkinson's disease." *Perceptual and Motor Skills*, 95, 1106–1114, doi: 10.2466/pms.2002.95.3f.1106.
- Baldernann, J., C. Melzer, A. Zapf, S. Kohl, L. Timmermann, M. Tittgemeyer, D. Huys, V. Visser-Vandewalle, A. A. Kühn, A. Horn, et J. Kuhn (2019), "Connectivity Profile Predictive of Effective Deep Brain Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder." *Biological Psychiatry*, 85, 735–743, doi: 10.1016/j.biopsych.2018.12.019.
- Baliki, M. N., A. Mansour, A. T. Baria, L. Huang, S. E. Berger, H. L. Fields, et A. V. Apkarian (2013), "Parceling human accumbens into putative core and shell dissociates encoding of values for reward and pain." *Journal of Neuroscience*, 33, 16383–16393, doi: 10.1523/jneurosci.1731-13.2013.
- Bar-Gad, I., G. Heimer, Y. Ritov, et H. Bergman (2003), "Functional Correlations between Neighboring Neurons in the Primate Globus Pallidus Are Weak or Nonexistent." *The Journal of Neuroscience*, 23, 4012–4016, doi: 10.1523/jneurosci.23-10-04012.2003.
- Bardiné, E., M. Bhattacharjee, D. Dormont, B. Pidoux, G. Malandain, M. Schüpbach, N. Ayache, P. Cornu, Yves Agid, et J. Yelnik (2009), "A three-dimensional histological atlas of the human basal ganglia. II. Atlas deformation strategy and evaluation in deep brain stimulation for Parkinson disease." *Journal of neurosurgery*, 110, 208–19, doi: 10.3171/2008.3.17469.
- Bartels, A. L. et K. L. Leenders (2009), "Parkinson's disease : The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology." *Cortex*, 45, 915–921, doi: 10.1016/j.cortex.2008.11.010.
- Basser, P. J. (1995), "Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images." *NMR in Biomedicine*, 8, 333–344, doi: 10.1002/nbm.1940080707.
- Basser, P. J. (2002), "Relationships between diffusion tensor and q-space MRI." *Magnetic Resonance in Medicine*, 47, 392–397, doi: 10.1002/mrm.10052.
- Basser, P. J. et D. K. Jones (2002), "Diffusion-tensor MRI : Theory, experimental design and data analysis - A technical review." *NMR in Biomedicine*, 15, 456–467, doi: 10.1002/nbm.783.
- Basser, P. J., J. Mattiello, et D. LeBihan (1994), "MR diffusion tensor spectroscopy and imaging." *Biophysical Journal*, 66, 259–267, doi: 10.1016/S0006-3495(94)80775-1.
- Basser, P. J. et S. Pajevic (2000), "Statistical artifacts in diffusion tensor MRI (DT-MRI) caused by background noise." *Magnetic Resonance in Medicine*, 44, 41–50, doi: PMID~10893520.
- Basser, P. J. et C. Pierpaoli (1996), "Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI." *Journal of Magnetic Resonance*, 111, 209–219, doi: 10.1006/jmrb.1996.0086.
- Basser, P. J. et C. Pierpaoli (1998), "A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images." *Magnetic Resonance in Medicine*, 39, 928–934, doi: 10.1002/mrm.1910390610.



- Bazelon, M., G. M. Fenichel, et J. Randall (1967), "Studies on neuromelanin : I. A melanin system in the human adult brainstem." *Neurology*, 17, 512–519, doi: 10.1212/wnl.17.5.512.
- Bechara, A., A. R. Damasio, H. Damasio, et S. W. Anderson (1994), "Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex." *Cognition*, 50, 7–15, doi: 10.1016/0010-0277(94)90018-3.
- Beckstead, R. M. (1983), "A pallidostriatal projection in the cat and monkey." *Brain Research Bulletin*, 11, 629–632, doi: 10.1016/0361-9230(83)90003-5.
- Behrens, T. E. J., H. J. Berg, S. Jbabdi, M. F. S. Rushworth, et M. W. Woolrich (2007), "Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations : What can we gain?" *NeuroImage*, 34, 144–155, doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.018.
- Behrens, T. E. J., M. W. Woolrich, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, R. G. Nunes, S. Clare, P. M. Matthews, J. M. Brady, et S. M. Smith (2003), "Characterization and Propagation of Uncertainty in Diffusion-Weighted MR Imaging." *Magnetic Resonance in Medicine*, 50, 1077–1088, doi: 10.1002/mrm.10609.
- Bejjani, B. P., J. L. Houeto, M. Hariz, J. Yelnik, V. Mesnage, A. M. Bonnet, B. Pidoux, D. Dormont, P. Cornu, et Y. Agid (2002), "Aggressive behavior induced by intraoperative stimulation in the triangle of Sano." *Neurology*, 59, 1425–1427, doi: 10.1212/01.WNL.0000031428.31861.23.
- Belluscio, B. A., L. Jin, V. Watters, T. H. Lee, et M. Hallett (2011), "Sensory sensitivity to external stimuli in Tourette syndrome patients." *Movement Disorders*, 26, 2538–2543, doi: 10.1002/mds.23977.
- Benabid, A. L., A. Koudsie, A. Benazzouz, V. Fraix, A. Ashraf, J. F. Le Bas, S. Chabardès, et P. Pollak (2000), "Subthalamic stimulation for Parkinson's disease." *Archives of Medical Research*, 31, 282–289, doi: 10.1016/S0188-4409(00)00077-1.
- Benabid, A. L., P. Pollak, C. Gross, D. Hoffmann, A. Benazzouz, D. M. Gao, A. Laurent, M. Gentil, et J. Perret (1994), "Acute and Long-Term Effects of Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease." *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 62, 76–84, doi: 10.1159/000098600.
- Benazzouz, A., C. Gross, J. Féger, T. Boraud, et B. Bioulac (1993), "Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in mptp-treated monkeys." *European Journal of Neuroscience*, 5, 382–389, doi: 10.1111/j.1460-9568.1993.tb00505.x.
- Benjamini, Y. et Y. Hochberg (1995), "Controlling the false discovery rate : A practical and powerful approach to multiple testing." *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57, 289–300, doi: 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x.
- Bergfeld, I. O., M. Mantione, M. L. C. Hoogendoorn, H. G. Ruhé, P. Notten, J. van Laarhoven, I. Visser, M. Figee, B. D. P. Kwaastienet, F. Horst, A. H. Schene, P. V. D. Munckhof, G. Beute, R. Schuurman, et D. Denys (2016), "Deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression." *JAMA Psychiatry*, 73, 456, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0152.
- Bergman, H., T. Wichmann, et M. R. DeLong (1990), "Reversal of Experimental Parkinsonism by Lesions of the Subthalamic Nucleus." *Science*, 249, 1436–1438, doi: 10.1126/science.2402638.
- Bergman, H., T. Wichmann, B. Karmon, et M. R. DeLong (1994), "The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism." *Journal of Neurophysiology*, 72, 507–520, doi: 10.1152/jn.1994.72.2.507.
- Bezard, E., S. Dovero, C. Imbert, T. Boraud, et C. E. Gross (2000), "Spontaneous long-term compensatory dopaminergic sprouting in mptp-treated mice." *Synapse*, 38, 363–368, doi: PMID-11020240.
- Brodie, M. J., F. Besag, A. B. Ettlinger, M. Mula, G. Gobbi, S. Comai, A. P. Aldenkamp, et B. J. Steinhoff (2016), "Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression : An evidence-based review." *Pharmacological Reviews*, 68, 563–602, doi: 10.1124/pr.115.012021.
- Brodman, K. (1909), *Vergleichende Lokalisationslehre der Gro hirnrinde*. Springer, doi: <https://archive.org/details/b28062449>.
- Brunenberg, E. J. L., P. Moeskops, W. H. Backes, C. Pollo, L. Cammoun, A. Vilanova, M. L. F. Janssen, V. E. R. M. Visser-Vandewalle, B. M. Ter Haar Romeny, J. Thiran, et B. Platel (2012), "Structural and resting state functional connectivity of the subthalamic nucleus : identification of motor STN parts and the hyperdirect pathway." *PLoS ONE*, 7, e39061, doi: 10.1371/journal.pone.0039061.
- Budman, C. L., R. D. Bruun, K. S. Park, M. Lesser, et M. Olson (2000), "Explosive outbursts in children with tourette's disorder." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 1270–1276, doi: 10.1097/00004583-200010000-00014.
- Budman, C. L., R. D. Bruun, K. S. Park, et M. Olson (1998), "Rage attacks in children and adolescents with tourette's disorder." *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59, doi: 10.4088/JCP.v59n1103.
- Budman, C. L., M. Rosen, et S. Shad (2015), "Fits, Tantrums, and Rages in TS and Related Disorders." *Current Developmental Disorders Reports*, 2, 273–284, doi: 10.1007/s40474-015-0059-1.
- Butson, C. R. et C. C. McIntyre (2005), "Tissue and electrode capacitance reduce neural activation volumes during deep brain stimulation." *Clinical Neurophysiology*, 116, 2490–2500, doi: 10.1016/j.clinph.2005.06.023.
- Calamante, F. (2019), "The Seven Deadly Sins of Measuring Brain Structural Connectivity Using Diffusion MRI Streamlines Fibre-Tracking." *Diagnostics*, 9, 115, doi: 10.3390/diagnostics9030115.
- Calamante, F., J. Tournier, R. M. Heidemann, A. Anwander, G. D. Jackson, et A. Connelly (2011), "Track density imaging (TDI) : Validation of super resolution property." *NeuroImage*, 56, 1259–1266, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.059.
- Cartmell, S. C. D., Q. Tian, B. J. Thio, C. Leuze, L. Ye, N. R. Williams, G. Yang, G. Ben-Dor, K. Deisseroth, W. M. Grill, J. A. McNab, et C. H. Halpern (2019), "Multimodal characterization of the human nucleus accumbens." *NeuroImage*, 198, 137–149, doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.05.019.
- Catani, M., D. K. Jones, R. Donato, et D. H. Ffytche (2003), "Occipito-temporal connections in the human brain." *Brain*, 126, 2093–2107, doi: 10.1093/brain/awg203.
- Chabardès, S., M. Polosan, P. Krack, J. Bastin, A. Krainik, O. David, T. Bougerol, et A. L. Benabid (2013), "Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder : Subthalamic nucleus target." *World Neurosurgery*, 80, doi: 10.1016/j.wneu.2012.03.010.
- Chastan, N., B. Debono, D. Maltête, et J. Weber (2008), "Discordance between measured postural instability and absence of clinical symptoms in parkinson's disease patients in the early stages of the disease." *Movement Disorders*, 23, 366–372, doi: 10.1002/mds.21840.
- Chen, K., C. L. Budman, L. D. Herrera, J. E. Witkin, N. T. Weiss, T. L. Lowe, N. B. Freimer, V. I. Reus, et C. A. Mathews (2013), "Prevalence and clinical correlates of explosive outbursts in tourette syndrome." *Psychiatry Research*, 205, 269–275, doi: 10.1016/j.psychres.2012.09.029.
- Chevalier, G. et J. M. Deniau (1990), "Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions." *Trends in Neurosciences*, 13, 277–280, doi: 10.1016/0166-2236(90)90109-N.
- Choi, E. Y., S. L. Ding, et S. N. Haber (2017), "Combinatorial inputs to the ventral striatum from the temporal cortex, frontal cortex, and amygdala : Implications for segmenting the striatum." *eNeuro*, 4, doi: 10.1523/eneuro.0392-17.2017.
