Caractérisation anatomique de la région subthalamique : étude histologique post mortem chez le primate des cibles utilisées en psychochirurgie

Marie Des Neiges Santin-Baloğlu

▶ **To cite this version:**

Marie Des Neiges Santin-Baloğlu. Caractérisation anatomique de la région subthalamique : étude histologique post mortem chez le primate des cibles utilisées en psychochirurgie. Neurosciences [q-bio.NC]. Sorbonne Université, 2023. Français. NNT : 2023SORUS715 . tel-04573910

HAL Id: tel-04573910
https://theses.hal.science/tel-04573910

Submitted on 13 May 2024

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 Paris / Neurochirurgie expérimentale

Caractérisation anatomique de la région subthalamique : étude histologique post mortem chez le primate des cibles utilisées en psychochirurgie

---

Par Marie des Neiges SANTIN

Thèse de doctorat en Neurosciences

Dirigée par le Pr Carine KARACHI

Présentée et soutenue publiquement le 15 décembre 2023

Devant un jury composé de :

Pr Dominique GUEHL	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier	Rapporteur Président du jury
Pr Olivier GUILLIN	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier	Rapporteur
Pr Denys FONTAINE	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier	Examinateur
Dr Véronique SGAMBATO	Directrice de recherche	Examinatrice
Dr FABRE Véronique	Directrice de recherche	Examinatrice
Pr Carine KARACHI	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier	Directrice de thèse

Except where otherwise noted, this work is licensed under
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

On ne voit bien qu'avec le cœur. L'essentiel est invisible pour les yeux.

Antoine de Saint Exupéry, Le Petit Prince (1943)

Remerciements

Au Pr Carine KARACHI,

Tout d'abord, un immense merci à toi, Carine, pour m'avoir formée à la stimulation cérébrale profonde et m'avoir confortée dans mon attrait pour la recherche. Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse dans un domaine qui me passionne – la psychochirurgie. Lister tout ce que tu m'as appris est impossible. Et au-delà de la neurochirurgie et des sciences, j'ai découvert une personnalité riche, passionnée par l'art, la lecture et la nature… J'ai particulièrement aimé ces moments où je venais discuter dans ton bureau le matin, quand l'hôpital est encore calme comme une grosse bête endormie, et où nous avons parlé de ma thèse, bien sûr, mais aussi de plein d'autres choses… Je suis fière de dire que je suis ton élève et j'espère que tu seras fière un jour de dire que c'est toi qui m'as formée…

A Chantal François,

Un immense merci pour m'avoir encadrée et m'avoir communiqué, toi aussi, ta passion pour la recherche. J'ai énormément appris à tes côtés. Merci pour ton amitié, ta patience, ton soutien dans les moments difficiles et nos discussions animées autour du microscope !

Aux membres du jury,

Merci d'avoir accepté de consacrer une partie de votre temps si précieux pour juger ce travail.

Merci au Pr Denys Fontaine et au Dr Véronique Sgambato pour m'avoir accompagnée tout au long de ma thèse en acceptant de constituer le comité de suivi de ce travail.

Merci aux Pr Olivier Guillin et Dominique Guehl d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail.

Au Dr Véronique Fabre.

Au Pr François Proust, mon patron,

Je vous remercie pour avoir été mon maître dans l'apprentissage difficile de la Neurochirurgie, pour toute l'énergie que vous avez mis dans ma formation et, bien sûr, pour les répliques savoureuses de « Un taxi pour Tobrouk » quand je fais le planning d'une SCP : « deux intellectuels assis vont moins loin qu'une brute qui marche ». Je veux vous témoigner ici toute ma reconnaissance et mon respect filial.

A vous tous du service de Neurochirurgie de Strasbourg, chefs, collègues ou amis (un peu tout à la fois !),

A Hélène, Irène, Julien, Andres, Dominique et Salvatore. J'ai longtemps été la petite dernière dans le service, merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour toutes les « premières fois » au bloc opératoire et pour l'atmosphère familiale de chaque jour. Même si le temps passe, je veux rester « la petite » !

A Charles-Henry, Guillaume et Victor. En tant que « vieille interne » puis jeune chef, j'ai tâché de vous encadrer au mieux. A tous nos fous-rires et nos discussion artistiques ou scientifiques après la visite !

Merci également à toi, Jimmy, pour ton amitié et pour ton soutien pour cette thèse et nos projets communs autour de la SCP !

Aux IBODE, infirmiers, infirmières et secrétaires du service de Neurochirurgie, en chacune se tient une maman ou un(e) ami(e)… Merci pour tout !

A l'équipe de « Neurochirurgie expérimentale » de l'ICM, Brian, Marie-Laure, Nathalie, Jérôme, David, Gizem, Claire, Déborah, Saoussen, Farah, Yannick, Dijana, Matthieu, et Nicolas, pour tous les beaux moments partagés ensemble.

A l'équipe de la plateforme d'histologie de l'ICM, en particulier Annick, pour ses conseils précieux et sa disponibilité.

A Camille,
Merci pour ton soutien infaillible, ta prévenance et ta disponibilité. Merci de croire en tous mes projets, même les plus fous ! Au travail accompli et à toutes nos futures collaborations !

A mes parents que j'aime,
Vous êtes un modèle pour moi. Je ne vous remercierai jamais assez pour l'éducation que vous m'avez donnée, pour m'avoir élevée dans la noblesse du cœur, l'honneur et le goût du beau. Vous avez toujours su croire en moi et m'avez apporté votre soutien et vos encouragements tout au long de mes études. C'est à vous que je dois d'avoir choisi et poursuivi jusqu'au bout ma vocation de Médecin. Trouvez dans ce travail l'expression de toute ma reconnaissance et de tout mon amour.

A mes sœurs chéries,
A vous avec qui j'ai partagé une enfance heureuse, à notre complicité, nos délires, nos débats philosophiques, nos répliques de films favorites…
A JM, pour la petite sœur que tu fus à mes côtés, pour Shakespeare, Camus et St Exupéry que nous aimons tant…
A ma Zizou, pour notre amour commun de la musique baroque, pour les Misérables que nous chantions en chœur dans notre petit appartement d'étudiantes et pour « Magical Me », bien sûr !
A ma Reinou, pour la poésie arabe andalouse, pour Saint Jacques de Compostelle (pense à moi sur le Camino !), pour tes répliques toujours géniales et surtout, pour le chow chow power !
A mon Mimi, pour être une filleule exemplaire (il faut bien le dire !), pour avoir toujours été à mes côtés dans les moments difficiles, pour Saint Jacques de Compostelle aussi, pour notre amour commun du rugby, des musées et surtout, de Tolkien !

A mes beaux-frères,
Qui êtes venus agrandir la famille ! Pour avoir su vous intégrer à la bande des filles, pour toutes les circonstances cocasses qui nous ont bien fait rire, pour votre bonne humeur, votre gaieté et pour être un époux ou un frère pour chacune !

A ma belle-famille.

A Seyyid, mon époux,

J'ai reconnu ta valeur et ton grand courage ; tu es à mes côtés à l'hôpital et sur le chemin de la vie…

Tu es tout pour moi…

How do I love thee? Let me count the ways.
I love thee to the depth and breadth and height
My soul can reach, when feeling out of sight
For the ends of Being and ideal Grace.
I love thee to the level of every day's
Most quiet need, by sun and candle light.
I love thee freely, as men strive for Right.
I love thee purely, as they turn from Praise.
I love thee with the passion put to use
In my old griefs, and with my childhood's faith.
I love thee with a love I seemed to lose
With my lost saints – I love thee with the breath,
Smiles, tears, of all my life! – and, if God choose,
I shall but love thee better after death.

Elizabeth Barrett Browning,
Sonnets from the Portuguese (1850)

A "antithèse", notre fille,

Sans qui cette thèse ne serait pas ce qu'elle est… Mener de front l'écriture du manuscrit et ton arrivée fut, à n'en pas douter, une expérience riche mais épuisante !

Résumé

L'utilisation de la stimulation cérébrale profonde pour traiter les troubles psychiatriques sévères et résistants suscite un intérêt grandissant. Cependant, les résultats obtenus chez les patients restent hétérogènes, avec des succès et des échecs non expliqués. Une des causes potentielles pour expliquer cette variabilité tient sûrement à la méconnaissance de l'anatomie et de la morphologie précise des cibles neurochirurgicales. C'est particulièrement le cas pour la région médiale subthalamique, petite région centimétrique qui contient trois cibles utilisées en psychochirurgie : le noyau subthalamique antéro-médial pour traiter le trouble obsessionnel compulsif, le medial forebrain bundle pour traiter la dépression et le trouble obsessionnel compulsif, et le triangle de Sano anciennement lésé pour traiter l'agressivité pathologique. L'objectif de ce travail était d'identifier précisément ces trois cibles au sein de la région médiale subthalamique et de fournir une caractérisation précise de leur organisation morphologique, incluant corps cellulaires et fibres, chez le primate. Deux cerveaux humains et deux cerveaux de macaques ont été coupés en blocs contenant la région médiale subthalamique. Les blocs ont été coupés en séries de coupes coronales de 50 µm d'épaisseur. Différentes techniques de marquages immunohistochimiques et d'hybridation *in situ* ont ensuite été réalisées. Les populations neuronales, les terminaisons axonales et les faisceaux de fibres de la région médiale subthalamique du primate ont été identifiées au sein de chacune des trois cibles chirurgicales. Le noyau subthalamique antéro-médial se caractérise par une innervation dopaminergique et sérotoninergique dense avec la présence d'un gradient croissant latéro-médial. Le medial forebrain bundle est composé de fibres dopaminergiques et sérotoninergiques organisées en faisceaux ainsi que des fibres corticales. Le triangle de Sano contient de nombreux neurones porteurs de récepteurs des œstrogènes α, suggérant qu'il fait partie du système limbique. Le marquage est intense mais non spécifique de cette structure au sein de la région médiale subthalamique. Il contient aussi des projections orexinergiques, montrant une connexion directe en provenance de l'hypothalamus. Nous avons ensuite montré l'anatomie cellulaire du triangle de Sano est différente de celle de l'hypothalamus postérieur, confirmant qu'il s'agit de deux entités différentes. Nous avons formulé l'hypothèse que l'effet anti-agressivité de la chirurgie du triangle de Sano pourrait s'expliquer par la modulation de projections sérotoninergiques, glutamatergiques et orexinergiques. Cette hypothèse a été renforcée par l'analyse morphologique de données obtenues chez un patient schizophrène violent opéré par lésions stéréotaxiques. Ces résultats fournissent de nouvelles informations sur l'organisation morphologique et cellulaire de la région médiale subthalamique que l'on peut identifier comme une interface entre le système des ganglions de la base et le système limbique. Ces données nous ont encouragé à proposer un protocole de recherche clinique rigoureux visant à évaluer l'efficacité de la stimulation cérébrale du triangle de Sano dans l'agressivité pathologique, cette structure étant probablement un relai essentiel au sein du circuit de l'agressivité.

Abstract

The use of deep brain stimulation for treating severe and treatment-resistant psychiatric disorders is gaining growing interest. However, the results obtained in patients remain heterogeneous, with unexplained successes and failures. One potential cause for this variability is likely the lack of precise knowledge about the anatomy and morphology of neurosurgical targets. This is particularly true for the medial subthalamic region, a small centimetric region that contains three targets used in psychosurgery: the antero-medial subthalamic nucleus for obsessive-compulsive disorder, the medial forebrain bundle for depression and obsessive-compulsive disorder, and the Sano triangle, formerly employed in lesioning techniques, for the treatment of pathological aggressiveness. The objective of this work was to precisely identify these three targets within the medial subthalamic region and provide an accurate characterization of their morphological organization, including cell bodies and fibers, in primates. Two human brains and two macaque brains were sectioned into blocks containing the medial subthalamic region. These blocks were cut into serial coronal slices of 50 μm thick. Various techniques of immunohistochemical staining and *in situ* hybridization were subsequently performed. The neuronal populations, axonal terminations, and fiber bundles of the medial subthalamic region in primates were identified within each of the three surgical targets. The antero-medial subthalamic nucleus is characterized by dense dopaminergic and serotonergic innervation with increasing lateral-to-medial gradient of this innervation. The medial forebrain bundle consists of organized bundles of dopaminergic and serotonergic fibers, as well as cortical fibers. The Sano triangle contains numerous neurons carrying α-estrogen receptors, suggesting its involvement in the limbic system. This labelling is strong but not specific to this structure within the medial subthalamic region. It also contains orexinergic projections, demonstrating a direct connection from the hypothalamus. We then established that the cellular anatomy of the Sano triangle is different from that of the posterior hypothalamus, confirming that they are two distinct entities. We hypothesized that the anti-aggressive effect of the Sano triangle surgery could be explained by the modulation of serotonergic, glutamatergic, and orexinergic projections. This hypothesis was further strengthened by the morphological analysis of data obtained from a violent schizophrenic patient who underwent stereotactic lesional surgery. These results provide new information on the morphological and cellular organization of the medial subthalamic region, which can be identified as an interface between the basal ganglia system and the limbic system. These data encouraged us to propose a rigorous clinical research protocol aimed at evaluating the effectiveness of cerebral stimulation of the Sano triangle in pathological aggressiveness, as this structure is likely an essential relay within the aggression circuit.

Liste des publications

Publications originales

Santin MdN, Tempier N, Belaid H, Zenoni M, Dumas S, Wallén-Mackenzie A, Bardinet E, Destrieux C, François C, Karachi C. *Anatomical characterization of three different targets for psychosurgery in the subthalamic area: from basal ganglia to the limbic system.* **Brain Struct Funct**. 2023 Nov;228(8):1977-1992

Temiz G, **Santin MdN**, Olivier C, Collomb-Clerc A, Fernandez-Vidal S, Hainque E, Bardinet E, Lau L, François C, Carine C, Welter ML. *Freezing of gait depends on cortico-subthalamic network recruitment following STN-DBS in PD patients.* **Parkinsonism Relat Disord**. 2022 Oct 8; 104:49-57.

Communications en congrès internationaux

2023. Société Française de Neurochirurgie (SFNC). Lille.
La région subthalamique, une interface entre ganglions de la base et système limbique.

2022. 10ème rencontre inter-régionale sur l'électro-convulsivothérapie (ECT) et autres stimulations cérébrales. Rouen.
Conférence invitée.
La Neurochirurgie peut-elle être traiter l'agressivité pathologique ?

2021. Société Française de Neurochirurgie (SFNC). Nice.
Anatomie cellulaire du triangle de Sano et hypothèses thérapeutiques en psychochirurgie.

2021. European Society for Stereotactic & Functional Neurosurgery (ESSFN). Marseille.
Could the individual cortico-subthalamic tractography improve surgical targeting in Parkinson's patients receiving deep brain stimulation?

2021. European Society for Stereotactic & Functional Neurosurgery (ESSFN). Marseille.
Cellular anatomy of the Sano triangle and therapeutic hypothesis for psychosurgery.

Abréviations

5-HT : 5-Hydroxytryptamine (Sérotonine).
ACC : cortex cingulaire antérieur (Anterior Cingulate Cortex).
AChE : Acétylcholinestérase.
ALIC : bras antérieur de la capsule interne (Anterior Limb of the Internal Capsule).
ARN : acide ribonucléotidique.
ARNm : ARN messager.
BA : aire de Brodmann (Brodmann Area).
BNST : noyau du lit de la stria terminalis (Bed Nucleus of the Stria Terminalis).
CA : Commissure Antérieure.
CAC : circuit de l'agressivité (Core Aggression Circuit).
CA-CP ou **ligne CA-CP** ou **ligne intercomissurale** : les commissures antérieure (CA) et postérieure (CP) permettent de construire un repère d'axes à partir de cette ligne intercommissurale CA-CP, le premier axe étant la ligne CA-CP elle-même et les deux autres étant perpendiculaires à cette ligne, passant par CA pour l'un et par CP pour l'autre.
ChAT : Choline Acétyltransférase (Choline Acetyl Transferase).
CP : Commissure Postérieure.
CSTC : Cortico-Striato-Thalamo-Cortical.
DLF : faisceau longitudinal dorsal (DorsoLateral Fascicle).
dACC : cortex cingulaire dorsal (dorsal Anterior Cingulate Cortex).
DLF : faisceau longitudinal dorsal (Dorsal Longitudinal Fasciculus)
dPFC : cortex préfrontal dorsal (dorsal PreFrontal Cortex).
dlPFC : cortex préfrontal dorso-latéral (dorso-lateral PreFrontal Cortex).
DTI : imagerie en tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging).
^{18}FDG : 18F-Fluorodeoxyglucose.
FOG : freezing of gait (ou enrayage cinétique).
FOV : Filed Of View.
GABA : acide γ-aminobutyrique (Gamma AminoButyric Acid).
GAD65/67 : Glutamate Decarboxylase 65/67.
GPe : Globus Pallidus externe (external Globus Pallidus).
GPi : Globus Pallidus interne (internal Globus Pallidus).
HAA : aire d'agressivité hypothalamique (Hypothalamic Attact Area).
HIS : Hybridation in Situ.
imMFB : branche inféro-médiale du MFB telle que décrit par (Coenen et al., 2011) (infero-medial MFB).
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.
IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle.
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
LHA : hypothalamus latéral (Lateral Hypothalamic Area).
MCH : hormone de concentration de la mélanine (Melanin-Concentrating Hormone).
MCP : point mi-commissural ou milieu de la ligne CA-CP (Mild Commissural Point).
MFB : faisceau médian du cerveau antérieur (Medial Forebrain Bundle).
mPFC : cortex préfrontal médial (medial PreFrontal Cortex).
MTT : faisceau mamillothalamique (MammilloThalamic Tract).

NAc : noyau Accumbens (Nucleus Accumbens).
NST : Noyau SubThalamique.
OFC : cortex orbito-frontal (Orbito-Frontal Cortex).
OxA : Orexine A (Orexin A).
PAG : substance grise périaqueducale (PeriAqueductal Gray).
PB : tampon phosphate (Phosphate Buffer).
PBS : tampon phosphate salin (Phosphate-Buffered Saline).
PFA : Paraformaldéhyde.
PFC : cortex préfrontal (PreFrontal Cortex).
PHA : hypothalamus postérieur (Posterior Hypothalamic Area).
PMv : noyau prémamilaire ventral (ventral PremaMmillary nucleus).
PR : récepteur à la Progestérone (Progesterone Receptor).
RMS : Région Médiale au noyau Subthalamique.
ROI : région d'intérêt (Region Of Interest).
SCP : Stimulation Cérébrale Profonde.
SERT : transporteur de la Sérotonine (Serotonin Transporter).
slMFB : branche supéro-latérale du MFB telle que décrit par (Coenen et al., 2011) (superolateral branch of the MFB).
SMA : aire motrice supplémentaire (Supplementary Motor Area)
SNc : Substance Noire compacte (pars compacta).
SNr : Substance Noire réticulée (pars reticulata).
STN : noyau subthalamique (SubThalamique Nucleus).
TBS : tampon tris salin (Tris-Buffered Saline).
TDM : Tomodensitométrie (scanner).
TEP : Tomographie par Émission de Positons.
TH : Tyrosine Hydroxylase.
TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif.
TSA : Troubles du Spectre Autistique.
UMD : Unité pour Malades Difficiles, services hospitaliers psychiatriques spécialisés dans le traitement des patients présentant un danger pour eux-mêmes et/ou pour autrui.
VAT : volume de tissu activé (Volume of Activated Tissue).
vGluT1 : transporteur vésiculaire du glutamate de type 1 (vesicular Glutamate Transporter 1).
vGluT2 : transporteur vésiculaire du glutamate de type 2 (vesicular Glutamate Transporter 2).
VMH : noyau Ventro-Médian de l'Hypothalamus (VentroMedial nucleus of the Hypothalamus).
VMHvl : partie ventro-latérale du noyau VMH (ventrolateral subdivision of the VMH).
vlPFC : cortex préfrontal ventro-latéral (ventro-lateral PreFrontal Cortex).
vmPFC : cortex préfrontal ventro-médial (ventro-medial PreFrontal Cortex).
VTA : aire tegmentale ventrale (Ventral Tegmental Area).
Y-BOCS : échelle d'obsession-compulsion de Yale et Brown (Yale and Brown Obsessive–Compulsive Scale).
ZI : Zona Incerta.