- Choi, E. Y., B. T. Thomas Yeo, et R. L. Buckner (2012), "The organization of the human striatum estimated by intrinsic functional connectivity." *Journal of Neurophysiology*, 108, 2242–2263, doi: 10.1152/jn.00270.2012.
- Christiaens, D., M. Reisert, T. Dhollander, S. Sunaert, P. Suetens, et F. Maes (2015), "Global tractography of multi-shell diffusion-weighted imaging data using a multi-tissue model." *NeuroImage*, 123, 89–101, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.08.008.
- Collomb-Clerc, Antoine (2017), "Rôle des noyaux subthalamique et pédonculopontin dans la marche et le contrôle postural chez l'homme : approche électrophysiologique, anatomique et comportementale." doi: <http://www.theses.fr/2017PA066635>.
- Conturo, T. E., N. F. Lori, T. S. Cull, E. Akbudak, A. Z. Snyder, J. S. Shimony, R. C. McKinstry, H. Burton, et M. E. Raichle (1999), "Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain." *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96, 10422–10427, doi: 10.1073/pnas.96.18.10422.
- Côté, P.-Y., P. Levitt, et A. Parent (1995), "Distribution of limbic system-associated membrane protein immunoreactivity in primate basal ganglia." *Neuroscience*, 69, 71–81, doi: 10.1016/0306-4522(95)00185-L.
- Czernecki, V., B. Pillon, J. L. Houeto, M. L. Welter, V. Mesnage, Y. Agid, et B. Dubois (2005), "Does bilateral stimulation of the subthalamic nucleus aggravate apathy in Parkinson's disease?" *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 775–779, doi: 10.1136/jnnp.2003.033258.
- Davies, D. L. et D. W. Bouldin (1979), "A Cluster Separation Measure." *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, PAMI-1, 224–227, doi: 10.1109/TPAMI.1979.4766909.
- Déjerine, Jules (1901), *Anatomie des centres nerveux*, mason edition. J. Rueff, Paris, doi: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k76499v>.
- Dell'Acqua, F. et J. D. Tournier (2018), "Modelling white matter with spherical deconvolution : How and why?" *NMR in Biomedicine*, 1–18, doi: 10.1002/nbm.3945.
- DeLong, M. R. (1971), "Activity of pallidal neurons during movement." *Journal of Neurophysiology*, 34, 414–427, doi: 10.1152/jn.1971.34.3.414.
- DeLong, M. R. (1973), "Putamen : Activity of Single Units during Slow and Rapid Arm Movements." *Science*, 179, 1240–1242, doi: 10.1126/science.179.4079.1240.
- DeLong, M. R. (1990), "Primate models of movement disorders of basal ganglia origin." *Trends in Neurosciences*, 13, 281–285, doi: 10.1016/0166-2236(90)90110-V.
- DeLong, M. R. et P. L. Strick (1974), "Relation of basal ganglia, cerebellum, and motor cortex units to ramp and ballistic limb movements." *Brain Research*, 71, 327–335, doi: 10.1016/0006-8993(74)90975-5.
- Denys, D., M. Mantione, M. Figee, P. V. D. Munckhof, F. Koerselman, H. Westenberg, A. Bosch, et R. Schuurman (2010), "Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder." *Archives of General Psychiatry*, 67, 1061, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.122.
- Dhollander, T. et A. Connelly (2016), "A novel iterative approach to reap the benefits of multi-tissue CSD from just single-shell ( + b = 0 ) diffusion MRI data." *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 24, doi: [https://www.researchgate.net/publication/301766619\\_A\\_novel\\_iterative\\_approach\\_to\\_reap\\_the\\_benefits\\_of\\_multi-tissue\\_CSD\\_from\\_](https://www.researchgate.net/publication/301766619_A_novel_iterative_approach_to_reap_the_benefits_of_multi-tissue_CSD_from_)

- just\_single-shell\_b0\_diffusion\_MRI\_data.
- Dormont, D., K. G. Ricciardi, D. Tandé, K. Parain, C. Meneul, D. Galanaud, S. Navarro, P. Cornu, Y. Agid, et J. Yelnik (2004), "Is the subthalamic nucleus hypointense on T2-weighted images? A correlation study using MR imaging and stereotactic atlas data." *American Journal of Neuroradiology*, 25, 1516–1523, doi: PMID-15502130.
- Dougherty, D. D., A. R. Rezai, L. L. Carpenter, R. Howland, M. T. Bhati, J. P. O'Reardon, E. N. Eskandar, G. H. Baltuch, A. D. Machado, D. Kondziolka, C. Cusin, K. C. Evans, L. H. Price, K. Jacobs, M. Pandya, T. Denko, A. R. Tyrka, T. Brelje, T. Deckersbach, C. Kubu, et D. A. Malone (2015), "A randomized sham-controlled trial of deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for chronic treatment-resistant depression." *Biological Psychiatry*, 78, 240–248, doi: 10.1016/j.biopsych.2014.11.023.
- Draganski, B., F. Kerif, S. Kloppel, P. A. Cook, D. C. Alexander, G. J. Parker, R. Deichmann, J. Ashburner, et R. S. Frackowiak (2008), "Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia." *J Neurosci*, 28, 7143–7152, doi: 10.1523/jneurosci.1486-08.2008.
- Draper, A., G. M. Jackson, P. S. Morgan, et S. R. Jackson (2016), "Premonitory urges are associated with decreased grey matter thickness within the insula and sensorimotor cortex in young people with Tourette syndrome." *Journal of Neuropsychology*, 10, 143–153, doi: 10.1111/jnp.12089.
- Drobnjak, I., H. Zhang, A. Janus, E. Kaden, et D. C. Alexander (2016), "PGSE, OGSE, and sensitivity to axon diameter in diffusion MRI : Insight from a simulation study." *Magnetic Resonance in Medicine*, 75, 688–700, doi: 10.1002/mrm.25631.
- Drouot, X., S. Oshino, B. Jarraja, L. Besret, H. Kishima, P. Remy, J. Dauguet, F. Lefaucheur, J. and Dollé, F. Condé, M. Bottlaender, M. Peschanski, Y. Kéroux, P. Hantraye, et S. Palfi (2004), "Functional recovery in a primate model of Parkinson's disease following motor cortex stimulation." *Neuron*, 44, 769–778, doi: 10.1016/j.neuron.2004.11.023.
- Dubin, M. (2008), "Brodmann Areas in the Human Brain with an Emphasis on Vision and Language." *Colorado University Website*, doi: <https://spot.colorado.edu/~dubin/talks/brodmann/brodmann.html>.
- Ehringer, H. et O. Hornykiewicz (1960), "Verteilung Von Noradrenalin Und Dopamin (3-Hydroxytyramin) Im Gehirn Des Menschen Und Ihr Verhalten Bei Erkrankungen Des Extrapyramidalen Systems." *Klinische Wochenschrift*, 38, 1236–1239, doi: 10.1007/BF01485901.
- Elst, L. T. V., F. G. Woermann, L. Lemieux, P. J. Thompson, et M. R. Trimble (2000), "Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy : A quantitative mri study of the amygdala." *Brain*, 123, 234–243, doi: 10.1093/brain/123.2.234.
- Ewert, S., P. Pletting, N. Li, M. M. Chakravarty, L. D. Collins, T. M. Herrington, A. A. Kühn, et A. Horn (2018), "Toward defining deep brain stimulation targets in MNI space : A subcortical atlas based on multimodal MRI, histology and structural connectivity." *NeuroImage*, 170, 271–282, doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.05.015.
- Fahn, S., R. L. Elton, et UPDRS Program Members (1987), "Unified parkinsons disease rating scale." *Recent developments in Parkinsons disease*, 2, 153–164, doi: <https://www.parkinsons.va.gov/resources/UPDRS.asp>.
- Farquharson, S., J. D. Tournier, F. Calamante, G. Fabin, M. Schneider-Kolsky, G. D. Jackson, et A. Connelly (2013), "White matter fiber tractography : Why we need to move beyond DTI." *Journal of Neurosurgery*, 118, 1367–1377, doi: 10.3171/2013.2.JNS121294.
- Fasano, A., L. M. Romito, A. Daniele, C. Piano, M. Zinno, A. R. Bentivoglio, et A. Albanese (2010), "Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants." *Brain*, 133, 2664–2676, doi: 10.1093/brain/awq221.
- Fasano, Alfonso, Camila C. Aquino, Joachim K. Krauss, Christopher R. Honey, et Bastiaan R. Bloem (2015), "Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease." *Nature Reviews Neurology*, 11, 98–110, doi: 10.1038/nnrneurol.2014.252.
- Ferraye, M. U., C. Ardouin, E. Lhommée, V. Fraix, P. Krack, S. Chabardès, E. Seigneuret, A. L. Benabid, P. Pollak, et B. Debú (2013), "Levodopa-Resistant freezing of gait and executive dysfunction in parkinson's disease." *European Neurology*, 69, 281–288, doi: 10.1159/000346432.
- Ferraye, M. U., B. Debú, et P. Pollak (2008), "Deep brain stimulation effect on freezing of gait." *Movement Disorders*, 23, doi: 10.1002/mds.21975.
- Ferry, A. T., D. Öngür, X. An, et J. L. Price (2000), "Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys : Evidence for an organization related to prefrontal networks." *The Journal of Comparative Neurology*, 425, 447–470, doi: PMID-10972944.
- Fillard, P., C. Pouppin, et J. Mangin (2009), "A novel global tractography algorithm based on an adaptive spin glass model." *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 5761 LNCS, 927–934, doi: 10.1007/978-3-642-04268-3\_114.
- Fischl, B. et A. M. Dale (2000), "Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 11050–11055, doi: 10.1073/pnas.200033797.
- Flaherty, A. W. et A. M. Graybiel (1993), "Two input systems for body representations in the primate striatal matrix : Experimental evidence in the squirrel monkey." *Journal of Neuroscience*, 13, 1120–1137, doi: 10.1523/jneurosci.13-03-01120.1993.
- Foix, Charles et Jean Nicolesco (1925), *Anatomie cérébrale : les noyaux gris centraux et la région mésencéphalo-sous-optique, suivie d'un appendice sur l'anatomie pathologique de la maladie de Parkinson*. Masson et cie, Paris.
- Fontaine, D., V. Mattei, M. Borg, D. V. Langsdorff, M.-N. Magnie, S. Chanalet, P. Robert, et P. Paquis (2004), "Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive—compulsive disorder in a patient with Parkinson disease." *Journal of Neurosurgery*, 100, 1084–1086, doi: 10.3171/jns.2004.100.6.1084.
- François, C., D. Grabli, K. McCairn, C. Jan, C. Karachi, E.-C. Hirsch, J. Féger, et L. Tremblay (2004), "Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates II. Anatomical study." *Brain*, 127, 2055–2070, doi: 10.1093/brain/awh239.
- François, C., J. Yelnik, et G. Percheron (1987), "Golgi study of the primate substantia nigra. II. Spatial organization of dendritic arborizations in relation to the cytoarchitectonic boundaries and to the striatonigral bundle." *Journal of Comparative Neurology*, 265, 473–493, doi: 10.1002/cne.902650403.
- François, C., J. Yelnik, G. Percheron, et G. Fénelon (1994a), "Topographic distribution of the axonal endings from the sensorimotor and associative striatum in the macaque pallidum and substantia nigra." *Experimental Brain Research*, 102, 305–318, doi: 10.1007/BF00227517.
- François, C., J. Yelnik, G. Percheron, et D. Tandé (1994b), "Calbindin D-28k as a marker for the associative cortical territory of the striatum in macaque." *Brain Research*, 633, 331–336, doi: 10.1016/0006-8993(94)91557-1.
- Frank, M. J. (2006), "Hold your horses : A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making." *Neural Networks*, 19, 1120–1136, doi: 10.1016/j.neunet.2006.03.006.
- Franzini, A., G. Broggi, R. Cordella, I. Dones, et G. Messina (2013), "Deep-brain stimulation for aggressive and disruptive behavior." *World Neurosurgery*, 80, doi: 10.1016/j.wneu.2012.06.038.
- Friedman, D. I., J. Kelly Johnson, R. L. Chorsky, et E. G. Stopa (1991), "Labeling of human retinohypothalamic tract with the carbocyanine dye, DiI." *Brain Research*, 560, 297–302, doi: 10.1016/0006-8993(91)91246-W.
- Friedman, D. P., J. P. Aggleton, et R. C. Saunders (2002), "Comparison of hippocampal, amygdala, and perirhinal projections to the nucleus accumbens : Combined anterograde and retrograde tracing study in the macaque brain." *The Journal of Comparative Neurology*, 450, 345–365, doi: 10.1002/cne.10336.
- Fritsch, G. et E. Hitzig (1870), "Electric excitability of the cerebrum." *Epilepsy and Behavior*, 15, 123–130, doi: 10.1016/j.yebeh.2009.03.001.
- Fudge, J. L. et S. N. Haber (2002), "Defining the caudal ventral striatum in primates : Cellular and histochemical features." *Journal of Neuroscience*, 22, 10078–10082, doi: 10.1523/jneurosci.22-23-10078.2002.
- Funkiewiez, A., C. Ardouin, E. Caputo, P. Krack, V. Fraix, H. Klingler, S. Chabardès, K. Foote, A. L. Benabid, et P. Pollak (2004), "Long term of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease." *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75, 834–839, doi: 10.1136/jnnp.2002.009803.
- Gall, F. J. (1796), "Schreiben über seinen bereits geendigten Prodomus über die Verichtungen des Gehirns der Menschen und der Thiere an Herrn Jos. Fr. von Retzer." doi: [http://ds.lib.ub.uni-bielefeld.de/viewer/image/2238508\\_027/307/](http://ds.lib.ub.uni-bielefeld.de/viewer/image/2238508_027/307/).
- Georgopoulos, A. P., M. R. DeLong, et M. D. Crutcher (1983), "Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey." *Journal of Neuroscience*, 3, 1586–1598, doi: 10.1523/jneurosci.03-08-01586.1983.
- Gerdelat-Mas, A., M. Simonetta-Moreau, C. Thalamas, F. Ory-Magne, T. Slaoui, O. Rascol, et C. Brefel-Courbon (2007), "Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease : A RIII reflex study." *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78, 1140–1142, doi: 10.1136/jnnp.2007.120212.
- Geyer, S., M. Weiss, K. Reimann, G. Lohmann, et R. Turner (2011), "Microstructural parcellation of the human cerebral cortex - from Brodmann's post-mortem map to in vivo mapping with high-field magnetic resonance imaging." *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 1–7, doi: 10.3389/fnhum.2011.00019.
- Giladi, N. et A. Nieuwboer (2008), "Understanding and treating freezing of gait in Parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage." *Movement Disorders*, 23, 423–425, doi: 10.1002/mds.21927.
- Glasser, M. F., S. N. Sotiropoulos, J. A. Wilson, T. S. Coalson, B. Fischl, J. L. Andersson, J. Xu, S. Jbabdi, M. Webster, J. R. Polimeni, D. C. Van Essen, et M. Jenkinson (2013), "The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project." *NeuroImage*, 80, 105–124, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.127.
- Goodman, W. K., K. D. Foote, B. D. Greenberg, N. Ricciuti, R. Bauer, H. Ward, N. A. Shapira, S. S. Wu, C. L. Hill, S. A. Rasmussen, et M. S. Okun (2010), "Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder : Pilot study using a blinded, staggered-onset design." *Biological Psychiatry*, 67, 535–542, doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.028.

- Goto, M. et L. W. Swanson (2004), "Axonal Projections from the Paraventricular Nucleus." *Journal of Comparative Neurology*, 469, 581–607, doi: 10.1002/cne.11036.
- Grabli, D., C. Karachi, E. Folgoas, M. Monfort, D. Tande, S. Clark, O. Civelli, E. C. Hirsch, et C. Francois (2013), "Gait disorders in parkinsonian monkeys with pedunculopontine nucleus lesions : A tale of two systems." *Journal of Neuroscience*, 33, 11986–11993, doi: 10.1523/jneurosci.1568-13.2013.
- Grabli, D., K. McCairn, E. C. Hirsch, Y. Agid, J. Féger, C. François, et L. Tremblay (2004), "Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates : I. Behavioural study." *Brain*, 127, 2039–2054, doi: 10.1093/brain/awh220.
- Gradinaru, V., M. Mogri, K. R. Thompson, J. M. Henderson, et K. Deisseroth (2009), "Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry." *Science*, 324, 354–359, doi: 10.1126/science.1167093.
- Greene, D. J., A. C. Williams, J. M. Koller, B. L. Schlaggar, et K. J. Black (2017), "Brain structure in pediatric Tourette syndrome." *Molecular Psychiatry*, 22, 972–980, doi: 10.1038/mp.2016.194.
- Groenewegen, H. J., H. W. Berendse, et S. N. Haber (1993), "Organization of the output of the ventral striatopallidal system in the rat : Ventral pallidal efferents." *Neuroscience*, 57, 113–142, doi: 10.1016/0306-4522(93)90115-V.
- Groenewegen, H. J., C. I. Wright, A. V. J. Beijer, et P. Voorn (1999), "Convergence and segregation of ventral striatal inputs and outputs." *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, 49–63, doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09260.x.
- Gurney, K., T. J. Prescott, et P. Redgrave (2001), "A computational model of action selection in the basal ganglia. II. Analysis and simulation of behaviour." *Biological Cybernetics*, 84, 411–423, doi: 10.1007/PL00007985.
- Haber, S. N. (2003), "The primate basal ganglia : Parallel and integrative networks." *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 26, 317–330, doi: 10.1016/j.jchemneu.2003.10.003.
- Haber, S. N. (2014), "The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit." *Neuroscience*, 282, 248–257, doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.10.008.
- Haber, S. N. (2016), "Corticostriatal circuitry." *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18, 7–21, doi: 10.1007/978-1-4614-6434-1\_135-1.
- Haber, S. N., H. J. Groenewegen, E. A. Grove, et W. J. H. Nauta (1985), "Efferent connections of the ventral pallidum : Evidence of a dual striatopallidofugal pathway." *Journal of Comparative Neurology*, 235, 322–335, doi: 10.1002/cne.902350304.
- Haber, S. N., K.-S. Kim, P. Maily, et R. Calzavara (2006), "Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative cortical connections, providing a substrate for incentive-based learning." *Journal of Neuroscience*, 26, 8368–8376, doi: 10.1523/jneurosci.0271-06.2006.
- Haber, S. N. et B. Knutson (2010), "The reward circuit : Linking primate anatomy and human imaging." *Neuropsychopharmacology*, 35, 4–26, doi: 10.1038/npp.2009.129.
- Haber, S. N., K. Kunishio, M. Mizobuchi, et E. Lynd-Balta (1995), "The orbital and medial prefrontal circuit through the primate basal ganglia." *Journal of Neuroscience*, 15, 4851–4867, doi: 10.1523/jneurosci.15-07-04851.1995.
- Haber, S. N., E. Lynd, C. Klein, et H. J. Groenewegen (1990), "Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey : An anterograde tracing study." *Journal of Comparative Neurology*, 293, 282–298, doi: 10.1002/cne.902930210.
- Haber, S. N., E. Lynd-Balta, et S. J. Mitchell (1993), "The organization of the descending ventral pallidal projections in the monkey." *Journal of Comparative Neurology*, 329, 111–128, doi: 10.1002/cne.903290108.
- Hagmann, P., J. P. Thiran, L. Jonasson, P. Vandergheynst, S. Clarke, P. Maeder, et R. Meuli (2003), "DTI mapping of human brain connectivity : Statistical fibre tracking and virtual dissection." *NeuroImage*, 19, 545–554, doi: 10.1016/S1053-8119(03)00142-3.
- Hamilton, M. (1959), "The Assessment of Anxiety States By Rating." *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50–55, doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x.
- Hariz, M. I. et M. M. Robertson (2010), "Gilles de la Tourette syndrome and deep brain stimulation." *European Journal of Neuroscience*, 32, 1128–1134, doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07415.x.
- Haynes, W. I. A. et S. N. Haber (2013), "The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration : implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation." *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33, 4804–4814, doi: 10.1523/jneurosci.4674-12.2013.
- Hazy, T. E., M. J. Frank, et R. C. O'Reilly (2006), "Banishing the homunculus : Making working memory work." *Neuroscience*, 139, 105–118, doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.04.067.
- Hedreen, J. C. et M. R. Delong (1991), "Organization of striatopallidal, striatonigral, and nigrostriatal projections in the macaque." *Journal of Comparative Neurology*, 304, 569–595, doi: 10.1002/cne.903040406.
- Heilbronner, S. R., M. A. A. Meyer, E. Y. Choi, et S. N. Haber (2018), "How do cortico-striatal projections impact on downstream pallidal circuitry?" *Brain Structure and Function*, 223, 2809–2821, doi: 10.1007/s00429-018-1662-9.
- Heime, L. et G. V. Hoesen (1979), "Ventral striatum." *The Neostriatum*, 147–158, doi: 10.1016/B978-0-08-023174-7.50013-8.
- Herzog, J., J. Reiff, P. Krack, K. Witt, B. Schrader, D. Müller, et G. Deuschl (2003), "Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease." *Movement Disorders*, 18, 1382–1384, doi: 10.1002/mds.10530.
- Hirsch, E. C., A. M. Graybiel, C. Duyckaerts, et F. Javoy-Agid (1987), "Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in parkinson disease and in progressive supranuclear palsy." *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84, 5976–5980, doi: 10.1073/pnas.84.16.5976.
- Hirschtritt, M. E., P. C. Lee, D. L. Pauls, Y. Dion, M. A. Grados, C. Illmann, R. A. King, P. Sandor, W. M. McMahon, G. J. Lyon, D. C. Cath, R. Kurlan, M. M. Robertson, L. Osiecki, J. M. Scharf, et C. A. Mathews (2015), "Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in tourette syndrome." *JAMA Psychiatry*, 72, 325, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2650.
- Holt, D. J., A. M. Graybiel, et C. B. Saper (1997), "Neurochemical architecture of the human striatum." *Journal of Comparative Neurology*, 384, 1–25, doi: PMID-9214537.
- Horn, A., W. J. Neumann, K. Degen, G. H. Schneider, et A. A. Kühn (2017a), "Toward an electrophysiological 'sweet spot' for deep brain stimulation in the subthalamic nucleus." *Human Brain Mapping*, 33, 3377–3390, doi: 10.1002/hbm.23594.
- Horn, A., M. Reich, J. Vorwerk, N. Li, G. Wenzel, Q. Fang, T. Schmitz-Hübsch, R. Nickl, A. Kupsch, J. Volkmann, A. A. Kühn, et M. D. Fox (2017b), "Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease." *Annals of Neurology*, 82, 67–78, doi: 10.1002/ana.24974.