Sommaire

Dédicace **3**

Remerciements **4**

Résumé **7**

Abstract **8**

Liste des publications **9**

Abréviations **10**

Sommaire **12**

Liste des tableaux **15**

Liste des figures **16**

Liste des annexes **18**

Introduction **19**

PARTIE I : Stimulation cérébrale profonde et ganglions de la base **22**
A. La Stimulation cérébrale profonde du noyau subthalamique dans la maladie de Parkinson **22**
B. Anatomie et fonctionnement des ganglions de la base **25**
1. Description des ganglions de la base **25**
2. Anatomie du noyau subthalamique (NST) **27**
2.1 Description macroscopique du NST **27**
2.2 Populations cellulaires **29**
3. Modèles de fonctionnement des ganglions de la base **33**
3.1. Le double circuit **33**
3.2. La voie hyperdirecte et le triple circuit **34**
4. Modèles territoriaux **36**
4.1. Les cinq circuits **36**
4.2. Les trois territoires **38**
C. Expérience clinique **40**
D. Le NST, une structure hétérogène **43**

PARTIE II : Le NST et la région subthalamique **44**
A. Le NST antéro-médial et la région médiale subthalamique (RMS) **44**
1. Étude du champ dendritique : un noyau « ouvert » sur la région médiale adjacente **44**
2. Présentation et définition de la RMS **45**
B. Territoires anatomo-fonctionnels **46**

1. Projections afférentes pallidales externes **47**
1.1 Projections pallidales externes sur le NST : la voie pallido-subthalamique (voie indirecte) **47**
1.2 Projections pallidales externes sur la RMS **50**
2. Projections afférentes corticales **51**
2.1 Projections corticales sur le NST : la voie cortico-subthalamique (voie hyperdirecte) **51**
2.2 Projections corticales sur la RMS **55**
3. Autres projections afférentes **57**
3.1. Projections dopaminergiques **58**
3.2. Projections sérotoninergiques **60**
3.3. Projections cholinergiques **62**
4. Projections efférentes **63**

C. La RMS, une région complexe faisant le lien entre ganglions de la base et système limbique **66**
1. Problématiques de la délimitation de la RMS **67**
2. Morphologie de la RMS **75**
2.1 Populations cellulaires de la RMS **75**
2.2 Une région de passage pour de nombreux faisceaux de fibres **76**
2.3 Le medial forebrain bundle (MFB) **82**
2.4 Le triangle de Sano **89**

PARTIE III : La région subthalamique en psychochirurgie **91**
A. La stimulation cérébrale profonde, le renouveau de la Psychochirurgie **91**
B. Neuromodulation du NST antéro-médial **95**
1. Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) **95**
1.1 Description clinique **95**
1.2 Physiopathologie **96**
2. Stimulation cérébrale profonde du NST antéro-médial dans le TOC **99**
2.1 Résultats **99**
2.2 Mécanismes d'action proposés **100**

C. Neuromodulation du medial forebrain bundle (MFB) **102**
1. L'identification du MFB chez les patients déprimés stimulés au niveau du bras antérieur de la capsule interne (ALIC) et du noyau accumbens (NAc) **102**
2. La dépression **103**
2.1 Description clinique **103**
2.2 Physiopathologie **104**
3. Stimulation cérébrale profonde du MFB dans la dépression **111**
3.1. Identification de la cible thérapeutique au sein du MFB en tractographie in vivo chez l'homme **111**
3.2. Résultats **114**
3.3. Mécanismes d'action proposés **115**
4. Autres indications de la SCP du MFB **117**
4.1. TOC **117**
4.2. Trouble bipolaire **118**

D. Neuromodulation du triangle de Sano **118**

1. L'agressivité impulsive pathologique **118**
   1.1 Description clinique **118**
   1.2 Physiopathologie **121**
2. Sano et l'hypothalamotomie postérieure **136**
3. Stimulation cérébrale profonde du triangle de Sano dans l'agressivité impulsive pathologique **140**
   3.1.Résultats **140**
   3.2.Mécanismes d'actions proposés **144**

Objectifs **146**

Étude I : Caractérisation anatomique de la région subthalamique **148**

Article :

- **Anatomical characterization of three different targets for psychosurgery in the subthalamic area: from basal ganglia to limbic systems** **165**

Étude II : Comparaison morphologique entre l'hypothalamus et le triangle de Sano **184**

Étude III : Vers un protocole de recherche clinique pour traiter les patients avec agressivité pathologique **196**

Caractérisation des lésions du triangle de Sano : à propos d'un cas opéré à la Pitié-Salpêtrière **196**

Protocole de recherche clinique STAR : stimulation cérébrale profonde du triangle de Sano pour traiter l'agressivité pathologique **207**

Conclusion et perspectives **243**

Annexes **247**

Références **252**

Liste des tableaux

1. Dates marquantes de l'histoire de la psychochirurgie et du traitement neurochirurgical du TOC, de la dépression et de l'agressivité impulsive pathologique **91**
2. Coordonnées théoriques des cibles de psychochirurgie de la région subthalamique par rapport à la cible Parkinson **95**

Liste des figures

1. Les ganglions de la base chez l'homme **25**
2. Anatomie macroscopique du NST humain **28**
3. Neurones du NST et patterns de distribution de différentes protéines chez l'homme **32**
4. Modèle de fonctionnement des ganglions de la base **33**
5. Les aires de Brodmann et les territoires anatomo-fonctionnels du cortex chez l'homme **37**
6. Boucles cortico-striato-thalamo-corticales motrices et non motrices **38**
7. Territoires anatomo-fonctionnels du complexe striato-pallidal chez l'homme **40**
8. La SCP du NST antéro-médial dans le TOC **42**
9. Projections axonales et champ dendritique des neurones du NST **45**
10. La région subthalamique chez l'homme **46**
11. Afférences pallidales externes sur le NST et la RMS **49**
12. Afférences corticales sur le NST et la RMS **52**
13. Innervation dopaminergique de la région subthalamique chez le primate non humain **59**
14. Innervation sérotoninergique de la région subthalamique chez le primate humain et non humain **61**
15. Innervation cholinergique de la région subthalamique chez l'homme **62**
16. Projections efférentes du NST chez le primate non humain **64**
17. Hypothalamus humain, terminologie et subdivisions **69**
18. Hypothalamus médial et postérieur et région médiale subthalamique (RMS) chez l'homme **70**
19. Populations cellulaires caractéristiques de l'hypothalamus postérieur **73**
20. Groupes dopaminergiques de l'hypothalamus médial et postérieur **74**
21. Neurones de la RMS chez la souris **76**
22. Les champs de Forel **78**
23. Anatomie de la région médiale subthalamique (RMS) **81**
24. Le medial forebrain bundle (MFB) chez le rongeur et le primate **86**
25. Les cibles de stimulation cérébrale profonde de la région subthalamique en psychochirurgie **94**
26. Hypothèse physiopathologique principale du TOC : la dysfonction du circuit cortico-striato-thalamo-cortical limbique (orbitofrontal) **98**
27. Principales hypothèses physiopathologiques de la dépression **108**
28. La SCP du slMFB dans la dépression **113**
29. Agressivité réactive (ou « impulsive ») et proactive **119**
30. Expériences animales sur les mécanismes neurobiologiques de l'agressivité impulsive **125**
31. Circuits neuronaux de l'agressivité **132**
32. Le triangle de Sano pour le traitement chirurgical de l'agressivité impulsive pathologique **138**
33. La SCP du triangle de Sano dans l'agressivité impulsive pathologique **142**
34. Sweet spot idéal pour l'agressivité impulsive pathologique au sein du triangle de Sano **143**

I-1.Délimitation des cibles de psychochirurgie de la région subthalamique chez l'homme **151**
I-2. Caractéristiques anatomiques pour chacune des trois cibles de psychochirurgie de la région subthalamique chez l'homme, basées sur les données immunohistochimiques **154**
I-3. Caractéristiques immunohistochimiques de la cible du NST antéro-médial **158**
I-4. Caractéristiques immunohistochimiques de la cible du MFB **160**
I-5. Présence de neurones ERα dans la région subthalamique **162**
I-6. Neurones ERα dans le triangle de Sano **163**

II-1. L'hypothalamus postérieur et le triangle de Sano **187**
II-2. Organisation cellulaire de l'hypothalamus postérieur et du triangle de Sano et distributions des neurones à histamine **189**
II-3. Distribution des neurones à orexine dans l'hypothalamus et le triangle de Sano **190**
II-4. Distribution des neurones dopaminergiques dans l'hypothalamus et le triangle de Sano **191**
II-5. Fibres sérotoninergiques du triangle de Sano **192**

III-1. Lésions stéréotaxiques réalisées chez le patient violent opéré (cas clinique) **199**
III-2. Caractéristiques immunohistochimiques de la cible du triangle de Sano **201**

IV-1. Délimitation du VMH **245**

Liste des annexes

I.	Anticorps primaires	**247**
II.	Protocoles d'immunohistochimie pour le cerveau humain	**248**
III.	Protocoles d'immunohistochimie pour le cerveau de singe	**250**

Introduction

La neurochirurgie fonctionnelle est ce domaine de la neurochirurgie qui vise à modifier le fonctionnement de certains réseaux neuronaux lorsque ceux-ci sont défectueux, en vue de rétablir la fonction ou pour améliorer un symptôme. La neurochirurgie fonctionnelle est unique à deux égards. C'est la branche de la neurochirurgie qui s'appuie le plus sur la physiologie cérébrale pour guider l'approche chirurgicale et confirmer le résultat final. D'autre part, alimentée par les progrès rapides des neurosciences, c'est elle qui connaît l'introduction la plus rapide de nouvelles procédures pour de nouvelles indications. Si la neurochirurgie fonctionnelle est aujourd'hui plus largement connue dans le traitement des mouvements anormaux, c'est avec le traitement chirurgical des pathologies neuropsychiatriques – ou psychochirurgie – qu'elle a commencé à la fin du XIXe siècle. A l'époque, et pendant la majeure partie du XXe siècle qui suivit, il s'agissait de réaliser des lésions cérébrales dans des régions du cerveau identifiées pour jouer un rôle dans tel ou tel comportement pathologique. Pendant la première moitié du XXe siècle, ces interventions étaient limitées au cortex cérébral et au gros faisceaux de substance blanche sous-corticaux (topectomie, lobectomie, lobotomie, leucotomie, etc…). L'avènement de la stéréotaxie et son application chez l'homme avec la première « stéréo-encéphalotomie » réalisée pour une chorée de Huntington en 1947 (Spiegel et al., 1947) ainsi que le développement des premier atlas stéréotaxiques du cerveau humain (Spiegel & Wycis, 1952a, 1952b; Talairach et al., 1957) a permis de réaliser des lésions beaucoup plus focales et précises et de pouvoir cibler les structures profondes du cerveau, notamment les noyaux gris centraux, ouvrant la porte à l'ère des thérapies ablatives stéréotaxiques. A la fin du XXe siècle, des tests peropératoires réalisés lors d'une thalamotomie pour un tremblement parkinsonien ont montré que la stimulation à haute fréquence pouvait mimer l'effet d'une lésion avec la même efficacité clinique (Benabid et al., 1987; Guridi & Lozano, 1997; Jenike, 1998). En plus de ces effets cliniques majeurs, la supériorité de la neuromodulation sur les interventions classiques de chirurgie lésionnelle tient dans son action réversible et adaptable ainsi qu'à sa faible morbidité (Umemura et al., 2003; Goodman, 2006; Benabid et al., 2009b).

Cette nouvelle méthode chirurgicale, appelée « Stimulation Cérébrale Profonde » (SCP ou « Deep Brain Stimulation » (DBS)), a suscité l'enthousiasme et son application s'est étendue au-delà des troubles du mouvement, dans les domaines de la psychiatrie, du comportement et de la cognition. Cette méthode neurochirurgicale permet la neuromodulation des réseaux

pathologiques en vue de rétablir un fonctionnement plus physiologique et vise à améliorer les symptômes des patients, sans traiter la cause de la maladie (Lozano et al., 2019). Elle est basée à la fois sur des connaissances chirurgicales mais aussi sur un savoir neuroscientifique de l'anatomie des structures profondes du cerveau et du fonctionnement des réseaux cortico-sous-corticaux à l'état normal et pathologique. L'hypothèse initiale selon laquelle la SCP à haute fréquence (> 130 Hz) agirait comme une « ablation fonctionnelle » a été remise en question par la recherche expérimentale en neurosciences laquelle a montré que les mécanismes thérapeutiques de la SCP sont beaucoup plus complexes (Gradinaru et al., 2009). Ainsi, la neuromodulation permettrait une « lésion informationnelle » puisqu'il semble qu'elle interfère avec la transmission de l'information au sein d'un circuit neuronal (Lowet et al., 2022).

La psychochirurgie – ou traitement chirurgical des pathologies neuro-psychiatriques – connaît actuellement un intérêt grandissant, avec à la fois la pratique de lésions sélectives et l'avènement de la SCP. Cependant, si des résultats encourageants ont été obtenus par la neuromodulation des réseaux limbiques chez des sujets atteints de pathologies psychiatriques, environ la moitié de ces patients restent non répondeurs et résistent au traitement neurochirurgical sans explication claire. D'un point de vue anatomique, les cibles thérapeutiques restent mal définies et aucun outil de ciblage neurochirurgical n'est suffisamment précis pour atteindre des cibles définies à l'échelle cellulaire. D'autre part, tenir compte de la variabilité individuelle reste très difficile actuellement en routine clinique. Cela est particulièrement vrai pour la région subthalamique qui comprend le noyau subthalamique (NST) et la région médiale adjacente dite « Région Médiale Subthalamique » (RMS) qui s'étend du bord antéro-médial du NST jusqu'à la paroi latérale du troisième ventricule. Au sein de cette petite région, il est frappant de voir que trois cibles pour la psychochirurgie sont actuellement proposées : le NST antéromédial pour le traitement du trouble obsessionnel compulsif (TOC) (Mallet et al., 2008; Chabardes et al., 2020), le medial forebrain bundle (MFB) pour le traitement de la dépression (Schlaepfer et al., 2013; Coenen et al., 2019) et du TOC (Coenen et al., 2017; Meyer et al., 2022) et le triangle de Sano pour le traitement de l'agressivité pathologique (Sano, 1962; Sano et al., 1966, 1970; Torres et al., 2013, 2020; Micieli et al., 2017). Ces trois régions sont anatomiquement très proches les unes des autres, sans frontières bien définies entre elles. Leurs différents types de neurones et de fibres restent largement inconnus chez l'homme.

L'objectif de ce travail de thèse est de fournir une caractérisation précise de l'organisation morphologique et cellulaire des cibles utilisées en psychochirurgie au sein de la région subthalamique chez le primate. En effet, mieux connaître l'organisation morphologique de ces cibles devrait permettre une optimisation du ciblage de ces régions particulièrement petites et difficiles à atteindre individuellement. Cette meilleure connaissance pourrait également contribuer à améliorer le traitement neurochirurgical des troubles neuro-psychiatriques résistants et à formuler des hypothèses physiopathologiques permettant une meilleure sélection des patients pouvant bénéficier de ce type de traitement.

Le triangle de Sano – le « triangle ergotropique » décrit par Sano (Sano, 1962) – cible neurochirurgicale de l'agressivité pathologique, correspond à la définition ventriculographique d'une région dont l'anatomie est peu connue. Il constitue la partie la plus médiale de la RMS mais a été identifié comme l'hypothalamus postérieur (Sano, 1962, 1966; Sano et al., 1970), entraînant une confusion sur l'appartenance de cette région à tel ou tel système. Mes objectifs étaient de faire le clair sur l'anatomie de cette région, de montrer qu'elle correspond à une région différente de l'hypothalamus et de proposer des hypothèses physiopathologiques afin d'expliquer l'efficacité de la neuromodulation du triangle de Sano dans le traitement de l'agressivité pathologique. Ces résultats devraient permettre de soutenir les indications de psychochirurgie chez les patients violents et pouvoir leur proposer ce traitement à l'avenir, dans le cadre de protocoles de recherche clinique rigoureux.

PARTIE I : Stimulation Cérébrale Profonde et ganglions de la base

A. La Stimulation Cérébrale Profonde du noyau subthalamique dans la Maladie de Parkinson

A la fin des années 1980, l'équipe grenobloise autour du Pr A. L. Benabid démontre l'efficacité spectaculaire de la SCP dans le contrôle des mouvements anormaux : d'abord le tremblement (Benabid et al., 1987) puis, la triade motrice (tremblement, akinésie, rigidité) de la maladie de Parkinson (Benabid et al., 1994; Limousin et al., 1995, 1998; Krause, 2001; Deuschl et al., 2006; Krack et al., 2003; Pollak, 2007; Benabid et al., 2009b). La SCP du NST est ainsi devenue le traitement de choix des formes sévères dopasensibles de la maladie de Parkinson, au stade des complications motrices secondaires au traitement dopaminergique (fluctuations, dyskinésies)[1] (Pollak et al., 1993, 1996; Limousin et al., 1995; Krack et al., 1997a; Krack et al., 1997b; Welter et al., 2002, 2014). Elle est proposée lorsque la prise en charge thérapeutique médicamenteuse n'est plus optimale, notamment parce qu'elle induit des fluctuations motrices et des dyskinésies invalidantes (Limousin et al., 1995). Les critères d'éligibilité des patients parkinsoniens pour la SCP du NST sont définis par la sévérité de la maladie (score de Hoehn & Yahr[2] > 3 en phase OFF-DOPA), la « dopasensibilité » des symptômes moteurs parkinsoniens (≥ 50% d'amélioration lors du test à la Lévodopa), un fonctionnement cognitif préservé, l'absence de maladie psychiatrique, une IRM cérébrale compatible avec une intervention neurochirurgicale ainsi qu'un âge inférieur à 70 ans (Welter et al., 2002).

La SCP bilatérale du NST permet d'améliorer de 50%, en moyenne, les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson et de réduire significativement (de moitié) le traitement

[1] Le traitement de première intention de la maladie de Parkinson consiste en la supplémentation en lévodopa. Néanmoins, des effets secondaires sévères touchant 40 à 50% des patients peuvent être observés, après 10 ans de traitement en moyenne (Ahlskog & Muenter, 2001; Lewitt, 2008). Deux types de complications motrices peuvent être observés : les fluctuations motrices, qui se caractérisent par l'alternance de phases de bonne mobilité et de périodes de blocage, et les dyskinésies ou mouvements anormaux involontaires, d'intensité et de forme variables (Ahlskog & Muenter, 2001; Lewitt, 2008). Le traitement dopaminergique peut également induire des effets secondaires comportementaux, les plus fréquents étant l'agressivité, l'impulsivité et le troubles du contrôle des impulsions (Averbeck et al., 2014; Cossu et al., 2018).

[2] L'échelle de Hoehn et Yahr évalue la sévérité globale de la maladie de Parkinson selon 5 stades (0 = normal ; 5 = grabataire).

dopaminergique et donc, ses effets indésirables (Benabid et al., 1994; Limousin et al., 1995; Krack et al., 2003; Deuschl et al., 2006; Weaver et al., 2009). Cet effet se poursuit à long-terme, certaines études rapportant une amélioration significative des complications motrices et une réduction stable des médicaments dopaminergiques au-delà de 15 ans après l'intervention (Hitti et al., 2020; Bove et al., 2021; Golfrè Andreasi et al., 2022). Malgré l'évolution de la maladie de Parkinson avec l'apparition de symptômes moteurs résistants à la lévodopa, les patients ayant bénéficié d'une SCP bilatérale du NST semblent avoir une amélioration de leur qualité de vie (Bove et al., 2021). En effet, alors que la SCP entraîne une « seconde lune de miel » – par analogie avec la lune de miel expérimentée par les patients lors de l'introduction de la supplémentation en lévodopa – elle crée un nouveau phénotype de la maladie de Parkinson avec moins de rigidité et de bradykinésie mais une augmentation des symptômes axiaux[3] et d'autres caractéristiques non motrices, telles que la démence et l'apathie (Rodriguez-Oroz et al., 2012; Tanner, 2013; Fasano et al., 2015).