- Hornykiewicz, O. (1966), "Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function." *Pharmacological Reviews*, 18, 925–964, doi: https://pharmrev.aspetjournals.org/content/18/2/925.
- Houeto, J. L., C. Karachi, L. Mallet, B. Pillon, J. Yelnik, V. Mesnage, M. L. Welter, S. Navarro, A. Pelissolo, P. Damier, B. Pidoux, D. Dormant, P. Cornu, et Y. Agid (2005), "Tourette's syndrome and deep brain stimulation." *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76, 992–995, doi: 10.1136/jnnp.2004.043273.
- Huerta, M. F., L. A. Krubitzer, et J. H. Kaas (1986), "Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys II. cortical connections." *The Journal of Comparative Neurology*, 265, 332–361, doi: 10.1002/cne.902650304.
- Hughes, A. J., S. E. Daniel, L. Kilford, et A. J. Lees (1992), "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease : A clinico-pathological study of 100 cases." *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 55, 181–184, doi: 10.1136/jnnp.55.3.181.
- Humphries, M. D., R. D. Stewart, et K. N. Gurney (2006), "A physiologically plausible model of action selection and oscillatory activity in the basal ganglia." *Journal of Neuroscience*, 26, 12921–12942, doi: 10.1523/jneurosci.3486-06.2006.
- Inase, M., H. Tokuno, A. Nambu, T. Akazawa, et M. Takada (1999), "Corticostriatal and corticosubthalamic input zones from the presupplementary motor area in the macaque monkey : Comparison with the input zones from the supplementary motor area." *Brain Research*, 833, 191–201, doi: 10.1016/S0006-8993(99)01531-0.
- Jankovic, J. (2001), "Tourette's syndrome." *New England Journal of Medicine*, 345, 1184–1192, doi: 10.1056/NEJMra010032.
- Jbabdi, S. et H. Johansen-Berg (2011), "Tractography : Where Do We Go from Here?" *Brain Connectivity*, 1, 169–183, doi: 10.1089/brain.2011.0033.
- Jbabdi, S., S. N. Sotiropoulos, S. N. Haber, D. C. Van Essen, et T. E. Behrens (2015), "Measuring macroscopic brain connections in vivo." *Nature Neuroscience*, 18, 1546–1555, doi: 10.1038/nn.4134.
- Jbabdi, S., M. W. Woolrich, J. L. R. Andersson, et T. E. J. Behrens (2007), "A Bayesian framework for global tractography." *NeuroImage*, 37, 116–129, doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.04.039.
- Jenkinson, M. et S. Smith (2001), "A global optimisation method for robust affine registration of brain images." *Medical Image Analysis*, 5, 143–156, doi: 10.1016/S1361-8415(01)00036-6.
- Jeurissen, B., A. Leemans, D. K. Jones, J. D. Tournier, et J. Sijbers (2011), "Probabilistic fiber tracking using the residual bootstrap with constrained spherical deconvolution." *Human Brain Mapping*, 32, 461–479, doi: 10.1002/hbm.21032.
- Jeurissen, B., J. D. Tournier, T. Dhollander, A. Connelly, et J. Sijbers (2014), "Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data." *NeuroImage*, 103, 411–426, doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.061.
- Johnson, K. A., G. Duffley, D. N. Anderson, J. L. Ostrem, M. L. Welter, J. C. Balderrmann, J. Kuhn, D. Huys, V. Visser-Vandewalle, T. Foltynie, L. Zrinzo, M. Hariz, A. F. G. Leentjens, A. Y. Mogilner, M. H. Pourfar, L. Almeida, A. Gunduz, K. D. Foote, M. S. Okun, et C. R. Butson (2020), "Structural connectivity predicts clinical outcomes of deep brain stimulation for Tourette syndrome." *Brain*, 143, 2607–2623, doi: 10.1093/brain/awaa188.

- Johnson, K. A., P. T. Fletcher, D. Servello, A. Bona, J. L. Porta, M. and Ostrem, E. Bardinet, M. L. Welter, A. M. Lozano, J. C. Baldernann, J. Kuhn, D. Huys, T. Foltynie, M. Hariz, E. M. Joyce, L. Zrinzo, Z. Kefalopoulou, J. G. Zhang, F. G. Meng, C. Zhang, Z. Ling, X. Xu, X. Yu, A. Y. J. M. Smeets, L. Ackermans, V. Visser-Vandewalle, A. Y. Mogilner, M. H. Pourfar, L. Almeida, A. Gunduz, W. Hu, K. D. Foote, M. S. Okun, et C. R. Butson (2019), "Image-based analysis and long-term clinical outcomes of deep brain stimulation for Tourette syndrome : A multisite study." *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1078–1090, doi: 10.1136/jnnp-2019-320379.
- Jürgens, U. (1984), "The efferent and afferent connections of the supplementary motor area." *Brain Research*, 300, 63–81, doi: 10.1016/0006-8993(84)91341-6.
- Kaada, B. R., K. H. Pribram, et J. A. Epstein (1949), "Respiratory and vascular responses in monkeys from temporal pole, insula, orbital surface and cingulate gyrus : A preliminary report." *Journal of Neurophysiology*, 12, 347–356, doi: 10.1152/jn.1949.12.5.347.
- Karachi, C., F. Cormier-Dequaire, D. Grabli, B. Lau, H. Belaid, S. Navarro, M. Vidailhet, E. Bardinet, S. Fernandez-Vidal, et M. L. Welter (2019), "Clinical and anatomical predictors for freezing of gait and falls after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients." *Parkinsonism and Related Disorders*, 62, 91–97, doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.01.021.
- Karachi, C., C. Francois, K. Parain, E. Bardinet, D. Tandé, E. Hirsch, et J. Yelnik (2002), "Three-dimensional cartography of functional territories in the human striatopallidal complex by using calbindin immunoreactivity." *Journal of Comparative Neurology*, 450, 122–134, doi: 10.1002/cne.10312.
- Karachi, C., D. Grabli, N. Baup, S. Mounayar, D. Tandé, C. François, et E. C. Hirsch (2009), "Dysfunction of the subthalamic nucleus induces behavioral and movement disorders in monkeys." *Movement Disorders*, 24, 1183–1192, doi: 10.1002/mds.22547.
- Karachi, C., D. Grabli, F. A. Bernard, D. Tandé, N. Wattiez, H. Belaid, E. Bardinet, A. Prigent, H.-P. Nothacker, S. Hunot, A. Hartmann, S. Lehéricy, E. C. Hirsch, et C. François (2010), "Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in parkinson disease." *Journal of Clinical Investigation*, 120, 2745–2754, doi: 10.1172/JCI42642.
- Karachi, C., J. Yelnik, D. Tandé, L. Tremblay, E. C. Hirsch, et C. François (2005), "The pallidum subthalamic projection : An anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates." *Movement Disorders*, 20, 172–180, doi: 10.1002/mds.20302.
- Keuken, M. C., H. B. M. Uylings, S. Geyer, A. Schäfer, R. Turner, et B. U. Forstmann (2012), "Are there three subdivisions in the primate subthalamic nucleus?" *Frontiers in Neuroanatomy*, 6, doi: 10.3389/fnana.2012.00014.
- Kim, H. J., B. S. Jeon, J. Y. Lee, S. H. Paek, et D. G. Kim (2012), "The benefit of subthalamic deep brain stimulation for pain in parkinson disease : A 2-year follow-up study." *Neurosurgery*, 70, 18–23, doi: 10.1227/NEU.0b013e3182266664.
- Klepac, N., V. Trkulja, M. Relja, et T. Babić (2008), "Is quality of life in non-demented Parkinson's disease patients related to cognitive performance? A clinic-based cross-sectional study." *European Journal of Neurology*, 15, 128–133, doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.02011.x.
- Klingler, J. (1935), *Erleichterung der makroskopischen Präparation des Gehirns durch den Gefrierprozess*. Schweiz Arch Neurol Psychiatr., Orell Füßli.
- Klingler, J. et E. Ludwig (1956), *Atlas cerebri humani*. S. Karger AG, doi: 10.1159/000389713.
- Krack, P., R. Kumar, C. Ardouin, P. L. Limousin, J. M. Mc Vicker, A. L. Benabid, et P. Pollak (2001), "Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation." *Movement Disorders*, 16, 867–875, doi: 10.1002/mds.1174.
- Krack, P., P. Limousin, A. L. Benabid, et P. Pollak (1997a), "Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Fever associated with intravenous antibiotics in adults with cystic fibrosis." *Lancet*, 350, 1676, doi: 10.1016/S0140-6736(05)64273-0.
- Krack, P., P. Pollak, P. Limousin, A. Benazzouz, et A. L. Benabid (1997b), "Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease." *Lancet*, 350, 1675, doi: 10.1016/S0140-6736(97)24049-3.
- Krack, P., P. Pollak, P. Limousin, D. Hoffmann, J. Xie, A. Benazzouz, et A. L. Benabid (1998), "Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease." *Brain*, 121, 451–457, doi: 10.1093/brain/121.3.451.
- Kumaravelu, K., D. T. Brocker, et W. M. Grill (2016), "A biophysical model of the cortex-basal ganglia-thalamus network in the 6-OHDA lesioned rat model of Parkinson's disease." *Journal of Computational Neuroscience*, 40, 207–229, doi: 10.1007/s10827-016-0593-9.
- Künzle, H. (1975), "Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in Macaca fascicularis." *Brain Research*, 88, 195–209, doi: 10.1016/0006-8993(75)90384-4.
- Künzle, H. (1978), "An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (Areas 6 and 9) in macaca fascicularis." *Brain, Behavior and Evolution*, 15, 201–234, doi: 10.1159/000123780.
- Künzle, H. et K. Akert (1977), "Efferent connections of cortical, area 8 (frontal eye field) in Macaca fascicularis. A reinvestigation using the autoradiographic technique." *Journal of Comparative Neurology*, 173, 147–163, doi: 10.1002/cne.901730108.
- Kuo, H. et H. T. Chang (1992), "Ventral pallidum-striatal pathway in the rat brain : A light and electron microscopic study." *Journal of Comparative Neurology*, 321, 626–636, doi: 10.1002/cne.903210409.
- Lambert, C., L. Zrinzo, Z. Nagy, A. Lutti, M. Hariz, T. Foltynie, B. Draganski, J. Ashburner, et R. Frackowiak (2012), "Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus : Patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging." *NeuroImage*, 60, 83–94, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.082.
- Lang, A. E. et A. M. Lozano (1998), "Parkinson's Disease." *New England Journal of Medicine*, 339, 1044–1053, doi: 10.1056/NEJM199810083391506.
- Lavoie, B. et A. Parent (1991), "Dopaminergic neurons expressing calbindin in normal and parkinsonian monkeys." *NeuroReport*, 2, 601–604, doi: 10.1097/00001756-199110000-00012.
- Le Bihan, D. (1995), *Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging : Applications to Functional MRI*. Raven Press, New York, doi: ISBN0781702445.
- Leckman, J. F., M. A. Riddle, M. T. Hardin, S. I. Ort, K. L. Swartz, J. Stevenson, et D. J. Cohen (1989), "The Yale Global Tic Severity Scale : Initial Testing of a Clinician-Rated Scale of Tic Severity." *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 28, 566–573, doi: 10.1097/00004583-198907000-00015.
- Leclercq, Y., D. Sheehan, T. Hergueta, et E. Weiller (1998), "The mini international neuropsychiatric interview." *European Psychiatry*, 13, 198S–198S, doi: 10.1016/s0924-9338(99)80239-9.
- Lehéricy, S., M. Ducros, P. F. Van De Moortele, C. Francois, L. Thivard, C. Poupon, N. Swindale, K. Ugurbil, et D. S. Kim (2004), "Diffusion Tensor Fiber Tracking Shows Distinct Corticostriatal Circuits in Humans." *Annals of Neurology*, 55, 522–529, doi: 10.1002/ana.20030.
- Lewitt, P. A. (2008), "Levodopa for the Treatment of Parkinson's Disease." *The New England journal of medicine*, 359, 2468–2476, doi: 10.1056/NEJMct0800326.
- Limousin, P., P. Pollak, A. Benazzouz, D. Hoffmann, J.-F. Le Bas, J. E. Perret, A.-L. Benabid, et E. Broussolle (1995), "Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation." *The Lancet*, 345, 91–95, doi: 10.1016/S0140-6736(95)90062-4.
- Lobo, M. K., H. E. Covington, D. Chaudhury, A. K. Friedman, H. Sun, D. Damez-Werno, D. M. Dietz, S. Zaman, J. W. Koo, P. J. Kennedy, E. Mouzon, M. Mogri, R. L. Neve, K. Deisseroth, M.-H. Han, et E. J. Nestler (2010), "Cell type-specific loss of bdnf signaling mimics optogenetic control of cocaine reward." *Science*, 330, 385–390, doi: 10.1126/science.1188472.
- Lozano, A. M., N. Lipsman, H. Bergman, P. Brown, S. Chabardes, J. W. Chang, K. Matthews, C. C. McIntyre, T. E. Schlaepfer, M. Schulder, Y. Temel, J. Volkmann, et J. K. Krauss (2019), "Deep brain stimulation : current challenges and future directions." *Nature Reviews Neurology*, 15, 148–160, doi: 10.1038/s41582-018-0128-2.
- Lukas, J. R., M. Aigner, M. Denk, H. Heinzl, M. Burian, et R. Mayr (1998), "Carbocyanine postmortem neuronal tracing : Influence of different parameters on tracing distance and combination with immunocytochemistry." *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 46, 901–910, doi: 10.1177/002215549804600805.
- Luys, Jules (1878), *Le cerveau et ses fonctions*, volume 19. Baillière, doi: https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6309742g.
- Lyoo, C. H., S. Y. Lee, T. J. Song, et M. S. Lee (2007), "Abnormal temporal discrimination threshold in patients with multiple system atrophy." *Movement Disorders*, 22, 556–559, doi: 10.1002/mds.21111.
- Mader, S. S. et M. Windelspecht (2019), *Biology*. McGraw-Hill Education, doi: ISBN10125982490X.
- Maier-Hein, K. H., P. F. Neher, C. Houde, M. A. Côté, E. Garyfallidis, J. Zhong, M. Chamberland, F.-C. Yeh, Y.-C. Lin, Q. Ji, W. E. Reddick, J. O. Glass, D. Q. Chen, Y. Feng, C. Gao, Y. Wu, J. Ma, H. Renjie, Q. Li, C. F. Westin, S. Deslauriers-Gauthier, J. O. O. González, M. Paquette, S. St-Jean, G. Girard, F. Rheault, J. Sidhu, C. M. W. Tax, F. Guo, H. Y. Mesri, S. Dávid, M. Froeling, A. M. Heemskerk, A. Leemans, A. Boré, B. Pınarsard, C. Bedetti, M. Desrosiers, S. Brambati, J. Doyon, A. Sarica, R. Vasta, A. Cerasa, A. Quattrone, J. Yeatman, A. R. Khan, W. Hodges, S. Alexander, D. Romascano, M. Barakovic, A. Auria, O. Esteban, A. Lemkaddem, J. P. Thiran, H. E. Cetinul, B. L. Odry, B. Mailhe, M. S. Nadar, F. Pizzagalli, G. Prasad, J. E. Villalon-Reina, J. Galvis, P. M. Thompson, F. D. S. Requejo, P. L. Laguna, L. M. Lacerda, R. Barrett, F. Dell'Acqua, M. Catani, L. Petit, E. Caruyer, A. Daducci, T. B. Dyrby, T. Holland-Letz, C. C. Hilgetag, B. Stieltjes, et M. Descoteaux (2017), "The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography." *Nature Communications*, 8, doi: 10.1038/s41467-017-01285-x.
- Mallet, L., V. Mesnage, J.-L. Houeto, A. Pelissolo, J. Yelnik, C. Behar, M. Gargiulo, M.-L. Welter, A.-M. Bonnet, B. Pillon, P. Cornu, D. Dormont, B. Pidoux, J.-F. Allilaire, et Y. Agid (2002), "Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation." *The Lancet*, 360, 1302–1304, doi: 10.1016/S0140-6736(02)11339-0.
- Mallet, L., M. Polosan, N. Jaafari, N. Baup, M.-L. Welter, D. Fontaine, S. T.

- du Montcel, J. Yelnik, I. Chéreau, C. Arbus, S. Raoul, B. Auouzerate, P. Damier, S. Chabardès, V. Czernecki, C. Ardouin, M.-O. Krebs, E. Bardinet, P. Chaynes, P. Burbaud, P. Cornu, P. Derost, T. Bougerol, B. Bataille, V. Mattei, D. Dormont, B. Devaux, M. Vérin, J.-L. Houeto, P. Pollak, A.-L. Benabid, Y. Agid, P. Krack, B. Millet, et A. Pelissolo (2008), "Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive-Compulsive Disorder." *New England Journal of Medicine*, 359, 2121–2134, doi: 10.1056/nejmoa0708514.
- Mallet, L., M. Schüpbach, K. N'Diaye, P. Remy, E. Bardinet, V. Czernecki, M.-L. Welter, A. Pelissolo, M. Ruberg, Y. Agid, et J. Yelnik (2007), "Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 10661–10666, doi: 10.1073/pnas.0610849104.
- Mancini, M., K. C. Priest, J. G. Nutt, et F. B. Horak (2012), "Quantifying freezing of gait in Parkinson's disease during the instrumented timed up and go test." In *2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, volume 23, 1198–1201, IEEE, doi: 10.1109/EMBC.2012.6346151.
- Martinez-Ramirez, D., J. Jimenez-Shahed, J. F. Leckman, M. Porta, D. Servello, F. G. Meng, J. Kuhn, D. Huys, J. C. Baldermann, T. Foltyniec, M. I. Hariz, E. M. Joyce, L. Zrinzo, Z. Kefalopoulou, P. Silburn, T. Coyne, A. Y. Mogilner, M. H. Pourfar, S. M. Khandhar, M. Auyeung, J. L. Ostrem, V. Visser-Vandewalle, M.L. Welter, L. Mallet, C. Karachi, J.-L. Houeto, B. T. Klassen, L. Ackermans, T. Kaïdo, Y. Temel, R. E. Gross, H. C. Walker, A. M. Lozano, B. L. Walter, Z. Mari, W. S. Anderson, B. K. Chanzgizi, E. Moro, S. E. Zaubler, L. E. Schrock, J. G. Zhang, W. Hu, K. Rizer, E. H. Monari, K. D. Foote, I. A. Malaty, A. Gunduz, et M. S. Okun (2018), "Efficacy and safety of deep brain stimulation in tourette syndrome: the international tourette syndrome deep brain stimulation public database and registry." *JAMA Neurology*, 75, 353–359, doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4317.
- Martino, D., C. Ganos, et Y. Worbe (2018), *Neuroimaging Applications in Tourette's Syndrome*, 1 edition, volume 143. Elsevier Inc., doi: 10.1016/bs.im.2018.09.008.
- Matsumoto, M. et O. Hikosaka (2009), "Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals." *Nature*, 459, 837–841, doi: 10.1038/nature08028.
- Maurice, N., J.-M. Deniau, J. Glowinski, et A.-M. Thierry (1998), "Relationships between the Prefrontal Cortex and the Basal Ganglia in the Rat : Physiology of the Corticostriatal Circuits." *The Journal of Neuroscience*, 18, 9539–9546, doi: 10.1523/jneurosci.18-22-09539.1998.
- Mazzone, L., S. Yu, C. Blair, B. C. Gunter, Z. Wang, R. Marsh, et B. S. Peterson (2010), "An fmri study of frontostriatal circuits during the inhibition of eye blinking in persons with tourette syndrome." *American Journal of Psychiatry*, 167, 341–349, doi: 10.1176/appi.ajp.2009.08121831.
- Mazzone, P., A. Lozano, P. Stanzione, S. Galati, E. Scarnati, A. Peppe, et A. Stefani (2005), "Implantation of human pedunculopontine nucleus : a safe and clinically relevant target in parkinson's disease." *NeuroReport*, 16, 1877–1881, doi: 10.1097/01.wnr.0000187629.38010.12.
- McIntyre, C. C., W. M. Grill, D. L. Sherman, et N. V. Thakor (2004), "Cellular Effects of Deep Brain Stimulation : Model-Based Analysis of Activation and Inhibition." *Journal of Neurophysiology*, 91, 1457–1469, doi: 10.1152/jn.00989.2003.
- Mena-Segovia, J., J. P. Bolam, et P. J. Magill (2004), "Pedunculopontine nucleus and basal ganglia : Distant relatives or part of the same family?" *Trends in Neurosciences*, 27, 585–588, doi: 10.1016/j.tins.2004.07.009.
- Mille, M. L., R. A. Creath, M. G. Prettyman, M. Johnson Hilliard, K. M. Martinez, C. D. MacKinnon, et M. W. Rogers (2012), "Posture and locomotion coupling : A target for rehabilitation interventions in persons with Parkinson's disease." *Parkinson's Disease*, 2012, doi: 10.1155/2012/754186.
- Mink, J. W. (1996), "The basal ganglia : focused selection and inhibition of competing motor programs." *Progress in neurobiology*, 50, 381–425, doi: 10.1016/s0301-0082(96)00042-1.
- Mink, J. W. et W. T. Thach (1991), "Basal ganglia motor control. III. Pallidal ablation : Normal reaction time, muscle cocontraction, and slow movement." *Journal of Neurophysiology*, 65, 330–351, doi: 10.1152/jn.1991.65.2.330.
- Miocinovic, S., C. de Hemptinne, W. Chen, F. Isbaine, J. T. Willie, J. L. Ostrem, et P. A. Starr (2018), "Cortical potentials evoked by subthalamic stimulation demonstrate a short latency hyperdirect pathway in humans." *Journal of Neuroscience*, 38, 9129–9141, doi: 10.1523/jneurosci.1327-18.2018.
- Monakow, K. H. V., K. Akert, et H. Künzle (1978), "Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey." *Experimental Brain Research*, 33, 395–403, doi: 10.1007/BF00235561.
- Moreau, C. (2008), "Etude des troubles axiaux dans la maladie de Parkinson : festination oro-faciale et freezing de la marche : effet des fréquences de stimulation des noyaux subthalamiques sur les troubles de la marche." doi: <https://www.theses.fr/2008LIL2S014>.
- Mori, S. et P. B. Barker (1999), "Diffusion magnetic resonance imaging : Its principle and applications." *The Anatomical Record*, 257, 102–109, doi: PMID-10397783.
- Mori, S. et J. Zhang (2006), "Principles of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research." *Neuron*, 51, 527–539, doi: 10.1016/j.neuron.2006.08.012.
- Moro, E., C. Hamani, Y.-Y. Poon, T. Al-Khairallah, J. O. Dostrovsky, W. D. Hutchison, et A. M. Lozano (2010), "Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in parkinson's disease." *Brain*, 133, 215–224, doi: 10.1093/brain/awp261.