La réussite de cette chirurgie, outre la sélection rigoureuse des patients (Welter et al., 2002), dépend de la position de l'électrode de stimulation au sein du NST (Pollo et al., 2007; Welter et al., 2014). De premières études ont montré que la cible chirurgicale optimale permettant d'améliorer les symptômes moteurs parkinsoniens se trouve dans la région postéro-latérale du NST (Starr et al., 2002; Herzog et al., 2004; Pollo et al., 2007). Cependant, une cible plus centrale au sein du NST a montré une efficacité supérieure sur les symptômes moteurs de la maladie, pouvant aller jusqu'à 64% avec la stimulation seule, notamment sur l'akinésie (Benabid et al., 2009b; Welter et al., 2014). Récemment, plusieurs équipes ont tenté d'identifier, à l'aide de techniques d'imagerie modernes et de modélisation du volume de tissu activé (VAT), les zones au sein du NST – appelées « sweet spots » – capables d'améliorer significativement tel ou tel symptôme des patients parkinsoniens (Akram et al., 2017; Avecillas-Chasin et al., 2019; Strotzer et al., 2019). Ainsi, le sweet spot correspondant à l'amélioration maximale du tremblement se trouve dans la partie postéro-latérale du noyau tandis que ceux correspondant à

[3] Les signes axiaux sont une atteinte du tronc caractérisant l'évolution de la maladie de Parkinson. Ils touchent l'équilibre (instabilité posturale), la marche (réduction de la vitesse, « freezing of gait » (FOG) ou enrayage cinétique, festination), la posture (camptocormie) et la sphère oro-pharyngée (hypersialorrhée, dysarthrie, dysphagie (*Neurologie*, 2022). Même si le FOG peut exister au stade précoce de la Maladie de Parkinson (environ 20% des patients), il survient le plus souvent au cours de l'évolution de celle-ci (Bekkers et al., 2017; Mirelman et al., 2019). Les troubles de la marche sont très fréquents (50 à 70%) et dominent le tableau moteur environ 10 à 15 ans après le diagnostic (Fasano et al., 2015) Ils sont à l'origine de 69% des chutes au stade avancé de la maladie (Okuma et al., 2018). Au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, la sévérité de ces signes axiaux prédit de manière significative le risque individuel de décès dont ils sont le principal facteur de risque (Lau et al., 2019).

l'amélioration de la bradykinésie et de la rigidité sont plus médiaux et postérieurs (Akram et al., 2017). En revanche, les signes axiaux répondent mal à la SCP : chez les patients présentant un freezing de la marche préopératoire, environ un tiers s'améliorent en postopératoire, un tiers restent inchangés et un tiers présentent une aggravation du freezing de la marche et/ou de l'instabilité posturale un an après la chirurgie (Karachi et al., 2019). Certains auteurs ont souligné le rôle potentiel des caractéristiques de la maladie de Parkinson chez ces patients, en particulier la sévérité de celle-ci et la gravité du freezing de la marche en préopératoire, quelle que soit sa dopa-sensibilité (Fasano et al., 2015; Karachi et al., 2019). Récemment, un sweet spot de stimulation pour l'amélioration du freezing de la marche a été identifié au centre du NST (Karachi et al., 2019).

Ces « sweet spots » de stimulation illustrent l'hétérogénéité fonctionnelle au sein du NST central et postéro-latéral qui est la cible chirurgicale pour la maladie de Parkinson. Ces sweet spots ne correspondent pas à des différences au sein de l'organisation cellulaire du NST central et postéro-latéral mais des études récentes de tractographie probabiliste in vivo chez le patient parkinsonien suggèrent qu'un profil de connectivité corticale spécifique pourrait être corrélé au résultat clinique postopératoire, en particulier via les entrées des cortex moteurs et prémoteurs sur le NST (Horn et al., 2017; Akram et al., 2017; Avecillas-Chasin et al., 2019; Temiz et al., 2022).

Le traitement chirurgical de la maladie de Parkinson a permis de mieux comprendre l'anatomie structurelle et fonctionnelle des ganglions de la base chez l'homme, et du NST en particulier. C'est grâce à l'observation d'effets non moteurs déclenchés par la SCP de ce noyau chez le patient parkinsonien que des perspectives se sont ouvertes dans le traitement des maladies neuropsychiatriques. Grâce aux connaissances expérimentales obtenues en anatomie, en physiologie et sur le plan comportemental, en particulier chez le primate non humain, le raisonnement médical physiopathologique n'est plus basé sur une réflexion en termes de structures mais en termes de réseaux neuronaux spécifiques dysfonctionnant.

La SCP est devenue une technique d'avenir dans le traitement des maladies psychiatriques ; elle apporte le réel espoir d'un traitement efficace, de faible morbidité, adaptable et surtout réversible, pour certains patients dont les symptômes très sévères et résistants à toutes thérapeutiques médicales sont la cause d'une extrême souffrance psychique, voire physique, et nécessitent des hospitalisations répétées en milieu psychiatrique fermé.

B. Anatomie et fonctionnement des ganglions de la base

1. Description des ganglions de la base

Les ganglions de la base sont un ensemble de plusieurs noyaux de substance grise sous-corticale : le striatum – lui-même subdivisé en putamen, noyau caudé et noyau accumbens – ; le pallidum divisé par la lame médullaire en un segment interne, le globus pallidus interne (GPi), et un segment externe, le globus pallidus externe (GPe) ; le noyau subthalamique (NST) et la substance noire (SN), subdivisée en pars compacta (SNc) et pars reticulata (SNr) (Dejerine & Déjerine-Klumpke, 1901) (**Figure 1**). Avec le thalamus, ils forment les noyaux gris centraux (Foix & Nicolesco, 1925) (**Figure 1**).

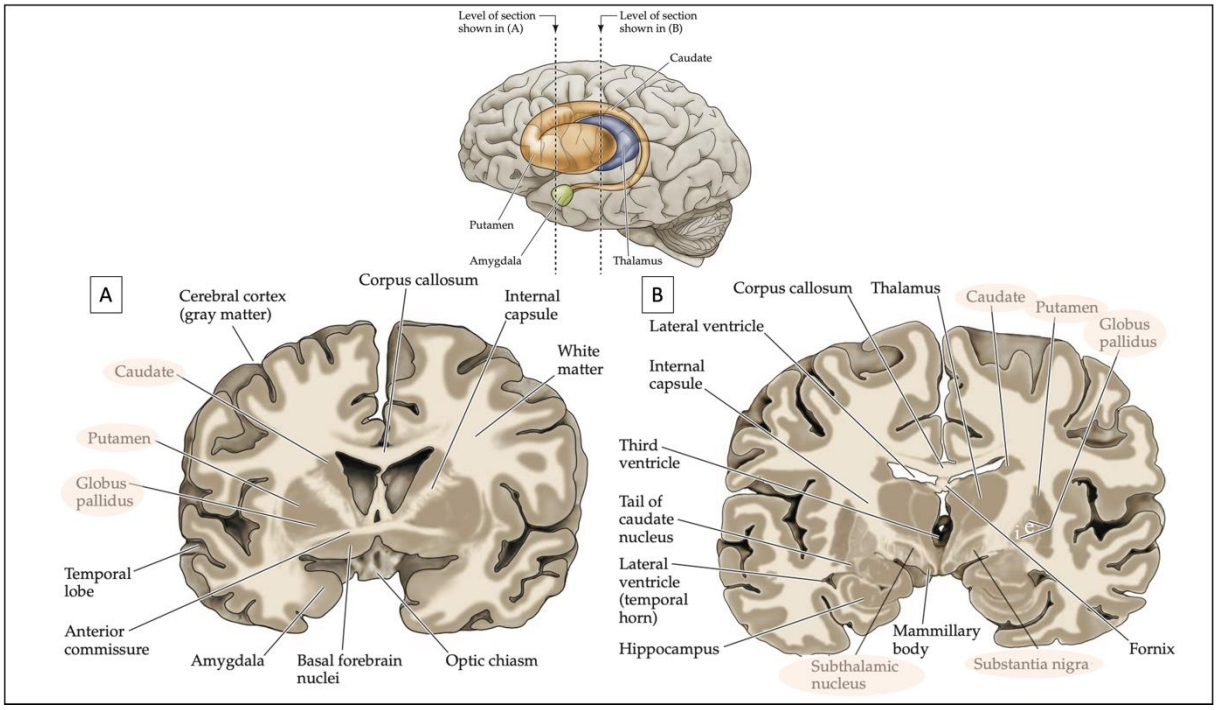


Figure 1 : Les ganglions de la base chez l'homme

A. et **B.** *Coupes coronales d'un cerveau humain identifiant les ganglions de la base : le noyau caudé, le putamen et le pallidum (noyau lenticulaire), le noyau subthalamique et la substance noire.*

A. et B. : adapté de (Purves, 2018).

GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; SNc : substance noire pars compacta ; SNr : substance noire pars reticulata ; STN : noyau subthalamique.

Ils sont reliés par un réseau complexe d'interconnections internes permettant de moduler les informations issues de la quasi-totalité du cortex cérébral et transformant l'activité de celui-ci en comportement orienté (Selemon & Goldman-Rakic, 1985). Les informations provenant

de la quasi-totalité du cortex cérébral se projettent sur deux structures d'entrée : le striatum (Alexander et al., 1986) et le NST (Mink & Thach, 1993; Kita, 1994; Mink, 1996; Levy et al., 1997; Nambu et al., 2000). Ces informations sont traitées au sein de la circuiterie interne des ganglions de la base[4] et se dirigent vers les deux structures de sortie, le GPi et la SNr (Alexander et al., 1986). Ces noyaux sont majoritairement composés de neurones inhibiteurs GABAergiques (Smith & Bolam, 1990; Smith et al., 1998; Bolam et al., 2000) à l'exception du NST qui est glutamatergique donc, excitateur (Smith & Parent, 1988). La SNc contient des neurones dopaminergiques qui ont un rôle modulateur du fonctionnement de l'ensemble du système des ganglions de la base (Haber, 2014) (**Figure 4.A**). Une autre région dopaminergique, l'aire tegmentale ventrale (VTA), située médialement par rapport à la SNc, se projette préférentiellement sur le striatum ventral et le cortex préfrontal (Haber, 2014).

La fonction des ganglions de la base a d'abord été considérée comme exclusivement motrice, notamment grâce à l'étude de la maladie de Parkinson (Phillips et al., 1993; Blandini et al., 2000; McGregor & Nelson, 2019). Ils jouent un rôle essentiel dans l'apprentissage de comportements automatiques et donc, dans la mémoire procédurale (Graybiel, 2005; Lehéricy et al., 2005; Agid, 2013). La mémoire procédurale fait référence aux habitudes et compétences acquises par la répétition : la répétition d'une activité entraîne la consolidation progressive de la trace mnésique des compétences mises en jeu, conduisant à leur automatisation (Bouyeure & Noulhiane, 2020). Ces comportements, répétés un grand nombre de fois pour finir par être automatiques, ou encore « inconscients », sont par exemple marcher, lacer ses chaussures, conduire une voiture, faire du vélo, danser, jouer au tennis etc… L'apport de données expérimentales (Hikosaka et al., 1999; Pessiglione et al., 2003; Graybiel, 2005) et d'observations cliniques chez des patients parkinsoniens implantés au niveau du NST (Krack et al., 2001; Mallet et al., 2002, 2007; Fontaine et al., 2004; Ulla et al., 2011; Welter et al., 2014), a ensuite suggéré qu'ils étaient aussi impliqués dans le traitement d'informations cognitives et émotionnelles. Du fait de la convergence de ces informations diverses – sensorimotrices, cognitives et émotionnelles – sur les ganglions de la base, le comportement moteur observable est ainsi le reflet de notre intellect et de nos émotions (Agid, 2013). Parce que ces comportements sont naturels et irrépressibles, ils sont un excellent reflet de la personnalité, notamment les expressions faciales.

[4] Cf. **Partie I-B.** ***3 Modèles de fonctionnement des ganglions de la base***.

Ces résultats ont amené à proposer la SCP dans le traitement chirurgical des pathologies neuropsychiatriques et ont notamment focalisé l'intérêt sur le NST et les possibilités thérapeutiques qu'il pouvait offrir.

2. Anatomie du noyau subthalamique (NST)

2.1 Description macroscopique du NST

Le NST est un noyau diencéphalique en forme d'amande situé ventralement au thalamus, d'environ 10 (antéro-postérieur) * 10,5 (médio-latéral) * 7 mm (dorso-ventral) chez l'homme, avec un volume moyen de 174.5 $\pm$ 20,4 mm^3 et globalement entouré de faisceaux de fibres myélinisées (Yelnik & Percheron, 1979; Lévesque & Parent, 2005; Sierens, 2010).

Le NST appartient au système des ganglions de la base et est aussi interconnecté avec certaines structures du mésencéphale comme le noyau pédonculopontin (**Figures 1**, **2** et **10**). Dorsalement, le NST est séparé du thalamus par la zona incerta (ZI) et le champ H2 de Forel (faisceau lenticulaire). Ventralement, il est situé au-dessus de la substance noire (SN). Médialement, il est délimité par l'anse lenticulaire (champ H de Forel) et le faisceau lenticulaire (H2), deux faisceaux de substance blanche provenant de la portion ventrale du GPi et qui fusionnent pour former le faisceau thalamique (H1), contournant ainsi médialement et dorsalement le NST (Forel, 1877; Gallay et al., 2008) (**Figures 2** et **33**). Antéro-latéralement, le NST est bordé par les fibres du bras postérieur de la capsule interne et postéro-médialement, par le noyau rouge (Yelnik & Percheron, 1979; Parent & Hazrati, 1995a; Sierens, 2010; Hamani et al., 2004; Schaltenbrand et al., 2005; Güngör et al., 2019; Emmi et al., 2020) La **Figure 2** présente le NST et les structures qui lui sont adjacentes dans les plans axial, sagittal et coronal. La **Figure 33** montre les différents faisceaux de fibres qui contournent le NST.

Le NST est riche en fer, propriété qui peut être mise en évidence par la coloration de Perls dans les coupes histologiques et qui le rend visible sur les séquences d'IRM en pondération T2 ou T2 FLAIR (Rutledge et al., 1987). Ces dépôts ferreux s'accentuent dans certaines pathologies telles que la maladie de Parkinson (Kosta et al., 2006).

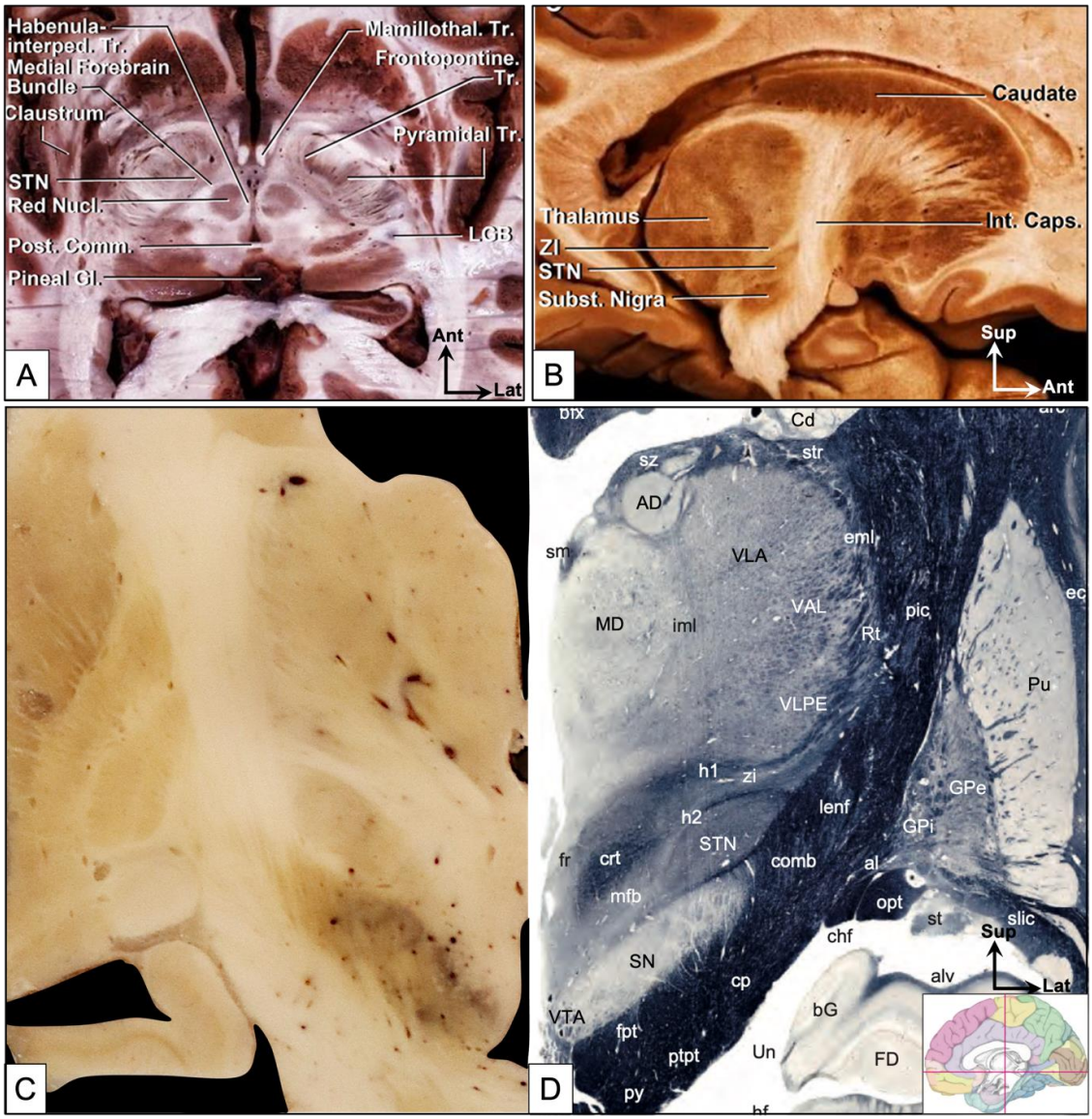


Figure 2 : Anatomie macroscopique du NST humain

*Coupes anatomiques axiale (***A.***), sagittale (***B.***) et coronales (***C.** *et* **D.***) du diencéphale à différents niveaux montrant le NST et les structures adjacentes.*

A. *Coupe axiale du mésencéphale à travers le bord supérieur des colliculi supérieurs. Le NST est situé antéro-latéralement au noyau rouge et postéro-médialement au tractus corticospinal (faisceau pyramidal).*

B. *Coupe sagittale paramédiane. La ZI et la SN délimite postérieurement la région subthalamique.*

C. *Coupe coronale passant au milieu de la région subthalamique et correspondant au plan de section* **B.** *de la* **Figure 1**.

D. *Coupe coronale 47 de l'atlas de Paxinos correspondant à la coupe C (position dans l'espace MNI = -18,3 mm ; position par rapport au MCP du spécimen = 2,71 mm). Coloration de Weigert – Van Gieson mettant en évidence les faisceaux de fibres. Le NST est situé entre la ZI et la SN, médialement à la capsule interne. Le noyau rouge est situé plus en arrière et ne peut donc être vu sur cette coupe.*

A. et B. : adaptés de (Güngör et al., 2019). C. : spécimen humain H2 utilisé dans notre étude[5]. D. : adapté de (Mai et al., 2016).

[5] Cf. **Études I**, **II** et **III.**

2.2 Populations cellulaires

A l'échelle cellulaire, le NST humain est caractérisé par un nombre élevé de neurones, entre $240*10^3 \pm 32$ et $561*10^3 \pm 30$ neurones (Sierens, 2010; Lévesque & Parent, 2005; Hardman et al., 2002; Emmi et al., 2020). La densité neuronale au sein du NST présente un gradient croissant antéro-postérieur et dorso-ventral, la région médiale et postérieure présentant la densité neuronale la plus élevée avec 2 194 neurones/mm^3 (Lévesque & Parent, 2005; Zwirner et al., 2017) (**Figure 3.A** et **B**).