- Mueller, S. C., G. M. Jackson, R. Dhalla, S. Datsopoulos, et C. P. Hollis (2006), "Enhanced cognitive control in young people with tourette's syndrome." *Current Biology*, 16, 570–573, doi: 10.1016/j.cub.2006.01.064.
- Muzerengi, S. et C. E. Clarke (2015), "Initial drug treatment in Parkinson's disease." *BMJ (Online)*, 351, 1–5, doi: 10.1136/bmj.h4669.
- Nambu, A. (2004), "A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop." *Progress in Brain Research*, 143, 461–466, doi: 10.1016/S0079-6123(03)43043-4.
- Nambu, A. (2005), "A new approach to understand the pathophysiology of Parkinson's disease." *Journal of Neurology*, 252, 1–4, doi: 10.1007/s00415-005-4002-y.
- Nambu, A. (2011), "Somatotopic organization of the primate basal ganglia." *Frontiers in Neuroanatomy*, 5, 1–9, doi: 10.3389/fnana.2011.00026.
- Nambu, A., M. Takada, M. Inase, et H. Tokuno (1996), "Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus : evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area." *The Journal of Neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 16, 2671–2683, doi: 10.1523/jneurosci.16-08-02671.1996.
- Nambu, A., H. Tokuno, I. Hamada, H. Kita, M. Imanishi, T. Akazawa, Y. Ikeuchi, et N. Hasegawa (2000), "Excitatory conical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey." *Journal of Neurophysiology*, 84, 289–300, doi: 10.1152/jn.2000.84.1.289.
- Nambu, A., H. Tokuno, M. Inase, et M. Takada (1997), "Corticostriatal input zones from forelimb representations of the dorsal and ventral divisions of the premotor cortex in the macaque monkey : comparison with the input zones from the primary motor cortex and the supplementary motor area." *Neuroscience Letters*, 239, 13–16, doi: 10.1016/S0304-3940(97)00877-X.
- Nambu, A., H. Tokuno, et M. Takada (2002), "Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway." *Neuroscience Research*, 43, 111–117, doi: 10.1016/S0168-0102(02)00027-5.
- Nambu, T., T. Sakurai, K. Mizukami, Y. Hosoya, M. Yanagisawa, et K. Goto (1999), "Distribution of orexin neurons in the adult rat brain." *Brain Research*, 827, 243–260, doi: 10.1016/S0006-8993(99)01336-0.
- Nauta, W. J. H. (1956), "An experimental study of the fornix system in the rat." *The Journal of Comparative Neurology*, 104, 247–271, doi: 10.1002/cne.901040205.
- Neudorfer, C. et M. Maarouf (2018), "Neuroanatomical background and functional considerations for stereotactic interventions in the H fields of Forel." *Brain Structure and Function*, 223, 17–30, doi: 10.1007/s00429-017-1570-4.
- Nutt, J. G., B. R. Bloem, N. Giladi, M. Hallett, F. B. Horak, et A. Nieuwboer (2011), "Freezing of gait : moving forward on a mysterious clinical phenomenon." *The Lancet Neurology*, 10, 734–744, doi: 10.1016/S1474-4422(11)70143-0.
- Pajevic, S. et C. Pierpaoli (1999), "Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data : Application to white matter fiber tract mapping in the human brain." *Magnetic Resonance in Medicine*, 42, 526–540, doi: PMID-10467297.
- Palfi, S., J. M. Gurruchaga, G. Scott Ralph, H. Lepetit, S. Lavis, P. C. Buttery, C. Watts, J. Miskin, M. Kelleher, S. Deeley, H. Iwamuro, J. P. Lefaucheur, C. Thiriez, G. Fenelon, C. Lucas, P. Brugières, I. Gabriel, K. Abhay, X. Drouot, N. Tani, A. Kas, B. Ghaleh, P. Le Corvoisier, P. Dolphin, D. P. Breen, S. Mason, N. V. Guzman, N. D. Mazarakis, P. A. Radcliffe, R. Harrop, S. M. Kingsman, O. Rascol, S. Naylor, R. A. Barker, P. Hantraye, P. Remy, P. Cesaro, et K. A. Mitrophanous (2014), "Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease : A dose escalation, open-label, phase 1/2 trial." *The Lancet*, 383, 1138–1146, doi: 10.1016/S0140-6736(13)61939-X.
- Papez, J. W. (1937), "A proposed mechanism of emotion." *Archives of Neurology And Psychiatry*, 38, 725, doi: 10.1001/archneurpsyc.1937.02260220069003.
- Parent, A. (1990), "Extrinsic connections of the basal ganglia." *Trends in Neurosciences*, 13, 254–258, doi: 10.1016/0166-2236(90)90105-J.
- Parent, A., C. Bouchard, et Y. Smith (1984), "The striatopallidal and striatonigral projections : two distinct fiber systems in primate." *Brain Research*, 303, 385–390, doi: 10.1016/0006-8993(84)91224-1.
- Parent, A. et L.-N. Hazrati (1995), "Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop." *Brain Research Reviews*, 20, 91–127, doi: 10.1016/0165-0173(94)00007-C.
- Parent, A. et B. Lavoie (1993), "The heterogeneity of the mesostriatal dopaminergic system as revealed in normal and parkinsonian monkeys." *Advances in neurology*, 60, 25–33, doi: PMID-7678366.
- Parent, M. et A. Parent (2005), "Single-axon tracing and three-dimensional

- reconstruction of centre médian-parafascicular thalamic neurons in primates." *Journal of Comparative Neurology*, 481, 127–144, doi: 10.1002/cne.20348.
- Patton, J. H., M. S. Stanford, et E. S. Barratt (1995), "Factor structure of the barratt impulsiveness scale." *Journal of Clinical Psychology*, 51, 768–774, doi: PMID-8778124.
- Penfield, W. et E. Boldrey (1937), "Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation." *Brain*, 60, 389–443, doi: 10.1093/brain/60.4.389.
- Percheron, G. et M. Fillion (1991), "Parallel processing in the basal ganglia : up to a point." *Trends in Neurosciences*, 14, 55–56, doi: 10.1016/0166-2236(91)90020-U.
- Petersen, M. V., T. E. Lund, N. Sunde, J. Frandsen, F. Rosendal, N. Juul, et K. Østergaard (2016), "Probabilistic versus deterministic tractography for delineation of the cortico-subthalamic hyperdirect pathway in patients with Parkinson disease selected for deep brain stimulation." *Journal of Neurosurgery*, 1–12, doi: 10.3171/2016.4.JNS1624.
- Peterson, B. S., H. A. Choi, X. Hao, J. A. Amat, H. Zhu, R. Whiteman, J. Liu, D. Xu, et R. Bansal (2007), "Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with tourette syndrome." *Archives of General Psychiatry*, 64, 1281, doi: 10.1001/archpsyc.64.11.1281.
- Peterson, B. S., L. Staib, L. Scahill, H. Zhang, C. Anderson, J. F. Leckman, D. J. Cohen, J. C. Gore, J. Albert, et R. Webster (2001), "Regional brain and ventricular volumes in tourette syndrome." *Archives of General Psychiatry*, 58, 427, doi: 10.1001/archpsyc.58.5.427.
- Peterson, B. S., P. Thomas, M. J. Kane, L. Scahill, H. Zhang, R. Bronen, R. A. King, J. F. Leckman, et L. Staib (2003), "Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome." *Archives of General Psychiatry*, 60, 415, doi: 10.1001/archpsyc.60.4.415.
- Plantinga, B. R., A. Roebroeck, V. G. Kemper, K. Uludağ, M. Melse, J. Mai, M. L. Kuijf, A. Herrler, A. Jahanshahi, B. M. ter Haar Romeny, et Y. Temel (2016), "Ultra-High Field MRI Post Mortem Structural Connectivity of the Human Subthalamic Nucleus, Substantia Nigra, and Globus Pallidus." *Frontiers in Neuroanatomy*, 10, 1–10, doi: 10.3389/fnana.2016.00066.
- Pollak, P., A. L. Benabid, C. Gross, D. M. Gao, A. Laurent, A. Benazzouz, D. Hoffmann, M. Gentil, et J. Perret (1993), "Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease." *Revue neurologique*, 149, 175–6, doi: PMID-8235208.
- Pollak, P., A. L. Benabid, P. Limousin, A. Benazzouz, D. Hoffmann, J. F. Le Bas, et J. Perret (1996), "Subthalamic nucleus stimulation alleviates akinesia and rigidity in parkinsonian patients." *Advances in neurology*, 69, 591–4, doi: PMID-8615184.
- Poupon, C. (1999), "Détection des faisceaux de fibres de la substance blanche pour l'étude de la connectivité anatomique cérébrale." doi: <http://www.theses.fr/1999ENST0026>.
- Poupon, C. (2010), "Le processus de diffusion : un puissant outil pour sonder la structure du cerveau in vivo."
- Prudente, C. N., R. Stilla, C. M. Buetefisch, S. Singh, E. J. Hess, X. Hu, K. Sathian, et H. A. Jinnah (2015), "Neural Substrates for Head Movements in Humans : A Functional Magnetic Resonance Imaging Study." *Journal of Neuroscience*, 35, 9163–9172, doi: 10.1523/jneurosci.0851-15.2015.
- Raffelt, D., J. D. Tournier, S. Crozier, A. Connelly, et O. Salvado (2012a), "Reorientation of fiber orientation distributions using apodized point spread functions." *Magnetic Resonance in Medicine*, 67, 844–855, doi: 10.1002/mrm.23058.
- Raffelt, D., J. D. Tournier, J. Fripp, S. Crozier, A. Connelly, et O. Salvado (2011), "Symmetric diffeomorphic registration of fibre orientation distributions." *NeuroImage*, 56, 1171–1180, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.014.
- Raffelt, D., J. D. Tournier, S. Rose, G. R. Ridgway, R. Henderson, S. Crozier, O. Salvado, et A. Connelly (2012b), "Apparent Fibre Density : A novel measure for the analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images." *NeuroImage*, 59, 3976–3994, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.045.
- Raffelt, D. A., R. E. Smith, G. R. Ridgway, J. D. Tournier, D. N. Vaughan, S. Rose, R. Henderson, et A. Connelly (2015), "Connectivity-based fixel enhancement : Whole-brain statistical analysis of diffusion MRI measures in the presence of crossing fibres." *NeuroImage*, 117, 40–55, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.05.039.
- Raffelt, D. A., J. D. Tournier, R. E. Smith, D. N. Vaughan, G. Jackson, G. R. Ridgway, et A. Connelly (2017), "Investigating white matter fibre density and morphology using fixel-based analysis." *NeuroImage*, 144, 58–73, doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.09.029.
- Raz, A., V. Frechter-Mazar, A. Feingold, M. Abeles, E. Vaadia, et H. Bergman (2001), "Activity of pallidal and striatal tonically active neurons is correlated in mptp-treated monkeys but not in normal monkeys." *The Journal of Neuroscience*, 21, 1–5, doi: 10.1523/jneurosci.21-03-j0006.2001.
- Redgrave, P., T. J. Prescott, et K. Gurney (1999), "The basal ganglia : A vertebrate solution to the selection problem?" *Neuroscience*, 89, 1009–1023, doi: 10.1016/S0306-4522(98)00319-4.
- Reisert, M., I. Mader, C. Anastasopoulos, M. Weigel, S. Schnell, et V. Kiselev (2011), "Global fiber reconstruction becomes practical." *NeuroImage*, 54, 955–962, doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.016.