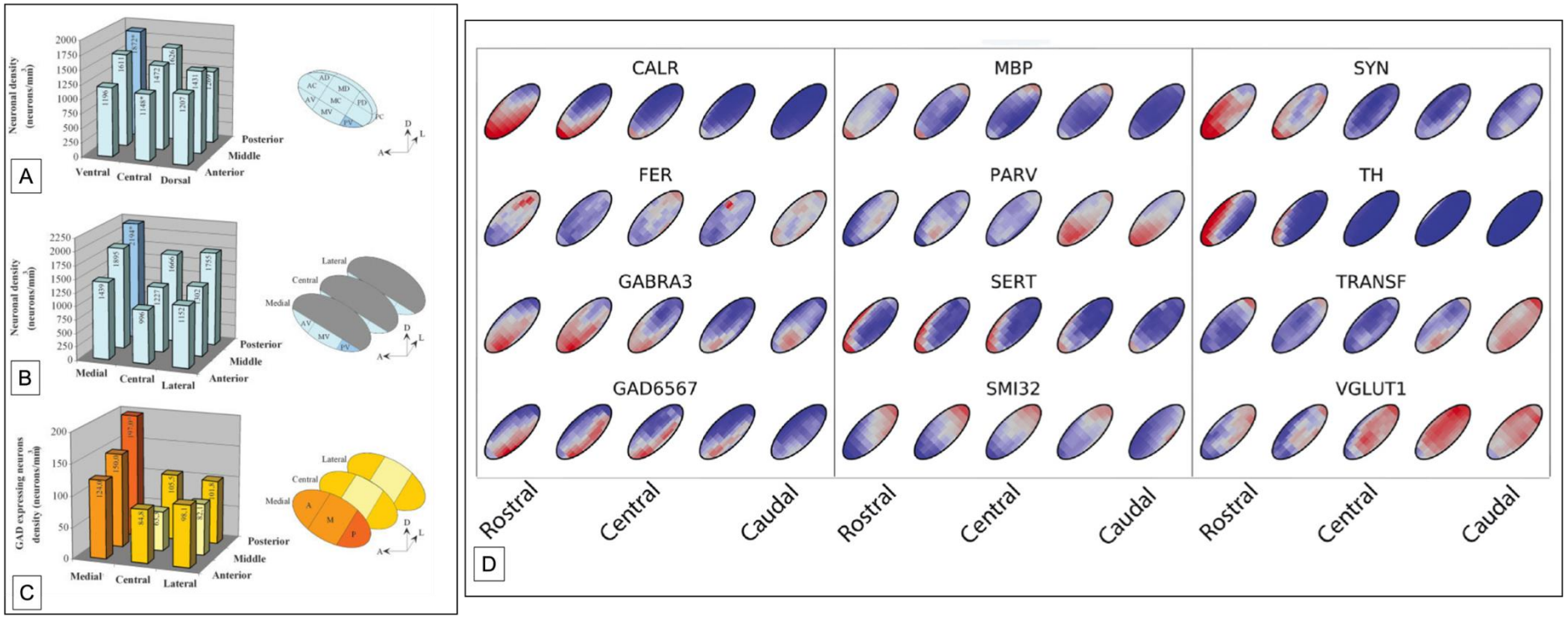
Le NST est majoritairement constitué de neurones excitateurs glutamatergiques de type 2 (Smith & Parent, 1988). Chez les primates, ils sont caractérisés par un gros péricaryon de forme ovale et de diamètre transversal variable, entre 25 et 40 µm, et possèdent de larges arborisations dendritiques (Rafols & Fox, 1976; Yelnik & Percheron, 1979). L'étude de leur contenu neurochimique en protéines liées au métabolisme du calcium montre une hétérogénéité anatomique, et donc probablement fonctionnelle, de ces neurones glutamatergiques. Ces protéines sont en effet connues pour influencer les capacités de décharge des neurones (Celio, 1984, 1990; Kawaguchi et al., 1987; Hardman et al., 2002). La parvalbumine, par exemple, réduit la période réfractaire après un potentiel d'action, permettant au neurone de récupérer rapidement et de déclencher à une fréquence plus élevée (Celio, 1984, 1990; Kawaguchi et al., 1987). Dans le NST du primate, la proportion de neurones exprimant la parvalbumine est importante et significativement plus élevée que chez le rongeur alors que la calrétinine est très peu exprimée (Hardman et al., 2002; Wallén-Mackenzie et al., 2020). La répartition des neurones exprimant ces protéines liées au métabolisme calcique se fait selon un gradient antéro-postérieur et médio-latéral, les neurones calrétinine+ étant préférentiellement situés dans les régions antérieures (rostrales) et médiales tandis que les neurones parvalbumine+ occupent plutôt les régions postérieures (caudales) et médiales (Augood et al., 1999; Lévesque & Parent, 2005). L'analyse en densité optique de l'immunomarquage de ces différentes protéines liées au métabolisme calcique, ainsi que de nombreuses autres protéines, au sein du NST et la modélisation quantitative de ces modèles d'immunoréactivité en 3D a confirmé l'existence de gradients de distribution de ces protéines au sein du NST, principalement organisés le long de l'axe ventro-médian à dorso-latéral du noyau (Alkemade et al., 2019) (**Figure 3.D**). En revanche, il n'y a pas de neurones exprimant la calbindine au sein du NST du rongeur ni du primate humain (Karachi et al., 2002; Wallén-Mackenzie et al., 2020).

Les neurones glutamatergiques du NST présentent tous un axone unique qui se divise en deux branches principales pour environ 25% d'entre eux (Sato et al., 2000b). Les travaux de traçage axonal chez le primate non humain ont permis de classer les neurones subthalamiques en cinq sous-types en fonction du schéma de ramification de leur axone : type I, les neurones projetant sur la SNr, le GPi et le GPe (21,3%) ; type II, les neurones projetant sur la SNr et le GPe (2,7%) ; type III, les neurones projetant sur le GPi et le GPe (48%) ; type IV, les neurones projetant sur le GPe (10,7%) ; type V, les neurones projetant sur le striatum (17,3%) (Sato et al., 2000b). La **Figure 9.B** donne l'exemple d'un neurone de type I projetant sur la SNr, le GPi et le GPe. Seuls les neurones de types I et II, dont l'axone se divise en branches rostrale et caudale pour contacter à la fois la substance noire et le complexe pallidal, sont similaires aux neurones du NST identifiés chez les rongeurs (Kita et al., 1983). Les autres types de neurones présentant un axone unique qui bifurque à proximité de sa cible et ne projetant que sur le striatum ou le complexe pallidal, sont spécifiques aux primates (Sato et al., 2000b). Les branches terminales des axones du NST sont très fines avec de nombreuses petites varicosités (1 μm) correspondant à des boutons en passant et des boutons terminaux et présentent un schéma d'arborisation terminale étonnamment similaire dans toutes les structures cibles (Sato et al., 2000b). Le schéma de ramification axonale des différents sous-types de neurones du NST n'a pas de relation avec la taille ou la forme du champ dendritique[6], ni avec l'emplacement des neurones d'origine dans le noyau (Sato et al., 2000b).

Le NST du primate contient également une petite population d'interneurones inhibiteurs GABAergiques, comptant pour environ 7,5% des neurones du NST (Rafols & Fox, 1976; Lévesque & Parent, 2005). Ils ont un péricaryon plus petit (12 μm) que celui des neurones glutamatergiques, avec une arborisation dendritique moins dense et moins étendue (Lévesque & Parent, 2005). Ils sont principalement localisés dans la partie médiale du noyau (Lévesque & Parent, 2005) (**Figure 3.C**). L'analyse en densité optique de la présence de la GAD65/67 ou glutamate décarboxylase 65/67 – l'enzyme de synthèse du GABA – chez l'homme montre une répartition préférentielle de celle-ci dans les régions antérieures et ventrales du NST. Cette distribution peut correspondre soit à la présence effective de neurones GABA en plus grand nombre dans ces régions soit, à une plus grande densité de fibres GABAergiques en provenance du pallidum (Alkemade et al., 2019) (**Figure 3.D**). Ces interneurones GABAergiques ne

[6] Cf. **Partie II-A.** ***1 Étude du champ dendritique : un noyau « ouvert » sur la région médiale adjacente.***

présentent pas d'immunoréactivité aux protéines liées au métabolisme du calcium (Karachi et al., 2002; Lévesque & Parent, 2005).



<u>Figure 3</u> : Neurones du NST et patterns de distribution de différentes protéines chez l'homme

A. B. *et* **C.** *Histogrammes montrant la distribution des neurones dans divers secteurs du NST. Les astérisques indiquent des valeurs statistiquement différentes des autres. Les niveaux de densité sont regroupés selon des couleurs spécifiques. En A, les densités neuronales pour chaque secteur dans l'axe médio-latéral. En B, les densités neuronales pour chaque secteur du secteur antérieur et ventral. En C, les densités neuronales de tous les neurones GABA (GAD65/67+).*

D. *Aperçu schématique de la distribution des protéines dans le NST.*

A. B. et C. : d'après (Lévesque & Parent, 2005) ; D. : d'après (van Wijk et al., 2020) (adapté de (Alkemade et al., 2019)).

CALR : calrétinine ; FER : ferritine ; GABRA3 : sous-unité α3 du récepteur du GABA ; GAD65/67 : glutamate décarboxylase 65/67 ; MBP : protéine basique de la myéline ; PARV : parvalbumine ; SERT : transporteur de la sérotonine ; SMI32 : neurofilament-H ; SYN : synaptophysine ; TH : tyrosine hydroxylase ; TRANSF : transferrine ; VGLUT1 : transporteur vésiculaire du glutamate de type 1.

3. Modèle de fonctionnement des ganglions de la base

3.1 Le double circuit

La complexité et la multiplicité des circuits anatomiques au sein des ganglions de la base a fait l'objet de l'élaboration, au début des années 1990, d'un modèle opposant une voie directe et une voie indirecte selon le type de neurotransmetteur mis en jeu au sein du striatum et les structures des ganglions de la base impliquées (Albin et al., 1989; DeLong, 1990) (**Figure 4.A**).

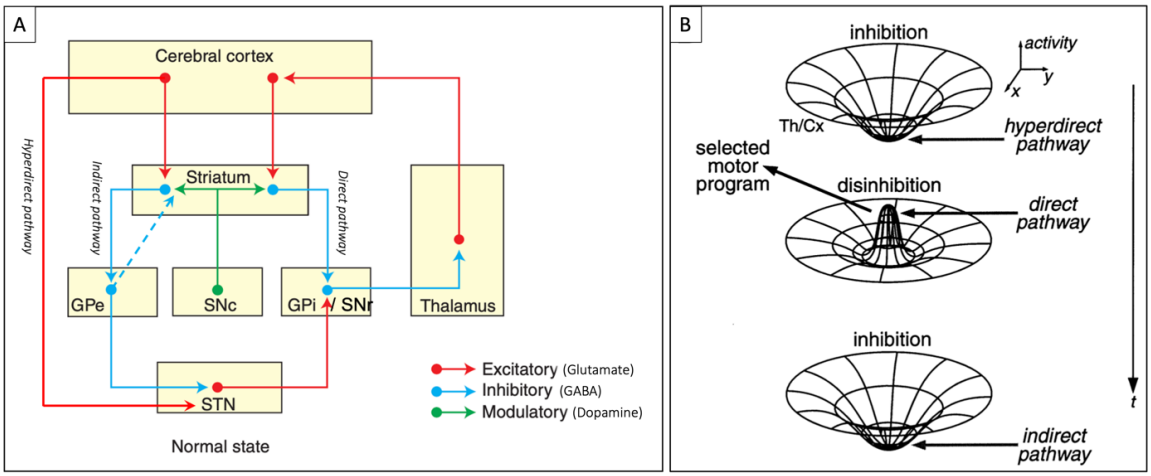


Figure 4 : Modèle de fonctionnement des ganglions de la base

A. *Représentation schématique du modèle de fonctionnement des ganglions de la base. Au sein de cette boucle, on distingue trois voies : la voie cortico-striato-GPi/SNr (voie « directe ») et cortico-striato-GPe-STN-GPi/SNr (voie « indirecte ») ainsi que la voie cortico-STN-GPi/SNr (voie dite « hyperdirecte »). On identifie les deux principales afférences au NST que sont la voie pallido-subthalamique (indirecte) et la voie cortico-subthalamique (hyperdirecte) ainsi que la principale efférence du NST, la voie subthalamo-pallidale (à destination du GPi).*

B. *Diagramme explicitant l'activation séquentielle des trois voies. Le modèle propose que lorsqu'un mouvement volontaire est sur le point d'être initié par des mécanismes corticaux, un signal corollaire est transmis simultanément du cortex moteur au GPi via la voie hyperdirecte. Le signal corollaire active les neurones GPi, entraînant ainsi l'inhibition de grandes zones du thalamus et du cortex cérébral, qui sont liées à la fois au programme moteur sélectionné et à d'autres programmes concurrents (en haut). Ensuite, un autre signal corollaire via la voie directe est transmis au GPi. Il inhibe une population spécifique de neurones pallidaux dans la zone centrale. Ces neurones pallidaux désinhibent leurs cibles et libèrent uniquement le programme moteur sélectionné (au milieu). Enfin, le troisième signal corollaire, via la voie indirecte, atteint le GPi pour y activer les neurones, inhibant ainsi considérablement leurs cibles (en bas). Tout au long du traitement séquentiel des informations ci-dessus, seul le programme moteur sélectionné est lancé, exécuté et terminé au moment sélectionné. D'autres programmes concurrents médiés par les neurones pallidaux des environs sont inhibés.*

A. : adapté de (Lanciego et al., 2012) ; B. : d'après (Nambu et al., 2000).

GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; SNc : substance noire pars compacta ; SNr : substance noire pars reticulata ; STN : noyau subthalamique.

La « voie directe » est celle des neurones du striatum qui synthétisent le GABA et la substance P et qui, après avoir reçu l'influx glutamatergique excitateur du cortex, projettent sur le GPi ainsi que sur la SNr en les freinant par l'action inhibitrice de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) (Albin et al., 1989; Alexander & Crutcher, 1990; Parent & Hazrati, 1995b; Nambu et al., 2000; Nambu, 2004) (**Figure 4.A**). Puis, le GPi et la SNr se connectent au thalamus pour le freiner, toujours via l'action du GABA, et le thalamus stimule en retour le cortex grâce au glutamate (**Figure 4.A**).

La « voie indirecte » utilise le GABA et l'enképhaline et projette sur le GPe en le freinant lequel va, à son tour, se projeter sur le NST qu'il ralentit ; le NST se projette ensuite sur le GPi et la SNr mais, cette fois-ci, en les stimulant tous deux via l'action de son neurotransmetteur, le glutamate (Albin et al., 1989; Alexander & Crutcher, 1990; Parent & Hazrati, 1995b; Nambu et al., 2000; Nambu, 2004) (**Figure 4.A**).

Ces deux voies ont des actions opposées. L'activation de la voie directe provoque une diminution de l'activité des noyaux de sortie des ganglions de la base (GPi et SNr) conduisant à une désinhibition de l'activité du thalamus donc, à une libération de son action excitatrice glutaminergique sur le cortex. La conséquence est donc une facilitation de l'action. A l'inverse, l'activation de la voie indirecte ralentit l'activité du thalamus et limite son influx excitateur sur le cortex, ce qui tend à freiner ou abolir l'action. La dopamine, libérée par la SNc au niveau du striatum, module l'activité de ces deux voies en activant la voie directe et inhibant la voie indirecte. Elle agit sur la voie directe via les récepteurs dopaminergiques striataux D1 portés par des neurones aux terminaisons axonales riches en substance P et dynorphine et sur la voie indirecte via les récepteurs dopaminergiques striataux D2 portés par des neurones aux terminaisons axonales riches en enképhaline (Gerfen et al., 1990) (**Figure 4.A**). Dans ce modèle, le système fonctionne de façon globale, l'activité neuronale des deux voies régulant le comportement produit sous l'influence directe de la quantité de dopamine libérée.

3.2 La voie hyperdirecte et le triple circuit

A la fin des années 1990, Nambu propose un nouveau modèle permettant d'intégrer une troisième voie, dite « voie hyperdirecte » (**Figure 4.A**). De premiers travaux chez le rongeur avait permis de mettre en évidence l'existence d'une voie excitatrice de latence courte via le NST (Kita, 1992). Nambu observe, lors d'enregistrement des neurones du NST et du GPi chez le primate non humain, qu'une stimulation corticale induit une réponse brève et précoce du

NST puis, une réponse différée du GPi (Nambu et al., 2000). Il décrit ainsi une voie cortico-subthalamique « hyperdirecte » ne se projetant pas sur le striatum mais directement sur le NST lequel projette à son tour sur le GPi (**Figure 4.A**). Par cette voie, le NST est considéré comme une autre porte d'entrée corticale dans le circuit des ganglions de la base, en plus du striatum (Mink & Thach, 1993; Kita, 1994; Mink, 1996; Levy et al., 1997; Nambu et al., 2000), puisqu'il reçoit des projections corticales directes, notamment frontales (Monakow et al., 1978; Kitai & Deniau, 1981; Nambu et al., 1996, 1997, 2002).

Cette voie hyperdirecte exerce de puissants effets excitateurs sur les noyaux de sortie des ganglions de la base (GPi et SNr) par le biais du glutamate et est plus rapide dans la conduction du signal depuis le cortex cérébral que les voies directe et indirecte (Nambu et al., 2002). Nambu propose alors une nouvelle version du modèle de fonctionnement des ganglions de la base en intégrant une dimension temporelle au modèle des trois voies de Mink (Mink & Thach, 1993; Nambu et al., 2000) (**Figure 4.B**). D'après ce modèle, les trois voies seraient activées de manière séquentielle : l'activation de la voie hyperdirecte permet une inhibition globale du système puis, la voie directe désinhibe la séquence comportementale désirée et, finalement, la voie indirecte inhibe le NST pour mettre fin à l'action (Nambu et al., 2000, 2002; Nambu, 2004) (**Figure 4.B**).

Des éléments plus récents, basées sur des études chez des patients parkinsoniens stimulés au sein du NST, ont montré que le rôle du NST ne se limite pas à supprimer un programme mais permet de choisir le plus adapté au contexte. Cette fonction s'étend au contrôle du comportement au sens large, notamment dans les situations conflictuelles où le NST va favoriser les actions dont l'issue semble la meilleure (Frank et al., 2007). Le rôle du NST serait donc de permettre la suppression d'actions automatiques non désirées et la facilitation d'un autre programme (Mink, 1996; Frank et al., 2007).

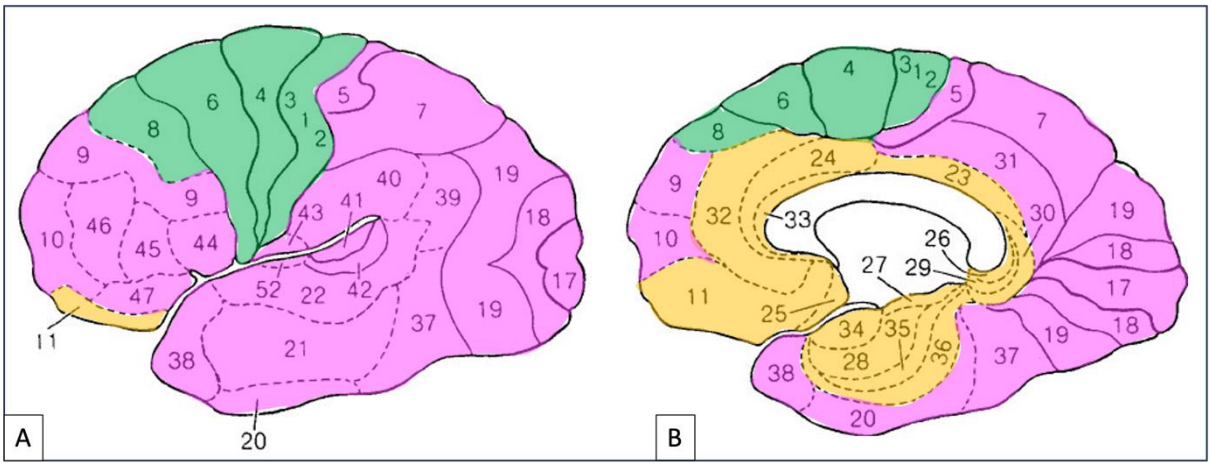
Ces modèles ont l'avantage de mettre l'accent sur l'implication des ganglions de la base dans la sélection, l'intégration, l'adaptation des différents paramètres de l'action visant au bon déroulement d'un programme appris ou en cours d'apprentissage dans un environnement donné, pour un sujet en particulier, à un instant *t*. Cependant il s'agit d'une simplification de la réalité, beaucoup plus complexe, des connexions au sein des ganglions de la base. D'abord, ces modèles privilégient certaines connexions sans prendre en compte l'ensemble de la connectivité beaucoup plus riche des ganglions de la base notamment la présence de boucles régulatrices internes comme, par exemple, la voie pallido-striatale (Mallet et al., 2012, 2016; Abdi et al.,

2015) (**Figure 4.A**). De même, ils n'incluent pas d'autres noyaux, tels que le complexe centre médian-parafasciculaire du thalamus, le noyau pédonculopontin, le noyau cunéiforme ou les colliculi supérieurs qui sont interconnectés avec les ganglions de la base (Percheron & Filion, 1991; Parent & Parent, 2005; Mena-Segovia et al., 2004; Haber, 2014). Enfin, le schéma régulateur de la dopamine est lui aussi une approximation de la réalité car il a été montré que les récepteurs D1 et D2 ne sont pas répartis de façon dichotomique sur les neurones des deux voies mais qu'ils sont le plus souvent colocalisés sur les mêmes neurones épineux (Aizman et al., 2000). Cependant, malgré leurs limites, ces différents modèles d'organisation et de fonctionnement des ganglions de la base permettent de mieux comprendre comment un dysfonctionnement de ces derniers peut engendrer des troubles fonctionnels.

4. Modèles territoriaux

4.1 Les cinq circuits

Chez le primate, l'ensemble des aires corticales peut être subdivisé en trois grandes régions fonctionnelles grâce aux fonctions attribuées à ces aires corticales : le cortex sensorimoteur, le cortex associatif et le cortex limbique (Flechsig, 1898) (**Figure 5**). Le cortex sensorimoteur, impliqué dans des fonctions sensorielles et motrices, regroupe les aires somato-sensorielles primaires (aires de Brodmann 1, 2 et 3 ou BA1-2-3), le cortex moteur primaire (M1 ou BA4), le cortex prémoteur (partie latérale de BA6), les aires motrices supplémentaire (SMA ou la partie médiale de BA6) et pré-supplémentaire (pré-SMA ou la partie la plus antérieure de BA6), l'aire oculomotrice (BA8) et les aires cingulaires motrices (BA23c et BA24c) (**Figure 5**). Le cortex limbique, impliqué dans des fonctions motivationnelles et émotionnelles, regroupe le cortex orbitofrontal médian (BA11), le cortex cingulaire antérieur (BA24), le cortex subcallosal (BA25), le cortex périrhinal (BA26), le cortex entorhinal (BA34), le cortex insulaire (BA14) et l'hippocampe (BA48) (**Figure 5**). Enfin, le cortex associatif, impliqué dans des fonctions complexes cognitives nécessitant l'intégration de différentes informations, regroupe toutes les autres aires corticales et en particulier le cortex préfrontal dorsolatéral (BA9), le cortex orbitofrontal latéral (BA10) ainsi que les cortex temporal, pariétal et occipital (**Figure 5**).

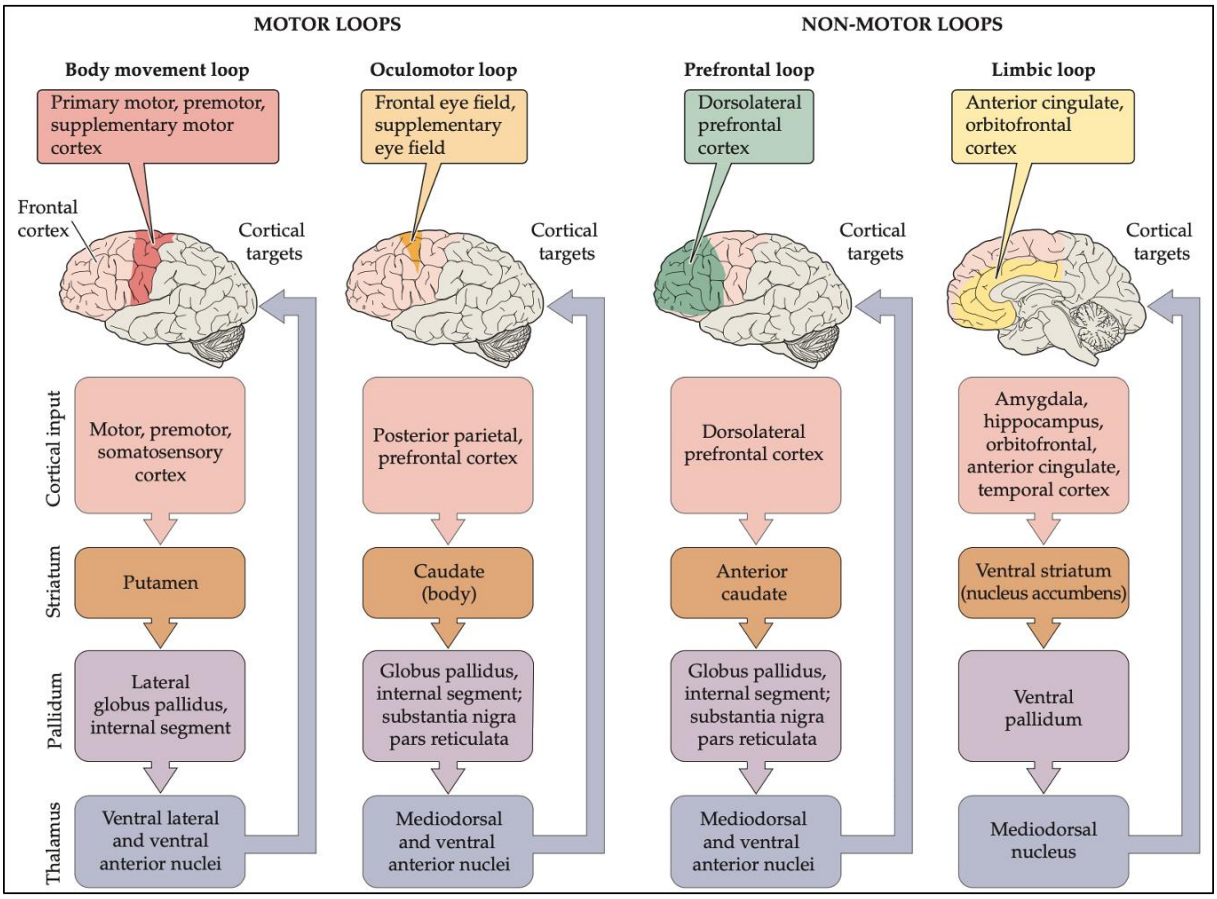


<u>Figure 5</u> : Les aires de Brodmann et les territoires anatomo-fonctionnels du cortex chez l'homme

*Les aires corticales sensorimotrices sont représentées en vert, les aires associatives en rose et les aires limbiques en jaune sur une vue latérale (***A.***) et une vue médiale (***B.***) du cerveau.*

Adapté de (Elliott, 1963).

L'analyse de l'origine des projections corticales frontales à destination des ganglions de la base a permis de mettre en évidence cinq circuits parallèles – ou boucles cortico-striato-thalamo-corticales (CSTC) – établis sur la base de la topographie des projections en provenance de différentes aires du cortex frontal sur le striatum, principale porte d'entrée dans le circuit des ganglions de la base. Ainsi, on distingue les circuits moteur, oculomoteur, préfrontal dorsolatéral, orbitofrontal et cingulaire antérieur, grâce aux fonctions attribuées à ces aires corticales (Alexander et al., 1986, 1991) (**Figure 6**). Les ganglions de la base traitent l'information au sein de leur circuiterie interne puis, reprojettent sur ces aires corticales via le thalamus (Alexander et al., 1986) (**Figures 4** et **6**). De ces différentes boucles CSTC, celles intervenant dans les fonctions sensorimotrices sont les mieux connues (Nambu et al., 2000; Nambu, 2004) (**Figure 6**). Le fonctionnement des boucles cognitives et limbiques est calqué sur celui de ces boucles motrices.



<u>Figure 6</u> : Boucles cortico-striato-thalamo-corticales motrices et non motrices

Représentation schématique actualisée des cinq circuits décrits initialement par (G. E. Alexander et al., 1986) : deux circuits moteurs en provenance des cortex moteur et oculomoteur, un circuit associatif regroupant les projections du cortex dorsolatéral préfrontal et un circuit limbique avec les projections des cortex orbitofrontal latéral et cingulaire antérieur. Dans la description initiale de (G. E. Alexander et al., 1986), les projections du cortex orbitofrontal latéral constituaient un deuxième circuit associatif et seules les projections du cortex cingulaire faisaient partie du circuit limbique.

D'après (Purves, 2018).

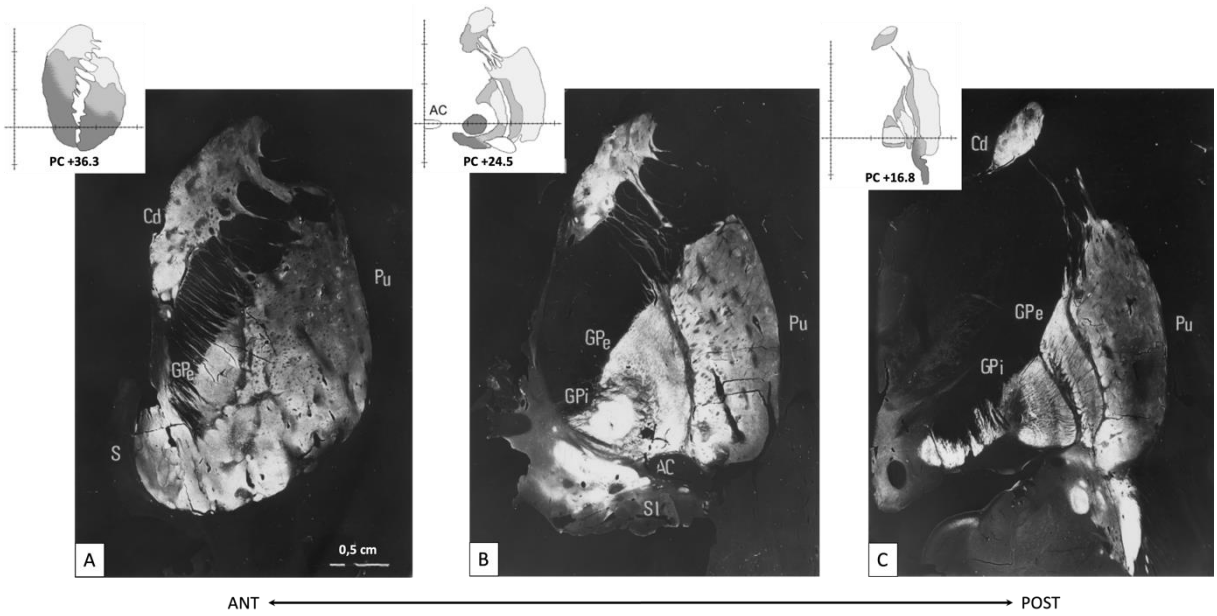
4.2 Les trois territoires

L'existence de ces cinq circuits a permis de comprendre la présence de réseaux fonctionnels véhiculant des informations motrices (cortex moteur et oculomoteur), associatives (cortex dorsolatéral préfrontal) et limbiques (cortex orbitofrontal latéral et cingulaire antérieur) (**Figure 6**). Le striatum (noyau caudé et putamen) étant la structure d'entrée dans le système des ganglions de la base, il est possible, en fonction du type d'afférences, de les regrouper en trois grands territoires fonctionnels au sein des ganglions de la base : un territoire sensorimoteur traitant des informations sensorielles et motrices, un territoire associatif traitant des informations cognitives, et un territoire limbique traitant des informations émotionnelles et

motivationnelles (Parent, 1990) (**Figure 11.A**). En effet, ce modèle des cinq voies CSTC n'est pas compatible avec une préservation de l'information au niveau de chaque noyau puisqu'une décroissance de volume a lieu à chaque relais au sein des ganglions de la base (**Figure 11.A**). Ainsi, le volume du striatum est 21 fois plus élevé que celui du GPi et 63 fois plus élevé que celui du NST (Yelnik, 2002). Ceci rend donc obligatoire une convergence de l'information d'un noyau à l'autre.

Ces trois territoires anatomo-fonctionnels se maintiennent tous le long des boucles de connexions pour chaque noyau des ganglions de la base (Parent, 1990) (**Figure 11.A**). Ils ont été objectivés dans le striatum et le pallidum, d'abord chez le singe en traçage axonal (Haber, 2003) puis chez l'homme in vivo, grâce à des études en IRM fonctionnelle (Haber & Knutson, 2010; Choi et al., 2012) et de diffusion (Lehéricy et al., 2004; Draganski et al., 2008), et ex vivo, par l'étude de l'immunomarquage à la calbindine qui se présente sous la forme d'un marquage faible pour le territoire sensorimoteur, intermédiaire pour le territoire associatif et fort pour le territoire limbique[7] (Karachi et al., 2002; Yelnik et al., 2007). (**Figure 7**). Ces territoires ne sont pas ségrégés mais forment un continuum fonctionnel, avec un chevauchement entre les différents territoires (Karachi et al., 2002). Ce chevauchement entre les différents territoires permet une interface entre diverses fonctions afin d'accomplir des tâches complexes telles que l'apprentissage et la formation de comportements automatiques moteurs, intellectuels et émotionnels, ainsi que la planification et la sélection d'actions en fonction des résultats souhaités, par l'intégration d'informations non seulement sensorimotrices mais aussi cognitives, émotionnelles et motivationnelles provenant du cortex cérébral (Agid et al., 2003; Agid, 2013; Gerfen & Bolam, 2016; Steiner & Tseng, 2017). Parmi les systèmes effecteurs du comportement ciblés figurent les noyaux thalamiques qui se projettent vers les zones corticales frontales impliquées dans la planification et l'exécution du mouvement, les régions du mésencéphale, y compris le colliculus supérieur, qui contribue à la génération des mouvements oculaires, le noyau pédonculopontin, impliqué dans les mouvements d'orientation et les systèmes hypothalamiques associés aux fonctions autonomes (Gerfen & Bolam, 2016; Steiner & Tseng, 2017).

[7] A l'exception du shell du noyau accumbens qui ne fixe pas la calbindine (Karachi et al., 2002).



<u>Figure 7</u> : Territoires anatomo-fonctionnels du complexe striato-pallidal chez l'homme

Photomicrographies sur fond noir de l'immunoréactivité à la calbindine dans le complexe striatopallidal humain. Les sections sont présentées dans l'axe antéro-postérieur.

Les zones blanches correspondent à des régions fortement marquées à la calbindine. Il existe un gradient ventro-dorsal avec, pour chaque noyau étudié, l'intensité de marquage la plus forte dans les régions ventro-médiales et l'intensité la plus faible, dans les régions dorso-latérales.

Les encarts présentent les contours numérisés pour chaque coupe. Les régions de marquage faible, intermédiaire et fort sont représentées par trois nuances de gris. Pour chaque niveau, la localisation antéro-postérieure est donnée en référence à la commissure postérieure (PC).

D'après (Karachi et al., 2002).

AC : commissure antérieure ; Cd : noyau caudé ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; Pu : putamen ; S : shell du noyau accumbens ; SI : substantia innominata.

Bien que ces réseaux ne soient pas strictement parallèles, avec de nombreuses zones de recouvrement, ces différents territoires anatomo-fonctionnels restent identifiables et ont un rôle fonctionnel différent, utilisable en thérapeutique. Le NST ne fixant pas la calbindine, l'apport de données cliniques obtenues en SCP chez le patient parkinsonien s'est avéré crucial pour mieux comprendre l'organisation fonctionnelle de ce noyau.

C. Expérience clinique

Chez des patients parkinsoniens opérés par SCP bilatérale du NST, des effets secondaires d'ordre psychique ont été observés, tant positifs, avec la guérison de troubles obsessionnel compulsifs (TOC) (Mallet et al., 2002; Fontaine et al., 2004), que négatifs, avec l'apparition d'une hypomanie (Mallet et al., 2007; Ulla et al., 2011; Welter et al., 2014), de rires

immotivés (Krack et al., 2001), d'une impulsivité pathologique voire, d'une agressivité (Bejjani et al., 2002; Sensi et al., 2004) ou encore, d'une dépression sévère (Bejjani et al., 1999; Mallet et al., 2007). Chez les patients avec hypomanie, les électrodes se trouvaient dans la région antéro-médiale du NST (**Figure 8.A**). Ces observations cliniques ont mis en évidence un rôle probable du NST dans l'intégration émotionnelle (Mallet et al., 2007) et l'efficacité potentielle de la stimulation du NST antéro-médial dans le traitement du TOC (Alegret et al., 2001; Houeto et al., 2006; Ardouin et al., 2006). Ainsi, un premier essai multicentrique, randomisé, contrôlé et en double aveugle a été réalisé chez huit patients souffrant de TOC réfractaires au traitement médical (Mallet et al., 2008) (**Figures 8.B** et **C** ainsi que **25**). Les coordonnées indirectes proposées pour cette nouvelle cible chirurgicale étaient 2 mm en avant et 1 mm en dedans de la cible utilisée chez les patients atteints de la Maladie de Parkinson[8], à la limite des territoires associatif et limbique du NST proposé par l'atlas des ganglions de la base de Yelnik et Bardinet sur la base de données anatomo-fonctionnelles obtenues chez le primate non humain[9] (Karachi et al., 2002; Francois et al., 2004; Yelnik et al., 2007; Bardinet et al., 2009) (**Figure 8.B** et **D** ; **Tableau 2**). Les résultats ont montré que le score Y-BOCS (Yale and Brown Obsessive Compulsive Scale) de sévérité du TOC était significativement amélioré de 31% en moyenne par rapport à la condition OFF stimulation (Mallet et al., 2008) (**Figure 8.C**). Cet essai a démontré la capacité de la SCP du NST antéro-médial à atténuer de manière significative les obsessions et les compulsions chez ces patients résistants à tout traitement (Mallet et al., 2008).

[8] Les coordonnées indirectes théoriques de la cible Parkinson au sein du NST sont : X = 11 mm ; Y = 11 mm ; Z = 4 mm (origine CP) (Benabid et al., 2002) (**Tableau 2**).

[9] Cf. **Partie II-B.** ***1.1 Projections pallidales externes sur le NST : la voie pallido-subthalamique (voie indirecte)***.

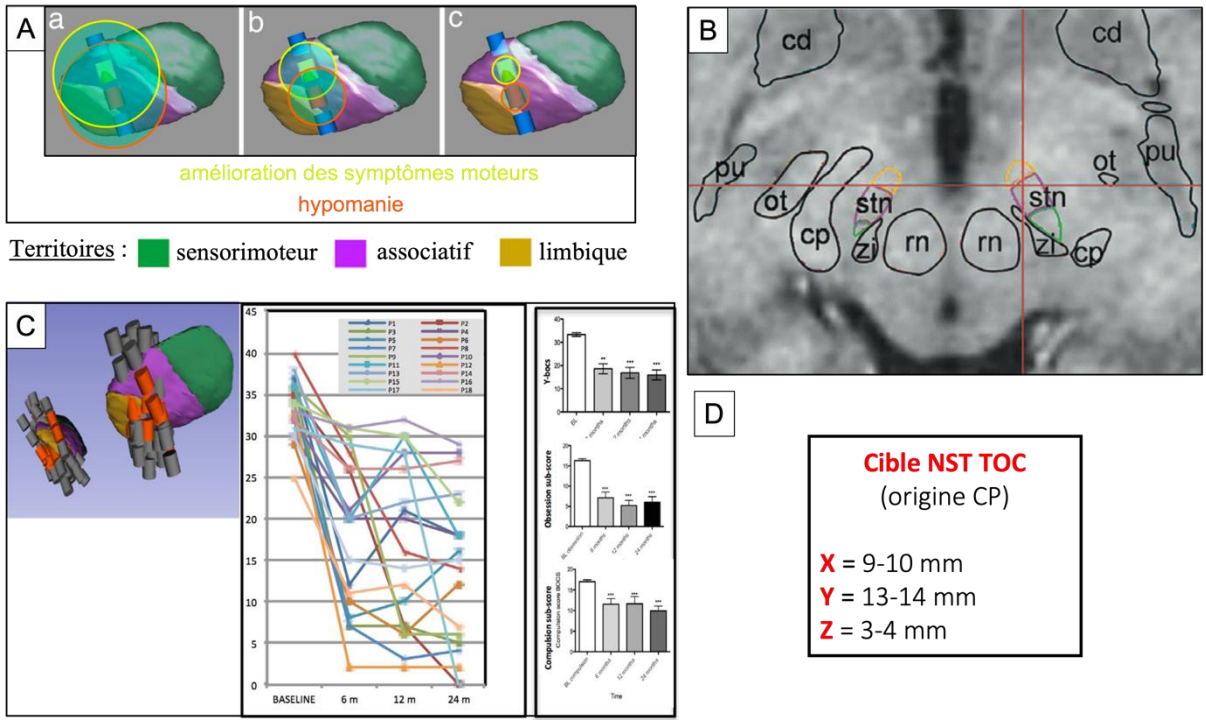


Figure 8 : La SCP du NST antéro-médial dans le TOC

A. *Mécanismes possibles par lesquels la stimulation du contact ventral (orange) mais pas du contact dorsal (vert clair) pourrait induire un état hypomaniaque chez un patient parkinsonien implanté au niveau du NST et chez lequel l'amélioration d'un TOC préopératoire a été constatée lors de l'activation du contact orange (antéro-médian) versus amélioration de ses symptômes parkinsoniens obtenue lors de l'activation du contact vert clair (dorso-latéral). Les différentes tailles de cercles modélisent des VAT de 4 mm de diamètre (***A.a***), 2 mm de diamètre (***A.b***) et 1 mm de diamètre (***A.c***) permettant de circonscrire les territoires responsables des effets observés avec de plus en plus de précision.*

B. *Localisation de la cible du NST antéro-médial pour le TOC, à la jonction des territoires associatif (rose) et limbique (jaune) proposés par l'atlas des ganglions de la base de Yelnik et Bardinet, représentée ici au niveau du NST gauche.*

C. *Localisation des contacts actifs (orange) chez les patients TOC implantés et scores Y-BOCS individuels pour tous les patients en préopératoire (baseline) puis à 6, 12 et 24 mois après l'intervention chirurgicale. Les scores Y-BOCS moyens et sous-scores pour les obsessions et les compulsions en préopératoire, à 6, 12 et 24 mois postopératoires sont donnés à droite. Y-BOCS : échelle d'obsession-compulsion de Yale et Brown ; **p<0,0005 ; ***p<0,0001.*

D. *Coordonnées indirectes théoriques de la cible du TOC dans le NST antéro-médial : X est 9-10 mm latéral à la ligne CA-CP, Y est 13-14 mm en avant de CP et Z est 3-4 mm sous CA-CP. Voir aussi le* **Tableau 2**.