- Rodriguez-Oroz, M. C., M. Jahanshahi, P. Krack, I. Litvan, R. Macias, E. Bezard, et J. A. Obeso (2009), "Initial clinical manifestations of Parkinson's disease : features and pathophysiological mechanisms." *The Lancet Neurology*, 8, 1128–1139, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70293-5.
- Roine, T., B. Jeurissen, D. Perrone, J. Aelterman, W. Philips, J. Sijbers, et A. Leemans (2019), "Reproducibility and intercorrelation of graph theoretical measures in structural brain connectivity networks." *Medical Image Analysis*, 52, 56–67, doi: 10.1016/j.media.2018.10.009.
- Rolls, E. T. (1994), "Neurophysiology and cognitive functions of the striatum." *Revue Neurologique*, 150, 648–660.
- Romo, R., E. Scarnati, et W. Schultz (1992), "Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements - II. Movement-related activity in the anterior striatum." *Experimental Brain Research*, 91, 385–395, doi: 10.1007/BF00227835.
- Russmann, H., J. Ghika, J. G. Villemure, B. Robert, J. Bogousslavsky, P. R. Burkhard, et F. J. G. Vingerhoets (2004), "Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years." *Neurology*, 63, 1952–1954, doi: 10.1212/01.WNL.0000144198.26309.D8.
- Sano, K. (1962), "Sedative neurosurgery with special reference to the postero-medial hypothalamotomy." *Neurologia medico-chirurgica*, 4, 112–142, doi: 10.2176/nmc.4.224b.
- Sano, K. (1966), "Sedative Stereoecephalotomy : Fornicotomy, Upper Mesencephalic Reticulotomy and Postero-Medial Hypothalamotomy." *Progress in Brain Research*, 21, 350–372, doi: 10.1016/S0079-6123(08)64237-5.
- Sano, K., Y. Mayanagi, H. Sekino, M. Ogashiwa, et B. Ishijima (1970), "Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man." *Journal of Neurosurgery*, 33, 689–707, doi: 10.3171/jns.1970.33.6.0689.
- Schaafsma, J. D., N. Giladi, Y. Balash, A. L. Bartels, T. Gurevich, et J. M. Hausdorff (2003), "Gait dynamics in parkinson's disease : relationship to parkinsonian features, falls and response to levodopa." *Journal of the Neurological Sciences*, 212, 47–53, doi: 10.1016/S0022-510X(03)00104-7.
- Schlemm, E., B. Cheng, F. Fischer, C. Hilgetag, C. Gerloff, et G. Thomalla (2017), "Altered topology of structural brain networks in patients with Gilles de la Tourette syndrome." *Scientific Reports*, 7, 1–12, doi: 10.1038/s41598-017-10920-y.
- Schmidt, W. J. (1923), "Zur doppelbrechung des nervenmarks." *Z. Wiss. Mikroskopie*, 41, 29–38, doi: <https://www.biodiversitylibrary.org/item/25006>.
- Schmitt, O., M. Pakura, T. Aach, L. Hömke, M. Böhme, S. Bock, et S. Preuß (2004), "Analysis of Nerve Fibers and Their Distribution in Histologic Sections of the Human Brain." *Microscopy Research and Technique*, 63, 220–243, doi: 10.1002/jemt.20033.
- Schultz, W. (2000), "Multiple reward signals in the brain." *Nature Reviews Neuroscience*, 1, 199–207, doi: 10.1038/35044563.
- Schultz, W., P. Dayan, et P. R. Montague (1997), "A neural substrate of prediction and reward." *Science*, 275, 1593–1599, doi: 10.1126/science.275.5306.1593.
- Sébillé, S. B., A. S. Rolland, M. L. Welter, E. Bardinet, et M. D. Santin (2019), "Post-mortem high resolution diffusion mri for large specimen imaging at 11.7 with 3d segmented echo-planar imaging." *Journal of Neuroscience Methods*, 311, 222–234, doi: 10.1016/j.jneumeth.2018.10.010.
- Selemon, L. D. et P. S. Goldman-Rakic (1990), "Topographic intermingling of striatonigral and striatopallidal neurons in the rhesus monkey." *Journal of Comparative Neurology*, 297, 359–376, doi: 10.1002/cne.902970304.
- Shine, J. M., E. Matar, P. B. Ward, M. J. Frank, A. A. Moustafa, M. Pearson, S. L. Naismith, et S. J. G. Lewis (2013), "Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with functional decoupling between the cognitive control network and the basal ganglia." *Brain*, 136, 3671–3681, doi: 10.1093/brain/awt272.
- Shink, E., M. D. Bevan, J. P. Bolam, et Y. Smith (1996), "The subthalamic nucleus and the external pallidum : two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey." *Neuroscience*, 73, 335–357, doi: 10.1016/0306-4522(96)00022-X.
- Shu, S. Y. et G. M. Peterson (1988), "Anterograde and retrograde axonal transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L) from the globus pallidus to the striatum of the rat." *Journal of Neuroscience Methods*, 25, 175–180, doi: 10.1016/0165-0270(88)90156-2.
- Siegel, A. et H. N. Saprú (2010), *Essential Neuroscience*. Point (Lippincott Williams & Wilkins), Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, doi: ISBN139780781783835.
- Sigurðsson, H. P., S. E. Pópós, G. M. Jackson, A. Draper, P. S. Morgan, et S. R. Jackson (2018), "Alterations in the microstructure of white matter in children and adolescents with Tourette syndrome measured using tract-based spatial statistics and probabilistic tractography." *Cortex*, 104, 75–89, doi: 10.1016/j.cortex.2018.04.004.
- Šimić, Goran et Patrick R. Hof (2015), "In search of the definitive Brodmann's map of cortical areas in human." *Journal of Comparative Neurology*, 523, 5–14, doi: 10.1002/cne.23636.
- Sinke, M. R. T., W. M. Otte, D. Christiaens, O. Schmitt, A. Leemans, A. van der Toorn, R. A. Sarabdjisingh, M. Joëls, et R. M. Dijkhuizen (2018), "Diffusion MRI-based cortical connectome reconstruction : dependency on tractography procedures and neuroanatomical characteristics." *Brain Structure and Function*, 223, 2269–2285, doi: 10.1007/

- s00429-018-1628-y.
- Smith, R., D. Raffelt, J. D. Tournier, et A. Connelly (2020), "Quantitative streamlines tractography : methods and inter-subject normalisation." *OSF Preprints*, doi: 10.31219/osf.io/c67kn.
- Smith, R. E., J. D. Tournier, F. Calamante, et A. Connelly (2013), "SIFT : Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms." *NeuroImage*, 67, 298–312, doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.049.
- Smith, R. E., J. D. Tournier, F. Calamante, et A. Connelly (2015a), "SIFT2 : Enabling dense quantitative assessment of brain white matter connectivity using streamlines tractography." *NeuroImage*, 119, 338–351, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.06.092.
- Smith, R. E., J. D. Tournier, F. Calamante, et A. Connelly (2015b), "The effects of SIFT on the reproducibility and biological accuracy of the structural connectome." *NeuroImage*, 104, 253–265, doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.10.004.
- Smith, Robert E., Fernando Calamante, et Alan Connelly (2019), "Mapping connectomes with diffusion MRI : Deterministic or probabilistic tractography?" *Magnetic Resonance in Medicine*, 787–790, doi: 10.1002/mrm.27916.
- Smith, S. M., M. Jenkinson, M. W. Woolrich, C. F. Beckmann, T. E. J. Behrens, H. Johansen-Berg, P. R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D. E. Flitney, R. K. Niazy, J. Saunders, Y. Zhang, N. De Stefano, J. M. Brady, et P. M. Matthews (2004), "Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL." *NeuroImage*, 23, 208–219, doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051.
- Smith, S. M., H. Johansen-Berg, M. Jenkinson, D. Rueckert, T. E. Nichols, J. C. Klein, M. D. Robson, D. K. Jones, et T. E. J. Behrens (2007), "Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics." *Nature Protocols*, 2, 499–503, doi: 10.1002/app.27819.
- Smith, Y. et A. Parent (1986), "Differential connections of caudate nucleus and putamen in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*)." *Neuroscience*, 18, 347–371, doi: 10.1016/0306-4522(86)90159-4.
- Smulders, K., R. A. Esselink, B. J. De Swart, A. C. Geurts, B. R. Bloem, et V. Weerddesteyn (2014), "Postural inflexibility in PD : Does it affect compensatory stepping?" *Gait and Posture*, 39, 700–706, doi: 10.1016/j.gaitpost.2013.10.003.
- Song, D. D. et S. N. Haber (2000), "Striatal responses to partial dopaminergic lesion : Evidence for compensatory sprouting." *Journal of Neuroscience*, 20, 5102–5114, doi: 10.1523/jneurosci.20-13-05102.2000.
- Sotiropoulos, S. N., S. Jbabdi, J. Xu, J. L. Andersson, S. Moeller, E. J. Auerbach, M. F. Glasser, M. Hernandez, G. Sapiro, M. Jenkinson, D. A. Feinberg, E. Yacoub, C. Lenglet, D. C. Van Essen, K. Ugurbil, et T. E. J. Behrens (2013), "Advances in diffusion MRI acquisition and processing in the Human Connectome Project." *NeuroImage*, 80, 125–143, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.057.
- Sparks, D. L., L. F. Lue, T. A. Martin, et J. Rogers (2000), "Neural tract tracing using Di-I : A review and a new method to make fast Di-I faster in human brain." *Journal of Neuroscience Methods*, 103, 3–10, doi: 10.1016/S0165-0270(00)00291-0.
- Spooren, W. P., E. Lynd-Balta, S. Mitchell, et S. N. Haber (1996), "Ventral pallidostriatal pathway in the monkey : evidence for modulation of basal ganglia circuits." *The Journal of comparative neurology*, 370, 295–312, doi: PMID-8799857.
- Staines, W. A., S. Atmadja, et H. C. Fibiger (1981), "Demonstration of a pallidostriatal pathway by retrograde transport of HRP-labeled lectin." *Brain Research*, 206, 446–450, doi: 10.1016/0006-8993(81)90545-X.
- Stanton, G. B., M. E. Goldberg, et C. J. Bruce (1988), "Frontal eye field efferents in the macaque monkey : II. Topography of terminal fields in midbrain and pons." *Journal of Comparative Neurology*, 271, 493–506, doi: 10.1002/cne.902710403.
- Stejskal, E. O. et J. E. Tanner (1965), "Spin diffusion measurements : Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient." *The Journal of Chemical Physics*, 42, 288–292, doi: 10.1063/1.1695690.
- Stolze, H., G. Petersen, J. Raethjen, R. Wenzelburger, et G. Deuschl (2001), "The gait disorder of advanced essential tremor." *Brain*, 124, 2278–2286, doi: 10.1093/brain/124.11.2278.
- Storey, J. D. (2002), "A direct approach to false discovery rates." *Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Statistical Methodology)*, 64, 479–498, doi: 10.1111/1467-9868.00346.
- Swadlow, H. A. et S. G. Waxman (2012), "Axonal conduction delays." *Scholarpedia*, 7, 1451, doi: 10.4249/scholarpedia.1451.
- Swann, A. C., M. Lijffijt, S. D. Lane, J. L. Steinberg, et F. G. Moeller (2009), "Increased trait impulsivity bipolar disorder." *Bipolar Disorders*, 11, 280–288, doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00678.x.
- Takada, M., H. Tokuno, I. Hamada, M. Inase, Y. Ito, M. Imanishi, N. Hasegawa, T. Akazawa, N. Hatanaka, et A. Nambu (2001), "Organization of inputs from cingulate motor areas to basal ganglia in macaque monkey." *European Journal of Neuroscience*, 14, 1633–1650, doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01789.x.