A : d'après (Mallet et al., 2007) ; B. : d'après (Mallet et al., 2008) ; C. : d'après (Chabardes et al., 2020). Les trois territoires du NST sont représentés à partir de l'atlas de Yelnik et Bardinet (Yelnik et al., 2007; Bardinet et al., 2009).

cd : noyau caudé ; cp : pédoncule cérébral ; ot : tractus optique ; pu : putamen ; rn : noyau rouge ; stn : noyau subthalamique ; zi : zona incerta.

D. Le NST, une structure hétérogène

Les observations cliniques d'effet limbiques et émotionnels obtenus après SCP du NST antéro-médial chez des patients parkinsoniens ont été confirmées par les résultats positifs obtenus chez les patients atteints de TOC implantés de façon similaire. En parallèle, des études lésionnelles chez le singe ont conforté l'idée d'une hétérogénéité fonctionnelle au sein du NST. Ainsi, le dysfonctionnement réversible du NST par injection de bicuculline[10] provoquait l'apparition de comportements stéréotypés (léchage et morsure des doigts) et/ou une hyperactivité dans le territoire antéro-médial du noyau alors qu'elle causait des mouvements anormaux des membres (hémiballisme controlatéral) dans le territoire postérolatéral (Karachi et al., 2009).

Tous ces éléments ont montré que le rôle du NST ne se limite pas au contrôle moteur mais qu'il est également impliqué dans un contrôle comportemental impliquant notamment des fonctions cognitives et émotionnelles. Le NST est donc un noyau hétérogène, avec différents territoires anatomo-fonctionnels.

[10] La bicuculline est un antagoniste compétitif des récepteurs $GABA_A$.

PARTIE II : Le NST et la région subthalamique

A. Le NST antéro-médial et la Région Médiale Subthalamique (RMS)

1. Étude du champ dendritique : un noyau « ouvert » sur la région médiale adjacente

Chez le primate humain et non humain, les neurones du NST ont cinq à huit dendrites longues et lisses avec quelques épines (Sato et al., 2000b). L'étendue et la forme du champ dendritique des neurones subthalamiques varient en fonction de la position des corps cellulaires au sein du noyau. Pour les neurones centraux, il est de forme ellipsoïdale, s'étendant sur près des deux tiers du noyau avec des dimensions moyennes de 1200*600*300 μm, et un grand axe parallèle à l'axe rostro-caudal du noyau (Yelnik & Percheron, 1979; Sato et al., 2000b) (**Figure 9.B**). En revanche, les neurones marginaux proches des bords du NST ont un champ dendritique ellipsoïdal plus petit et orienté parallèlement aux limites du noyau, leurs dendrites se rangeant parallèlement au bord du noyau (Yelnik & Percheron, 1979; Sato et al., 2000b) (**Figure 9.A**). Les corps cellulaires sont un peu plus petits et les dendrites plus courtes dans la partie caudale du noyau comparativement à sa partie rostrale mais les domaines dendritiques sont toujours ellipsoïdaux (Yelnik & Percheron, 1979). Cette organisation n'est pas retrouvée au pôle antéro-médial du noyau où les dendrites des neurones marginaux franchissent les limites du NST pour aller dans la région médiale adjacente au NST, ou Région Médiale Subthalamique (RMS), rendant absente la limite nucléaire médiale (Yelnik & Percheron, 1979; Hammond & Yelnik, 1983).

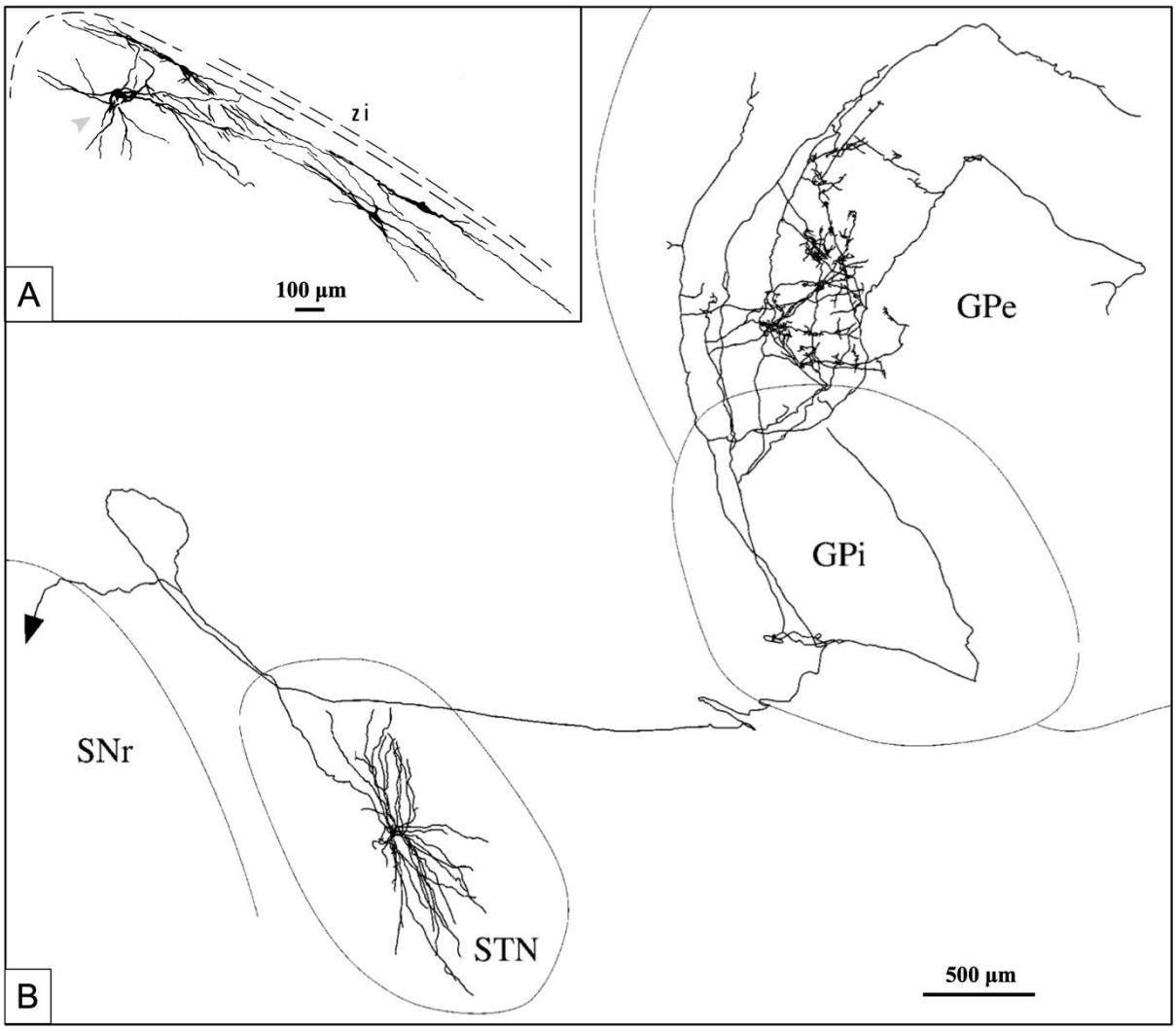


Figure 9 : Projections axonales et champ dendritique des neurones du NST

A. *Reconstruction de neurones marginaux et d'un neurone central (tête de flèche) dans le NST humain (coupe sagittale). Les dendrites des neurones marginaux sont orientées parallèlement aux limites du noyau, sans les franchir.*

B. *Reconstruction d'un neurone central du NST obtenu en traçage axonal chez le primate non humain (coupe sagittale). Le champ dendritique est de forme ellipsoïdale et couvre environ les 2/3 du noyau. Le neurone porte un axone principal se divisant en deux branches opposées : la première branche monte vers le pallidum et se ramifie dans le GPi et le GPe tandis que la deuxième branche descend vers le mésencéphale pour projeter sur les neurones de la substance noire réticulée (sous-type I).*

A. : adapté de (Yelnik & Percheron, 1979) ; B. : d'après (Sato et al., 2000b).

GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; SNr : substance noire réticulée ; STN : noyau subthalamique ; ZI : zona incerta.

2. Présentation et définition de la RMS

Le NST est un noyau ouvert à sa partie médiale, donc vers la Région Médiale Subthalamique (RMS) qui s'étend du NST jusqu'à la paroi du troisième ventricule (**Figures 10**

et **18**). La RMS n'est pas clairement définie dans la littérature, de même que les neurones et faisceaux de fibres qui la constituent. La plupart des auteurs identifient cette région comme faisant partie de « l'hypothalamus latéral » (Groenewegen & Berendse, 1990; Goto & Swanson, 2004; Lévesque & Parent, 2005; Naidich & Duvernoy, 2009; Parent et al., 2011; Haynes & Haber, 2013; Wallén-Mackenzie et al., 2020) ou parfois, de « l'hypothalamus postérieur » (Wallén-Mackenzie et al., 2020). La morphologie de la RMS sera détaillée plus loin[11].

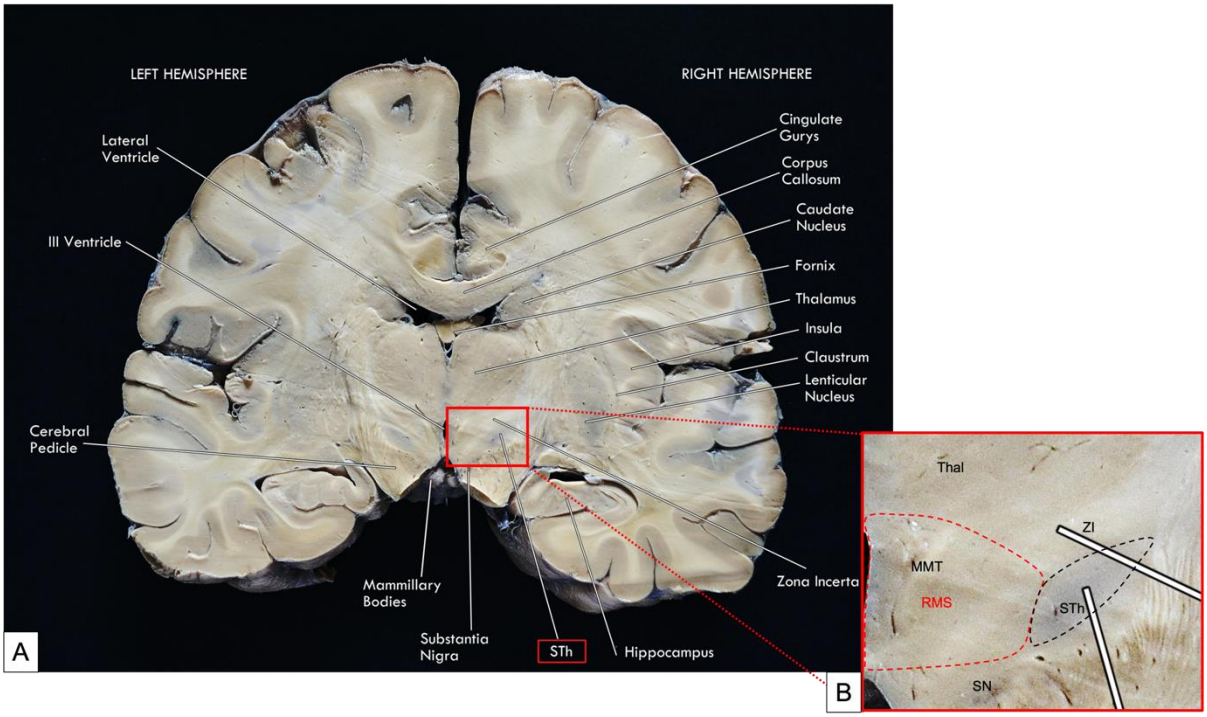


Figure 10 : La région subthalamique chez l'homme

A. *Coupe coronale d'un cerveau humain au niveau du noyau subthalamique et de la région médiale subthalamique correspondant au plan de section* **B.** *de la* **Figure 1**.

B. *Encart sur la région subthalamique comprenant le noyau subthalamique et la région médiale subthalamique.*

A et B : adapté de (Emmi et al., 2020).

MMT : faisceau mamillo-thalamique ; RMS : région médiale subthalamique ; SN : substance noire ; STh : noyau subthalamique ; Thal : thalamus ; ZI : zona incerta.

B. Territoires anatomo-fonctionnels

La notion de territoires anatomo-fonctionnels est tirée de la description par Alexander de l'existence de cinq circuits CSTC parallèles[12] au sein des ganglions de la base, chez le singe

[11] Cf. **Partie II-C. La RMS, une région complexe faisant le lien entre ganglions de la base et système limbique**.

[12] Cf. **Partie III-B. *1.2 Physiopathologie du TOC***.

(Alexander et al., 1986) (**Figure 6**). Du fait de sa position unique au sein des ganglions de la base – à la fois relais excitateur dans la voie indirecte et seconde porte d'entrée dans le circuit des ganglions de la base grâce à la voie hyperdirecte – la subdivision anatomo-fonctionnelle du NST peut être identifiée en fonction des afférences pallidales externes ou corticales qu'il reçoit. Ces deux types de projections afférentes ne donnent pas exactement les mêmes territoires sur le NST, comme rappelé ci-dessous. D'autre part, les connexions sur la RMS et la présence de territoires anatomo-fonctionnels dans cette région sont très peu connus puisque qu'il ne s'agit pas d'un noyau.

1. Projections afférentes pallidales externes

1.1 Projections pallidales externes sur le NST : la voie pallido-subthalamique (voie indirecte)

Une des principales afférences inhibitrices du NST provient du GPe, la projection pallido-subthalamique étant la composante essentielle de la voie dite « indirecte » au sein des ganglions de la base (Parent & Hazrati, 1995b; Joel & Weiner, 1997; Sato et al., 2000a) (**Figures 1** et **4**). Les fibres de ce faisceau pallido-subthalamique sont GABAergiques et, au sein du NST, leurs terminaisons présentent de nombreuses varicosités formant des synapses principalement avec les dendrites proximales et les somas des neurones subthalamiques (Parent & Hazrati, 1995a; Shink et al., 1996; Sato et al., 2000a). Ces projections pallidales présentent en outre une immunoréactivité positive à la parvalbumine (Gallay et al., 2008).

Chez le singe, les études de traçage axonal ont montré une organisation topographique de la voie pallido-subthalamique. Le GPe rostral projette sur les deux tiers médians du NST rostral et sur le tiers médian de la partie centrale du NST, les deux tiers dorsaux du GPe central projettent sur les deux tiers latéraux du NST central tandis que le tiers ventral du GPe central et le tiers caudal du GPe projettent vers les régions latérale et caudale du NST et, enfin, le GPe ventral est connecté au NST ventral. (Haber et al., 1993; Shink et al., 1996; Francois et al., 2004; Karachi et al., 2005). Ces territoires anatomo-fonctionnels définis par les projections pallidales externes au sein du NST ont été confirmés par d'autres travaux donnant une valeur fonctionnelle à cette organisation tripartite (Parent et al., 1984; Alexander et al., 1986; Haber et al., 1990; Saint-Cyr et al., 1990; Hedreen & Delong, 1991; François et al., 1994; Parent & Hazrati, 1995c) (**Figure 11.A**). Des traceurs axonaux ont été injectés dans les mêmes sites pallidaux où des comportements anormaux avaient été précédemment obtenus par

microinjections de bicuculline[13], objectivant que la partie postéro-latérale du NST reçoit des projections sensorimotrices, la portion centrale, des projections associatives et l'extrémité antéro-médiale, des projections limbiques (Grabli, 2004; Francois et al., 2004) (**Figure 11.C**). A l'instar du striatum et du pallidum, les « frontières » entre ces différents territoires anatomo-fonctionnels ne sont pas nettes mais s'organisent selon un gradient médio-latéral et antéro-postérieur avec des zones de recouvrement entre les territoires au sein du NST (Karachi et al., 2005).

Par rapport à l'arborisation dendritique des neurones du NST (1,200*600*300 μm en moyenne[14]), l'arborisation axonale des neurones du GPe est environ deux fois plus petite (544*388*217 μm en moyenne) ce qui signifie qu'un seul neurone du NST reçoit ainsi des informations convergentes de plusieurs axones pallidaux (Karachi et al., 2005). De plus, les axones pallidaux peuvent établir des contacts synaptiques avec toutes les parties d'un arbre dendritique subthalamique, y compris les régions distales. Ces deux caractéristiques (recouvrement des territoires et étendue du champ dendritique) signifient qu'un seul neurone du NST peut recevoir des informations provenant de projections anatomo-fonctionnelles distinctes, permettant ainsi l'intégration de l'information, en particulier à la frontière entre deux territoires de projection adjacents (Francois et al., 2004; Karachi et al., 2005).

[13] La bicuculline est un antagoniste compétitif des récepteurs $GABA_A$.

[14] Cf. **Partie II-A.** ***1 Étude du champ dendritique : un noyau « ouvert » sur la région médiale adjacente***.

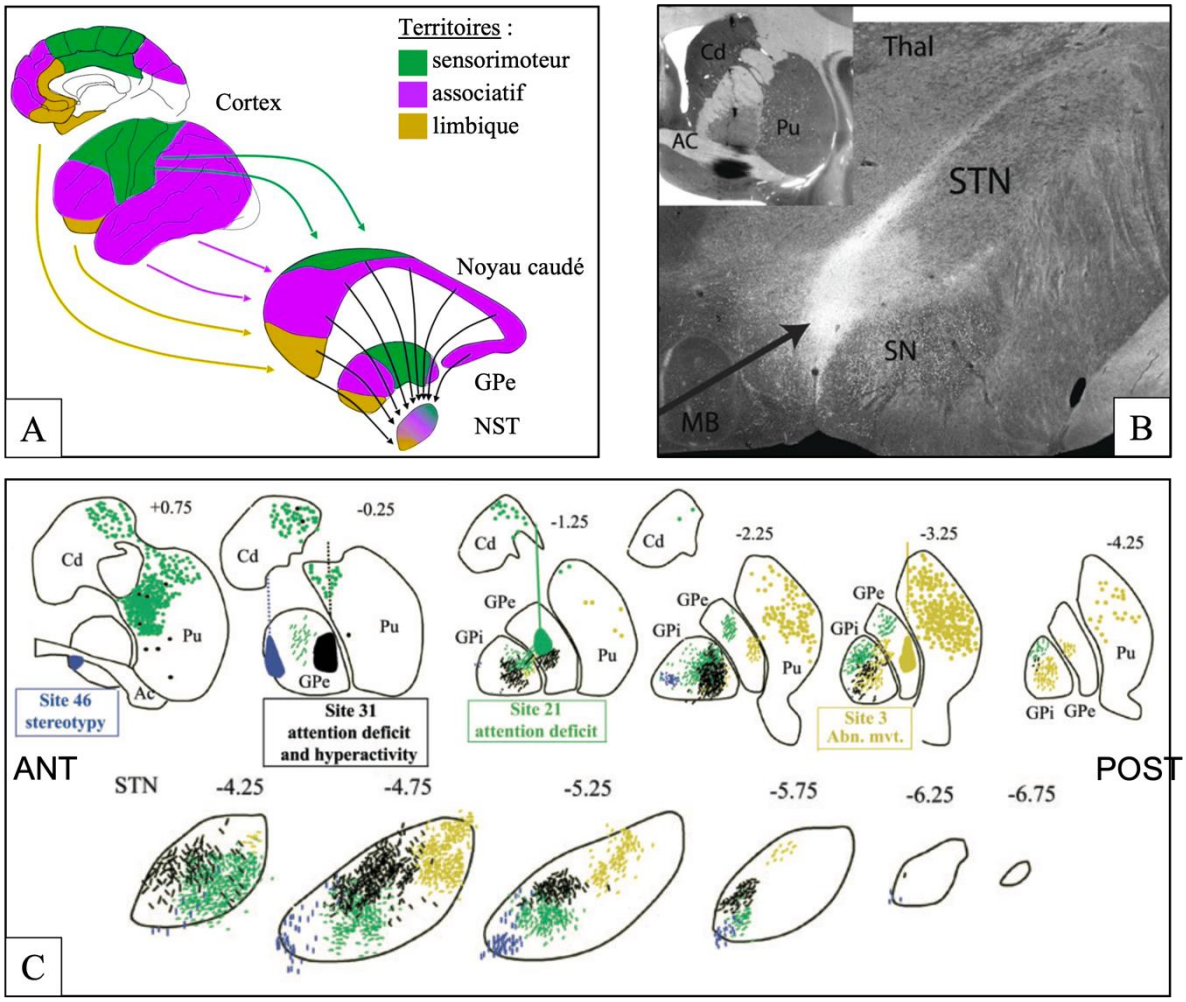


Figure 11 : Afférences pallidales externes sur le NST et la RMS

A. *Territoires anatomo-fonctionnels des ganglions de la base chez l'homme. Illustration schématique de la convergence des projections du cortex cérébral, du noyau caudé et du globus pallidus (GPe représenté) sur le NST.*

B. *Coupe coronale d'un cerveau de singe illustrant les projections pallidales externes sur le NST s'étendant médialement dans la RMS à la suite d'une injection dans le pallidum ventral sous-commissural (encart).*

C. *Organisation des projections pallidales externes sur le NST, après injections de traceurs dans différentes portions du GPe, dans les mêmes sites où des comportements anormaux avaient été précédemment obtenus par microinjections de bicuculline (mouvements anormaux (jaune), déficit de l'attention seul (vert), hyperactivité et déficit de l'attention associés (noir), stéréotypies (bleu)). On remarque un chevauchement partiel entre les différents réseaux neuronaux sensorimoteur (jaune), associatif (vert et noir) et limbique (bleu) au niveau du NST. Les niveaux des coupes coronales sont indiqués en mm par rapport à la commissure antérieure (Ac).*

A. : adapté de (Mallet et al., 2007) ; B. : d'après (Haynes & Haber, 2013) ; C. : d'après (Francois et al., 2004).

Ac : commissure antérieure ; Cd : noyau caudé ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; Pu : putamen ; NST : noyau subthalamique ; SN : substance noire ; STN : noyau subthalamique ; Thal : thalamus.

Chez l'homme, des projections pallidales externes sur le NST n'ont jamais été mises en évidence par tractographie, la présence de la capsule interne située entre le NST et le GPe ne

permettant pas de visualiser facilement de petites fibres non myélinisées passant à travers la capsule.

Les projections corticales sur le NST ont été mises en évidence en tractographie in vivo et ex vivo avec une distribution topographique similaire à celle décrite chez le singe (Aravamuthan et al., 2007; Lambert et al., 2012; Plantinga et al., 2016; Pujol et al., 2017). Ces résultats laissent supposer que l'organisation des territoires fonctionnels des projections pallidales externes au sein du NST est probablement la même que celle décrite chez le primate non humain. L'analyse en densité optique de l'immunomarquage des récepteurs GABAergiques au sein du NST humain et leur modélisation quantitative en 3D a montré l'existence d'un gradient de densité croissant le long de l'axe postéro-latéral à antéro-médial du noyau, ce qui pourrait être dû à la densité de corps cellulaires plus forte médialement[15] ou bien suggérer une innervation pallidale inhibitrice plus marquée dans les territoires limbiques du NST (Alkemade et al., 2019) (**Figure 3.D**).

1.2 Projections pallidales externes sur la RMS

Chez le singe, des injections de traceurs axonaux réalisées dans le GPe ventral (i.e. limbique) ont mis en évidence des axones projetant à la fois sur le tiers médial du NST et poursuivant leur course médialement vers la RMS (Haber et al., 1993; Karachi et al., 2005) (**Figure 11.B**). Ces projections pallidales externes limbiques présentent une organisation topographique médio-latérale : les fibres en provenance des sites d'injections les plus latéraux du GPe ventral projettent au niveau du NST antéro-médial alors que les fibres en provenance des régions les plus médiales du GPe ventral projettent elles sur la RMS médiale[16], les fibres en provenance des sites d'injection intermédiaires projetant au niveau de la partie la plus latérale de la RMS[17], au contact du NST antéro-médial (Haber et al., 1993).

Chez l'homme, quelques études de tractographie in vivo font état d'une connectivité structurelle entre l'hypothalamus latéral et postérieur (contenant probablement tout ou partie de la RMS) et le pallidum, sans distinction entre ses compartiments externe et interne, voire avec le noyau lenticulaire de manière plus générale (Lemaire et al., 2011; Kullmann et al., 2014).

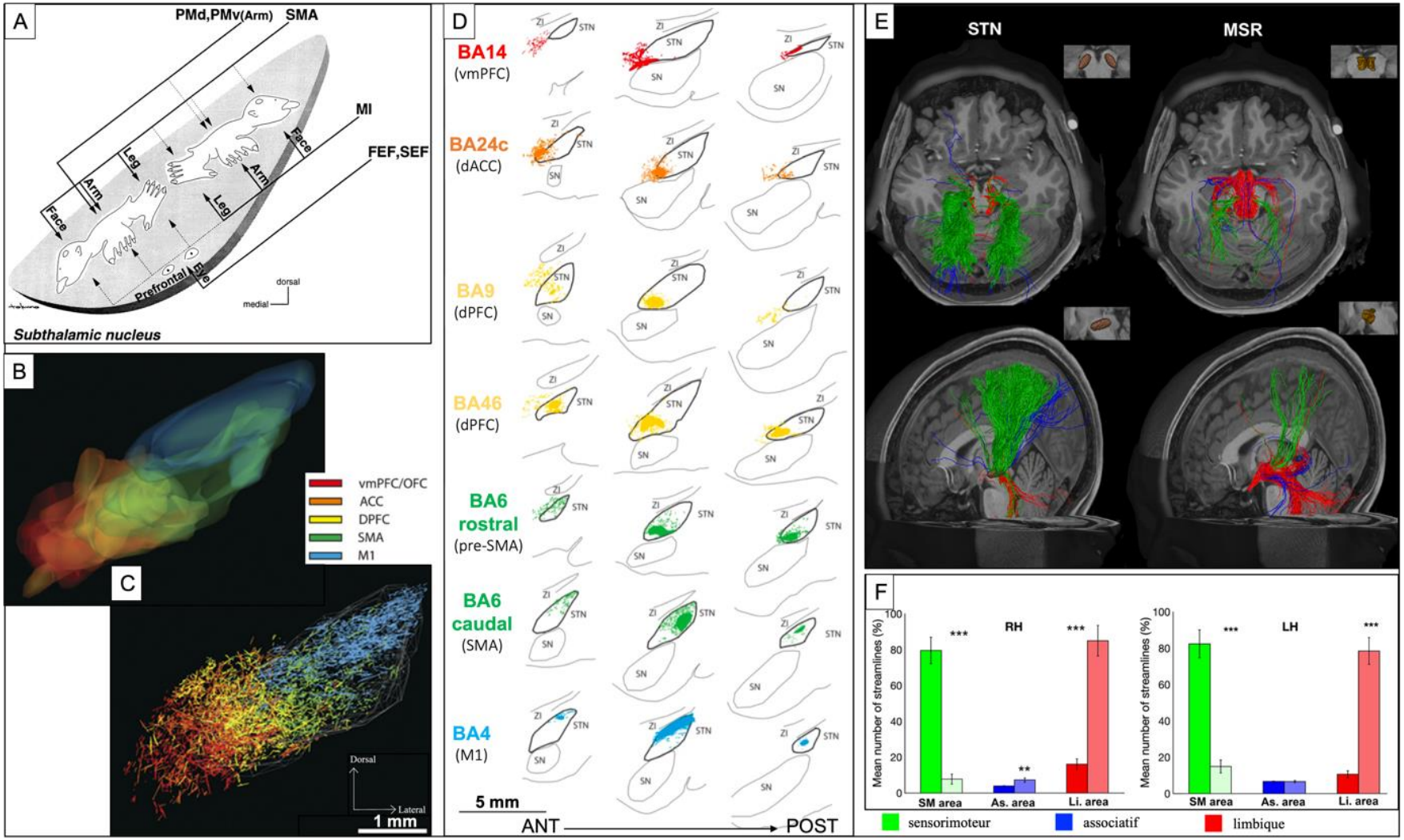
[15] Cf. **Partie I-B.** ***2.2 Populations cellulaires du NST***.
[16] Décrite comme « l'hypothalamus médian » dans (Haber et al., 1993).
[17] Décrite comme « l'hypothalamus latéral » dans (Haber et al., 1993).

2. Projections afférentes corticales

2.1 Projections corticales sur le NST : la voie cortico-subthalamique (voie hyperdirecte)

Comme le striatum, le NST est une structure d'entrée des afférences corticales sur le système des ganglions de la base (**Figures 1** et **4**). Par cette voie monosynaptique, dite « voie hyperdirecte » (Nambu et al., 1996, 1997), le NST est capable de moduler rapidement le fonctionnement du système des ganglions de la base (Maurice et al., 1998). Une étude détaillée en traçage axonal de la voie hyperdirecte en provenance du cortex moteur primaire (M1) chez le singe a montré qu'elle provient principalement de collatérales issues d'axones du faisceau pyramidal et que les faisceaux cortico-subthalamique et cortico-striatal sont bien deux entités différentes (Coudé et al., 2018).

De nombreuses données expérimentales en traçage axonal chez le singe montrent que le NST reçoit des projections en provenance des aires corticales motrices et prémotrices (Künzle, 1975, 1978; Monakow et al., 1978; Jürgens, 1984; Nambu et al., 1996, 1997, 2002; Nambu, 2011; Inase et al., 1999; Takada et al., 2001; Haynes & Haber, 2013). Ces projections sont ipsilatérales et présentent une organisation topographique et somatotopique (Nambu et al., 1996, 1997). Les projections les plus denses sont en provenance de l'aire motrice primaire BA4 laquelle projette sur l'ensemble du noyau mais massivement sur la partie dorso-latérale du NST et moins sur la partie médiale, avec une organisation somatotopique, la face étant représentée latéralement puis, le bras et, médialement, la jambe (Monakow et al., 1978; Nambu et al., 1996, 2002; Nambu, 2011) (**Figure 12.A**). Les projections en provenance de la SMA sont moins importantes et essentiellement concentrées sur la partie dorso-médiale du NST, moins sur la région dorso-latérale, avec une somatotopie inverse à celle des projections de BA4 (Monakow et al., 1978; Künzle, 1978; Nambu et al., 1996, 1997, 2002; Inase et al., 1999; Takada et al., 2001) (**Figure 12.A**). A ces projections de la SMA, se joignent aussi des projections en provenance des divisions dorsale (PMd) et ventrale (PMv) du cortex prémoteur (Nambu et al., 2002) (**Figure 12.A**).



<u>Figure 12</u> : Afférences corticales sur le NST et la RMS

A. *Organisation des projections cortico-subthalamiques du cortex moteur primaire (MI, équivalent de BA4), de l'aire motrice supplémentaire (SMA), des divisions dorsale (PMd) et ventrale (PMv) du cortex prémoteur, du champ oculaire frontal (FEF) et du champ oculaire supplémentaire (SEF). Les lignes pleines indiquent les entrées majeures, les lignes pointillées, les entrées mineures. On remarque que les entrées en provenance de MI se terminent principalement dans la partie dorsolatérale du NST ("domaine MI") et celles de la SMA, du PMd et du PMv dans la partie dorso-médiale ("domaine SMA/PM"). La somatotopie dans chaque domaine est inversée. Les entrées oculomotrices (FEF et SEF) sont situées dans la région ventrale du NST. Les projections en provenance du cortex préfrontal sont dans les régions les plus ventrales du NST.*

B. et **C.** *Projections corticales frontales denses (***B.***) et diffuses (***C.***) sur le NST chez le singe. La topographie est la même mais les projections diffuses présentent un degré de recouvrement plus grand entre les différents territoires de projection, notamment celles en provenance de la SMA qui partagent un large territoire de projection commun avec celles en provenance du cortex préfrontal (vmPFC/OFC, dPFC).*

D. *Cartographie détaillée des projections corticales frontales sur la région subthalamique chez le singe. Trois coupes coronales, régulièrement espacées le long de l'axe rostro-caudal, sont représentées pour indiquer les niveaux approximatifs antérieur (AP = 11,1 mm), central (AP = 10,2 mm) et le tiers postérieur (AP = 9,0 mm) du NST (AP : distance par rapport à la commissure antérieure). Les projections du vmPFC/OFC (rouge) sont principalement en dehors des frontières médiales conventionnelles du NST, au niveau de la RMS, et concentrées dans le tiers antérieur. Les projections du dACC (orange) sont condensées sur la pointe médiale du NST et s'étendent médialement vers la RMS adjacente. Les projections du dPFC (jaune) se situent dans la moitié médiale du NST, dorsalement et latéralement aux projections du dACC. Les projections du cortex prémoteur rostral (vert) apparaissent caudalement à d'autres projections du PFC mais chevauchant largement la zone de projection de ces dernières. Les projections du cortex prémoteur caudal (vert) sont situées dans le NST ventrolatéral. Enfin, les projections de M1 (bleu) occupent le NST dorsolatéral et semblent se chevaucher principalement avec la zone caudale des projections prémotrices. Dans cette représentation, les fibres sensorimotrices sont représentées en bleu et vert, les fibres associatives en jaune et les fibres limbiques en orange et rouge.*

E. *Représentation 3D des fibres reliant le cortex global au NST et à la RMS en tractographie in vivo chez l'homme : vue 3D dans les plans axial (ligne supérieure) et sagittal (ligne inférieure) des fibres sensorimotrices (vert), associatives (bleu) et limbiques (rouge) connectées au NST (à gauche) et à la RMS (à droite). On remarque que le NST reçoit principalement des projections corticales sensorimotrices alors que la RMS reçoit majoritairement des projections corticales limbiques.*

F. *Histogramme montrant le nombre moyen total de fibres (%), reliant les aires corticales (sensorimotrices, associatives ou limbiques) au NST (couleurs vives) ou à la RMS (couleurs pastel) en tractographie in vivo chez l'homme (**p ≤ 0,01 ; ***p ≤ 0,001).*

A. : d'après (Nambu et al., 2002) ; B. à C. : adapté de (Haynes & Haber, 2013) ; E. et F. : d'après (Temiz et al., 2020).

ACC : cortex cingulaire antérieur ; BA : aire de Brodmann ; DPFC : cortex prémoteur dorsal ; FEF : champ oculaire frontal ; MI ou M1 : aire motrice primaire (cortex moteur) ; MSR : région médiale subthalamique (RMS) ; OFC : cortex orbitofrontal ; PMd : cortex prémoteur dorsal ; PMv : cortex prémoteur ventral ; SEF : champ oculaire supplémentaire ; SMA : aire motrice supplémentaire ; SN : substance noire ; STN : noyau subthalamique ; vmPFC : cortex préfrontal ventromédian ;ZI : zona incerta.

Ventral au territoire moteur, il existe le territoire oculomoteur (projections du champ oculomoteur frontal (FEF ou Frontal Eye Field) et le champ oculomoteur supplémentaire (SEF ou Supplementary Eye Field, au niveau de BA8) et plus ventralement encore, des projections préfrontales (Künzle & Akert, 1977; Künzle, 1978; Monakow et al., 1978; Huerta et al., 1987; Stanton et al., 1988; Nambu et al., 2002; Nambu, 2011) (**Figure 12.A**).

Ces données de traçage axonal ont été confirmées par des études d'électrophysiologie où la réponse neuronale dans le NST était enregistrée après stimulation de différentes régions de M1 et de la SMA chez des singes éveillés : les neurones subthalamiques répondant à la stimulation des régions des pattes postérieures, des pattes antérieures et de la région orofaciale au niveau de M1 sont situés le long de l'axe médial-latéral dans le NST postérolatéral, tandis que les neurones répondant à la région orofaciale de la SMA sont situés plus médialement, dans le STN antéro-médial (Iwamuro et al., 2017). En revanche, très peu d'études expérimentales chez le singe rapportent l'existence de projections en provenance des aires corticales associatives et limbiques sur le NST. Certaines études anciennes n'ont objectivé que des projections en provenance des aires associatives BA9 et BA46 (cortex préfrontal dorsolatéral) ainsi que de l'aire limbique BA14 (cortex insulaire) (Monakow et al., 1978; Künzle, 1978). Plus récemment, une étude de traçage axonal a confirmé l'existence de projections corticales motrices et non motrices dans la voie hyperdirecte cortico-subthalamique avec un gradient antéro-médial vers dorso-latéral des fibres limbiques (cortex préfrontal ventromédian BA14, BA25 et BA32, cortex cingulaire antérieur BA24, cortex orbitofrontal BA11) puis associatives (cortex préfrontal dorsolatéral BA9 et BA46) puis motrices (BA6 et BA4) avec un chevauchement entre les différents territoires, en particulier au centre du noyau, entre les fibres de la SMA et les fibres associatives préfrontales (Haynes & Haber, 2013) (**Figure 12.B**, **C** et **D**).

Chez l'homme, des études de connectivité structurelle in vivo en imagerie en tenseur de diffusion (DTI) ont confirmé l'existence d'une projection cortico-subthalamique hyperdirecte mais, initialement, sans caractérisation détaillée des différents types de projections. Si certaines montrent que la plupart des régions corticales possèdent au moins quelques connexions à l'ensemble des territoires fonctionnels identifiés au sein du NST, sans organisation topographique précise (Lambert et al., 2012), la plupart objectivent que les projections corticales vers le NST proviennent principalement du cortex moteur, en particulier des aires BA6 et BA4, et projettent principalement vers le NST dorsolatéral (Aravamuthan et al., 2007;

Petersen et al., 2017). Les projections en provenance de la SMA (BA6) semblent même plus importantes que celles en provenance de M1 (BA4) (Petersen et al., 2017). L'analyse en densité optique de l'immunomarquage du transporteur vésiculaire du glutamate de type 1 (vGluT1) au sein du NST humain et sa modélisation quantitative en 3D vont également dans le sens d'une projection corticale prédominant dans la région dorsolatérale du NST, avec la mise en évidence d'un gradient de densité croissant le long de l'axe antéro-médial vers postéro-latéral du noyau, suggérant de ce fait une innervation corticale excitatrice plus marquée dans le territoire sensorimoteur du noyau (Alkemade et al., 2019) (**Figure 3.D**). Récemment, une étude de tractographie in vivo chez l'homme s'est penchée sur l'organisation anatomo-fonctionnelle des projections corticales sur le NST (Temiz et al., 2020). Ces résultats ont confirmé que la voie hyperdirecte est essentiellement sensori-motrice avec des fibres en provenance des aires BA1-2-3, BA4, BA6 et BA8 qui se terminent majoritairement dans la partie dorsale du NST ; à l'inverse, les projections corticales limbiques (notamment BA25 et BA34) sont surtout localisées au niveau du pôle antéro-médial du NST (Temiz et al., 2020) (**Figure 12.E** et **F**). 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, celui-ci apparaissant essentiellement défini par les projections pallidales externes, comme le démontrent les études de traçage chez le singe (**Figure 12.E** et **F**). Enfin, la segmentation du NST en clusters basés sur la similitude de connectivité entre chaque voxel permet de montrer que le NST est divisé en deux territoires : un cluster prédominant sensori-moteur dans la partie postéro-latérale du NST et un cluster hybride avec des connectivités sensori-motrices et limbiques dans la partie antéro-médiane du NST (Temiz et al., 2020).