- Takada, M., H. Tokuno, A. Nambu, et M. Inase (1998), "Cortico-striatal input zones from the supplementary motor area overlap those from the contra- rather than ipsilateral primary motor cortex." *Brain Research*, 791, 335–340, doi: 10.1016/S0006-8993(98)00198-X.
- Temiz, G., S. B. Sébille, C. Francois, E. Bardin, et C. Karachi (2020), "The anatomofunctional organization of the hyperdirect cortical pathway to the subthalamic area using in vivo structural connectivity imaging in humans." *Brain Structure and Function*, 225, 551–565, doi: 10.1007/s00429-019-02012-6.
- Thomas, M., J. Jankovic, M. Suteerawattananon, S. Wankadia, K. S. Caroline, K. D. Vuong, et E. Protas (2004), "Clinical gait and balance scale (gabs) : Validation and utilization." *Journal of the Neurological Sciences*, 217, 89–99, doi: 10.1016/j.jns.2003.09.005.
- Thomas, M. J., C. Beurrier, A. Bonci, et R. C. Malenka (2001), "Long-term depression in the nucleus accumbens : A neural correlate of behavioral sensitization to cocaine." *Nature Neuroscience*, 4, 1217–1223, doi: 10.1038/nn757.
- Tinaz, S., P. Malone, M. Hallett, et S. G. Horowitz (2015), "Role of the right dorsal anterior insula in the urge to tic in tourette syndrome." *Movement Disorders*, 30, 1190–1197, doi: 10.1002/mds.26230.
- Torres, C. V., G. Blasco, M. Navas García, E. Ezquiaga, J. Pastor, L. Vega-Zelaya, P. Pulido Rivas, S. Pérez Rodrigo, et R. Manzanera (2021), "Deep brain stimulation for aggressiveness : long-term follow-up and tractography study of the stimulated brain areas." *Journal of Neurosurgery*, 134, 366–375, doi: 10.3171/2019.11.JNS192608.
- Tournier, J. D. (2019), "Diffusion MRI in the brain – Theory and concepts." *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 112–113, 1–16, doi: 10.1016/j.pnmrs.2019.03.001.
- Tournier, J. D., F. Calamante, et A. Connelly (2007), "Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI : Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution." *NeuroImage*, 35, 1459–1472, doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.016.
- Tournier, J. D., F. Calamante, et A. Connelly (2010), "Improved probabilistic streamlines tractography by 2nd order integration over fibre orientation distributions." In *Proceedings of the 18th Annual Meeting of ISMRM*, volume 88, 2010, doi: https://cds.ismrm.org/protected/10MPProceedings/PDFfiles/1670\_4298.pdf.
- Tournier, J. D., F. Calamante, et A. Connelly (2012), "MRtrix : Diffusion tractography in crossing fiber regions." *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 22, 53–66, doi: 10.1002/ima.22005.
- Tournier, J. D., F. Calamante, et A. Connelly (2013), "Determination of the appropriate b value and number of gradient directions for high-angular-resolution diffusion-weighted imaging." *NMR in Biomedicine*, 26, 1775–1786, doi: 10.1002/nbm.3017.
- Tournier, J. D., F. Calamante, D. G. Gadian, et A. Connelly (2004), "Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution." *NeuroImage*, 23, 1176–1185, doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.037.
- Tournier, J. D., S. Mori, et A. Leemans (2011), "Diffusion tensor imaging and beyond." *Magnetic Resonance in Medicine*, 65, 1532–1556, doi: 10.1002/mrm.22924.
- Tournier, J. D., R. Smith, D. Raffelt, R. Tabbara, T. Dhollander, M. Pietsch, D. Christiaens, B. Jeurissen, C.-H. Yeh, et A. Connelly (2019), "MRtrix3 : A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation." *NeuroImage*, 202, 116137, doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116137.
- Tröster, A. I. (2011), "A Précis of recent advances in the neuropsychology of mild cognitive impairment(s) in Parkinson's disease and a proposal of preliminary research criteria." *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 393–406, doi: 10.1017/S15355617711000257.
- Tuch, D. S., T. G. Reese, M. R. Wiegell, N. Makris, J. W. Belliveau, et J. Van Welden (2002), "High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity." *Magnetic Resonance in Medicine*, 48, 577–582, doi: 10.1002/mrm.10268.
- Tustison, N. J., B. B. Avants, P. A. Cook, Y. Zheng, A. Egan, P. A. Yushkevich, et J. C. Gee (2010), "N4ITK : Improved N3 Bias Correction." *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29, 1310–1320, doi: 10.1109/TMI.2010.2046908.
- Van Essen, D. C., S. M. Smith, D. M. Barch, T. E. J. Behrens, E. Yacoub, et K. Ugurbil (2013), "The WU-Minn Human Connectome Project : An overview." *NeuroImage*, 80, 62–79, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.041.
- Veraart, J., E. Fieremans, et D. S. Novikov (2016a), "Diffusion MRI noise mapping using random matrix theory." *Magnetic Resonance in Medicine*, 76, 1582–1593, doi: 10.1002/mrm.26059.
- Veraart, J., D. S. Novikov, D. Christiaens, B. Ades-aron, J. Sijbers, et E. Fieremans (2016b), "Denosing of diffusion MRI using random matrix theory." *NeuroImage*, 142, 394–406, doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.08.016.
- Vitek, J. L. (2002), "Pathophysiology of dystonia : A neuronal model." *Movement Disorders*, 17, 8–12, doi: 10.1002/mds.10142.
- Vogt, O. et C. Vogt (1902), "Neurobiologische Arbeiten." doi: OCLC844584083.
- Vogt, O. et C. Vogt (1919), "Allgemeine Ergebnisse unserer Hirnforschung." *J. Psychol. Neurol.*, 277–462, doi: OCLC657001614.

- Walton, C. C., J. M. Shine, J. M. Hall, C. O'Callaghan, L. Mowszowski, M. Gilat, J. Y. Szeto, S. L. Naismith, et S. J. G. Lewis (2015), "The major impact of freezing of gait on quality of life in Parkinson's disease." *Journal of Neurology*, 262, 108–115, doi: 10.1007/s00415-014-7524-3.
- Watanabe, M. (1996), "Reward expectancy in primate prefrontal neurons." *Nature*, 382, 629–632, doi: 10.1038/382629a0.
- Welter, M. L., J. L. Houeto, S. Tezenas Du Montcel, V. Mesnage, A. M. Bonnet, B. Pillon, I. Arnulf, B. Pidoux, D. Dormont, P. Cornu, et Y. Agid (2002), "Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease." *Brain*, 125, 575–583, doi: 10.1093/brain/awf050.
- Welter, M. L., L. Mallet, J. L. Houeto, C. Karachi, V. Czernecki, P. Cornu, S. Navarro, B. Pidoux, D. Dormont, E. Bardinet, J. Yelnik, P. Damier, et Y. Agid (2008), "Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome." *Archives of Neurology*, 65, 952–957, doi: 10.1001/archneur.65.7.952.
- Welter, M. L., M. Schüpbach, V. Czernecki, C. Karachi, S. Fernandez-Vidal, J. L. Golmard, G. Serra, S. Navarro, A. Welaratne, A. Hartmann, V. Mesnage, F. Pineau, P. Cornu, B. Pidoux, Y. Worbe, P. Zikos, D. Grabli, D. Galanaud, A. M. Bonnet, H. Belaid, D. Dormont, M. Vidailhet, L. Mallet, J. L. Houeto, E. Bardinet, J. Yelnik, et Y. Agid (2014), "Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease." *Neurology*, 82, 1352–1361, doi: 10.1212/WNL.0000000000000315.
- Wen, H., Y. Liu, I. Rekić, S. Wang, J. Zhang, Y. Zhang, Y. Peng, et H. He (2017), "Disrupted topological organization of structural networks revealed by probabilistic diffusion tractography in Tourette syndrome children." *Human Brain Mapping*, 38, 3988–4008, doi: 10.1002/hbm.23643.
- Whittall, K. P., A. L. MacKay, D. A. Graeb, R. A. Nugent, D. K. B. Li, et D. W. Paty (1997), "In vivo measurement of T2 distributions and water contents in normal human brain." *Magnetic Resonance in Medicine*, 37, 34–43, doi: 10.1002/mrm.1910370107.
- Woermann, F. G., L. T. van Elst, M. J. Koepp, S. L. Free, P. J. Thompson, M. R. Trimble, et J. S. Duncan (2000), "Reduction of frontal neocortical grey matter associated with affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy : an objective voxel by voxel analysis of automatically segmented mri." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 68, 162–169, doi: 10.1136/jnnp.68.2.162.
- Wood, B. H., J. A. Biclough, A. Bowron, et Richard W. Walker (2002), "Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease : A prospective multidisciplinary study." *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 72, 721–725, doi: 10.1136/jnnp.72.6.721.
- Worbe, Y., L. Mallet, J.-L. Golmard, C. Béhar, F. Durif, I. Jalenques, P. Damier, P. Derkinderen, P. Pollak, M. Anheim, E. Broussolle, J. Xie, V. Mesnage, K. Mondon, F. Viallet, P. Jedynak, M. B. Djebara, M. Schüpbach, A. Pelissolo, M. Vidailhet, Y. Agid, J.-L. Houeto, et A. Hartmann (2010), "Repetitive behaviours in patients with Gilles de la Tourette syndrome : Tics, compulsions, or both?" *PLoS ONE*, 5, e12959, doi: 10.1371/journal.pone.0012959.
- Worbe, Y., L. Marrakchi-Kacem, S. Lecomte, R. Valabregue, F. Poupon, P. Guevara, A. Tucholka, J. F. Mangin, M. Vidailhet, S. Lehericy, A. Hartmann, et C. Poupon (2015), "Altered structural connectivity of corticostriato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome." *Brain*, 138, 472–482, doi: 10.1093/brain/awu311.
- Wright, S. J., V. E. Centonze, S. A. Stricker, P. J. DeVries, S. W. Paddock, et G. Schatten (1993), "Introduction to Confocal Microscopy and Three-Dimensional Reconstruction." *Methods in Cell Biology*, 38, 1–45, doi: 10.1016/S0091-679X(08)60998-X.
- Xia, X., L. Fan, C. Cheng, S. B. Eickhoff, J. Chen, H. Li, et T. Jiang (2017), "Multimodal connectivity-based parcellation reveals a shell-core dichotomy of the human nucleus accumbens." *Human Brain Mapping*, 38, 3878–3898, doi: 10.1002/hbm.23636.
- Yeh, F.-C., S. Panesar, D. Fernandes, A. Meola, M. Yoshino, J. C. Fernandez-Miranda, J. M. Vettel, et T. Verstynen (2018), "Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology." *NeuroImage*, 178, 57–68, doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.05.027.
- Yelnik, J., E. Bardinet, D. Dormont, G. Malandain, S. Ourselin, D. Tandé, C. Karachi, N. Ayache, P. Cornu, et Y. Agid (2007), "A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data." *NeuroImage*, 34, 618–638, doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.026.
- Yelnik, J., G. Percheron, et C. François (1984), "A Golgi analysis of the primate globus pallidus. II. Quantitative morphology and spatial orientation of dendritic arborizations." *Journal of Comparative Neurology*, 227, 200–213, doi: 10.1002/cne.902270206.
- Zilles, K. et K. Amunts (2010), "Centenary of Brodmann's map conception and fate." *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 139–145, doi: 10.1038/nrn2776.