2.2 Projections corticales sur la RMS

Les projections corticales montrent également une continuité entre le NST limbique antéro-médial et la RMS (Haynes & Haber, 2013; Temiz et al., 2020).

Chez le singe, le traçage axonal des fibres en provenance du cortex préfrontal montre des projections corticales limbiques qui dépassent largement le pôle antéro-médial du NST pour innerver densément la RMS adjacente (Haynes & Haber, 2013) (**Figure 12.B**, **C** et **D**). Tout comme les projections frontales et préfrontales sur le NST, elles sont ipsilatérales et présentent une organisation topographique avec un gradient de projection de plus en plus limbique à mesure que l'on se rapproche de la ligne médiane (Haynes & Haber, 2013). Ainsi, les projections en provenance du vmPFC et de l'OFC sont principalement en dehors des frontières

médiales conventionnelles du NST, au niveau de la RMS, concentrées dans le tiers antérieur de celle-ci et les projections du dACC sont condensées sur la pointe médiale du NST et s'étendent médialement vers la RMS adjacente (Haynes & Haber, 2013) (**Figure 12.D**). On observe également un chevauchement entre les aires de projections en provenance de ces différentes aires corticales limbiques (Haynes & Haber, 2013) (**Figure 12.B** et **C**). Une étude détaillée en traçage axonal de la voie hyperdirecte en provenance de M1 chez le singe a confirmé que la voie hyperdirecte, constituée de collatérales issues d'axones du faisceau pyramidal et non des axones eux-mêmes, n'est pas exclusivement destinées au NST (Coudé et al., 2018).

Chez l'homme, une revue de la littérature de 2012 s'intéressant à la connectivité du NST a également recensé les projections atteignant la portion latérale de la RMS, au contact du pôle antéro-médial du NST et celles-ci proviennent majoritairement du cortex infra-limbique (équivalent à BA25) (Lambert et al., 2012). Récemment, une étude de tractographie in vivo chez l'homme s'est penchée sur l'organisation anatomo-fonctionnelle des projections corticales sur le NST et la RMS adjacente et a confirmé la présence d'un cluster limbique prédominant au niveau de cette RMS (Temiz et al., 2020) (**Figure 12.E** et **F**). La RMS reçoit peu de projections en provenance du cortex sensorimoteur, la connectivité la plus élevée étant obtenue pour le cortex prémoteur BA6 et le cortex moteur primaire BA4, et quasiment aucune projection associative (Temiz et al., 2020) (**Figure 12.E** et **F**). En revanche, elle reçoit énormément de projections en provenance des aires corticales limbiques, l'aire la plus connectée étant le cortex cingulaire subgénual BA25 puis, le cortex entorhinal BA34, le cortex périrhinal BA35, le cortex cingulaire agranulaire rétrolimbique BA30, le cortex parahippocampique BA27 et le cortex insulaire BA48 (Temiz et al., 2020) (**Figure 12.E** et **F**). Des résultats en tractographie in vivo complétés par des données ex vivo à 7 Tesla identifient des afférences limbiques en provenance notamment du PFC antérieur et de l'OFC (BA10 et BA11) sur la RMS (Coenen et al., 2022). En termes de densités de projection, les entrées corticales limbiques majeures ne se projettent pas vers le NST antéro-médial mais bien vers la RMS, et plus précisément vers sa partie médiale (c'est-à-dire, la cible chirurgicale du triangle de Sano) avec un gradient croissant des projections limbiques corticales du pôle antéro-médial du NST jusqu'à la RMS (Temiz et al., 2020) (**Figure 12.F**). Toutes ces données confirment que la RMS est fortement connectée au système limbique, chez le primate humain. La segmentation de la région subthalamique en clusters basés sur la similitude de connectivité entre chaque voxel permet de confirmer que la RMS est un cluster exclusivement limbique chez l'homme (Temiz et al., 2020).

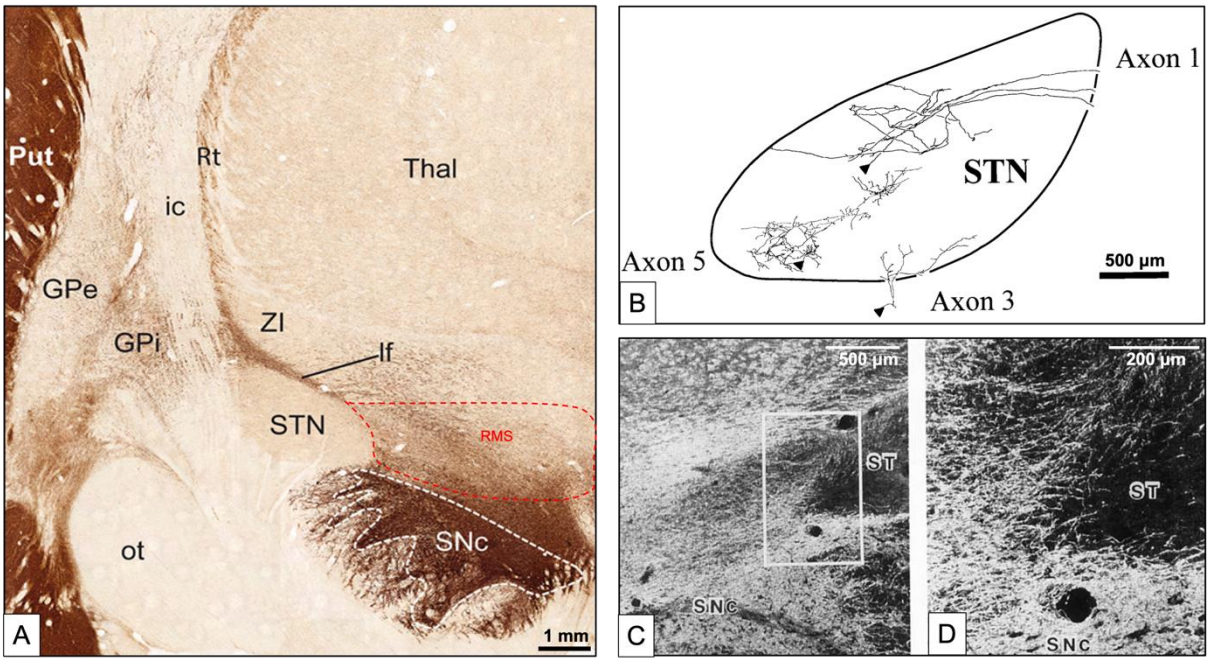
3. Autres projections afférentes

Le NST reçoit également de nombreuses innervations modulatrices en provenance du tronc cérébral : dopaminergique, sérotoninergique et cholinergique. Celles-ci influencent très probablement le fonctionnement des trois territoires anatomo-fonctionnels sus-décrits. En revanche, pratiquement rien n'est connu sur de potentielles autres afférences au niveau de la RMS.

Le NST reçoit également une afférence en provenance du thalamus, principalement du noyau parafasciculaire et, dans une moindre mesure, du noyau centro-médian avec une distribution topographique : le noyau parafasciculaire projette sur le tiers médial du NST antérieur (territoires associatif et limbique) tandis que le noyau centro-médian projette sur le territoire sensorimoteur dorsolatéral du noyau (Sadikot et al., 1992; Parent & Hazrati, 1995c; Hamani et al., 2004). Les terminaisons axonales de ces afférences thalamiques sont glutamatergiques de type 2 et contactent principalement les dendrites des neurones subthalamiques (Mouroux & Féger, 1993). Enfin, chez le rongeur, plusieurs autres régions fourniraient une innervation mineure au NST, telles que le noyau réticulaire du thalamus, la ZI, le locus coeruleus, l'hypothalamus, l'amygdale, le noyau du lit de la stria terminalis, le complexe nucléaire parabrachial et le noyau tegmental dorsolatéral (Rinvik et al., 1979; Canteras et al., 1990).

3.1 Projections dopaminergiques

Bien que le striatum soit la cible principale des neurones dopaminergiques du mésencéphale, le NST reçoit également une projection directe en provenance de la SN (Smith & Kieval, 2000). Initialement décrite comme accessoire, avec des projections « en passant » du faisceau dopaminergique allant vers le striatum, l'innervation dopaminergique du NST a ensuite été mieux caractérisée et étudiée grâce à des techniques immunohistochimiques ou de traçage axonal. Chez le primate, la voie nigro-subthalamique a d'abord été décrite comme moins importante que chez le rongeur (Parent & Hazrati, 1995a). Alors que le noyau est entouré de nombreuses fibres, seuls quelques-unes semblaient entrer en contact avec ses neurones en pénétrant dans les régions médiodorsales (Lavoie et al., 1989) (**Figure 13.A**, **C** et **D**). Par la suite, des études de traçage axonal ont mis en évidence de vastes projections provenant des groupes dopaminergiques A8 (aire péri- et rétrorubrale), A9 (SNc) et A10 (VTA) dans le mésencéphale (François et al., 2000). Par ailleurs, certains axones dopaminergiques se ramifient largement dans le NST afin de contacter de nombreux neurones cibles, tandis que d'autres axones ciblent sélectivement très peu de neurones au sein du noyau (Lavoie et al., 1989; François et al., 2000; Hamani et al., 2004) (**Figure 13.B**). L'organisation topographique des projections en fonction des territoires fonctionnels du NST n'a pas été rapportée. Chez l'homme, des études immunohistochimiques ont confirmé la présence de projections dopaminergiques sur le NST (Cossette et al., 1999; Hedreen, 1999; Augood et al., 2000; François et al., 2000) mais on ne connaît pas de façon précise leur distribution. Si les récepteurs dopaminergiques D1, D2, D5 (pré-synaptiques) et D3, D4 (post-synaptiques) sont répartis de façon homogène dans le NST du primate non humain (Galvan et al., 2014), la distribution de l'immunoréactivité à la tyrosine hydroxylase (TH) dans le NST humain étudiée en densité optique montre une nette prédominance du marquage dans la portion antéro-médiale (donc limbique) du noyau (Alkemade et al., 2019) (**Figure 3.D**). Ces résultats pourraient suggérer que l'innervation dopaminergique du NST chez le primate est distribuée différemment en fonction des territoires anatomo-fonctionnels. Mieux connaître la répartition des terminaisons des projections dopaminergiques de la SN vers le NST pourrait améliorer notre compréhension de la modulation dopaminergique de ce noyau et de ses afférences (Mathai & Smith, 2011; Mathai et al., 2015).



<u>Figure 13</u> : Innervation dopaminergique de la région subthalamique chez le primate non humain

A. *Immunomarquage à la TH (tyrosine hydroxylase) de la région subthalamique (NST et RMS) en coupe coronale : la RMS est traversée par les fibres dopaminergiques du MFB en provenance de la SNc et de la VTA.*

B. *Reconstruction à la chambre claire des trajets de différents axones en provenance de A8 (axones 1 et 5) et A9 (axone 3) et de leur arborisation au sein du NST : les axones 1 et 5 issus de A8 projettent sur toute l'étendue du NST tandis que l'axone 3 issu de A9 projette sur le NST antéro-médial.*

C. *et* **D.** *Photomicrographies à fond noir illustrant l'organisation des fibres TH+ dans la région subthalamique : un faisceau dense de fibres TH en provenance de la SNc est identifié dans la RMS, médialement au NST, en* **C**. *L'insert en* **C.** *est montré à un grossissement plus élevé que* **D.** *et met en évidence des projections TH dans le NST.*

A. : Adapté de (Eid & Parent, 2015) ; B. : d'après (François et al., 2000) ; C. et D. : d'après (Lavoie et al., 1989).

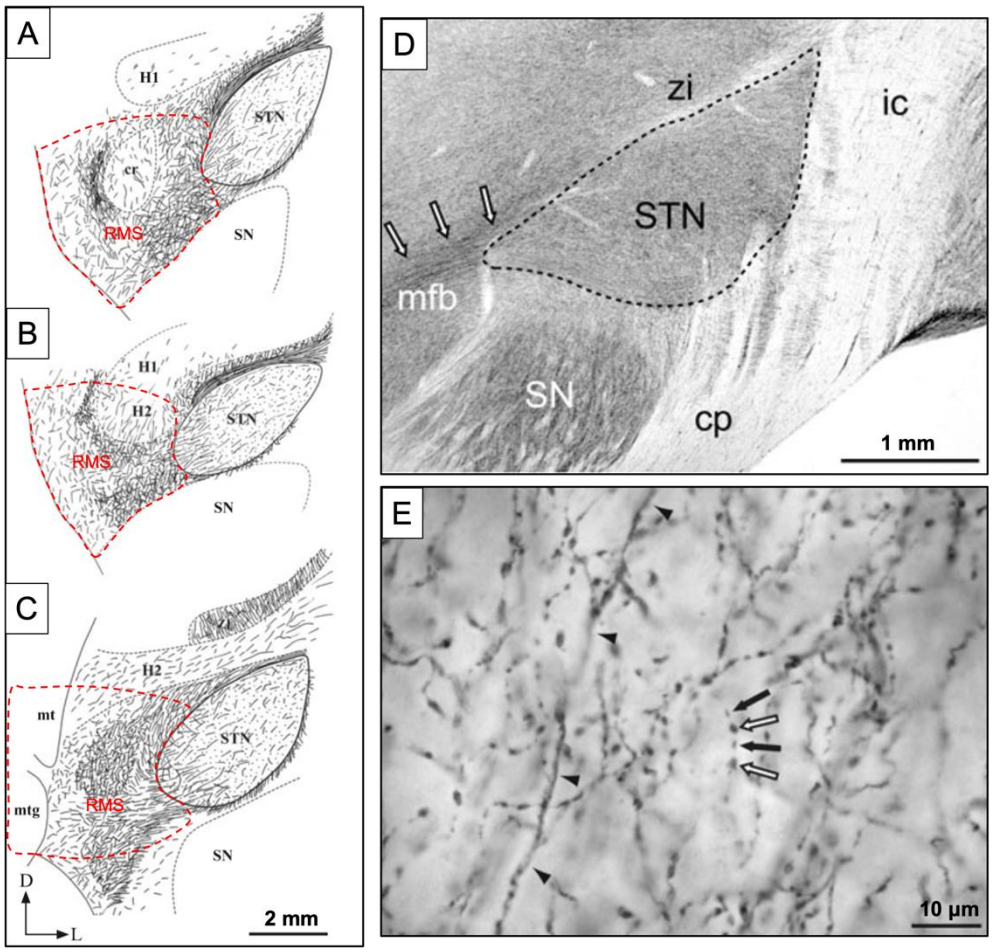
GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; ic : capsule interne ; lf : faisceau lenticulaire ; ot : tractus optique ; Put : putamen ; RMS : région médiale subthalamique ; Rt : noyau réticulaire du thalamus ; SNc : substance noire pars compacta ; ST et STN : noyau subthalamique ; Thal : thalamus ; ZI : zona incerta.

La RMS est traversée par les fibres dopaminergiques du medial forebrain bundle (MFB)[18] en provenance de la SNc et de l'aire tegmentale ventrale (VTA) (**Figures 13.A**, **C** et **D**, **23** et **24.A** à **D**). On ignore cependant si la RMS est seulement une voie de passage pour les fibres dopaminergiques du MFB ou si elle reçoit aussi des projections dopaminergiques en provenance de la SNc.

[18] Cf. **Partie II-C.** ***2.3 Le medial forebrain bundle (MFB).***

3.2 Projections sérotoninergiques

Le NST reçoit également une innervation sérotoninergique en provenance des neurones du raphé (Ugedo & De Deurwaerdère, 2021). Plus précisément, une cartographie immunohistochimique détaillée réalisée chez le singe et chez l'homme a montré que les fibres sérotoninergiques qui atteignent le NST émergent principalement des corps cellulaires des noyaux dorsaux du raphés et, dans une moindre mesure, des noyaux médians (Lavoie & Parent, 1990; Wallman et al., 2011). Chez les deux espèces, ces fibres sont issues d'un faisceau qui traverse la RMS (décrit comme l'hypothalamus latéral dans la littérature) pour longer ensuite le bord dorsal du NST (Lavoie & Parent, 1990; Wallman et al., 2011) (**Figure 14.A** à **D.**). Ce faisceau n'est autre que le MFB (Parent et al., 2011) (**Figure 24.C** et **D**). L'organisation topographique des projections en fonction des territoires fonctionnels du NST n'a pas été étudiée spécifiquement mais les études immunohistochimiques font état d'une innervation plus dense dans le territoire antéro-médial limbique du NST. Chez le singe, le gradient de projection semble peu marqué mais, chez l'homme, un gradient de densité décroissant médio-latéral apparait beaucoup plus nettement (Lavoie & Parent, 1990; Parent et al., 2010; Wallman et al., 2011) (**Figures 14.A** à **C** versus **D**). La distribution de l'immunoréactivité au transporteur de la sérotonine SERT dans le NST humain, étudiée en densité optique, confirme une prédominance du marquage dans la portion antéro-médiale du noyau (Alkemade et al., 2019) (**Figure 3.D**). Chez le singe écureuil, cette différence est statistiquement significative avec une densité moyenne de $1{,}70*10^6 \pm 0{,}11/mm^3$ dans la moitié antérieure contre $1{,}31*10^6 \pm 0{,}18/mm^3$ dans la moitié postérieure du noyau (Parent et al., 2010) mais on ignore si c'est le cas chez d'autres espèces de primates et notamment chez l'humain où aucune mesure quantitative n'a été faite pour confirmer ce gradient. Enfin, chez l'homme, on observe également des fibres sérotoninergiques qui courent le long de la face ventrale du NST et semblent également contribuer, bien que de manière moins importante, à l'innervation sérotoninergique du noyau (Wallman et al., 2011) (**Figure 14.A** à **C.**).



<u>Figure 14</u> : Innervation sérotoninergique de la région subthalamique chez le primate humain et non humain

A. B. *et* **C.** *Dessins montrant l'innervation sérotoninergique du NST humain et de la RMS, telle que visualisée avec l'immunohistochimie SERT. Les dessins représentent des sections coronales prises au niveau des tiers postérieur (***A.***), moyen (***B.***) et antérieur (***C.***) du NST. On remarque facilement un gradient de densité décroissant médio-latéral de l'innervation sérotoninergique du NST.*

D. *et* **E.** *Immunomarquage SERT sur une coupe coronale de NST de singe écureuil (Saimiri sciureus) au niveau de son tiers moyen. A faible grossissement (***D.***), les axones sérotoninergiques se dirigeant vers le NST peuvent être vus se détacher latéralement du MFB pour entrer dans le noyau par son pôle médial et son bord dorsal (flèches) et la densité globale de l'immunomarquage apparaît relativement homogène. A plus fort grossissement (***E.***), on note la présence de grandes et petites varicosités le long des trajectoires des axones (flèches blanches et noires, respectivement), et une fibre plus grande et plus lisse traversant le champ (pointes de flèches).*

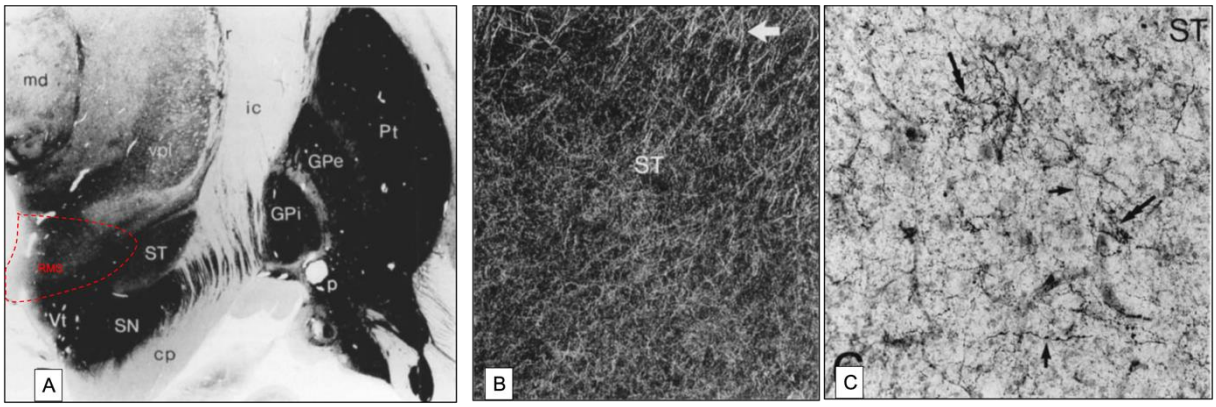
A. à C. : d'après (Wallman et al., 2011) ; D. et E. : d'après (Parent et al., 2010).

cp : pédoncule cérébral ; cr : capsule du noyau rouge ; H1 : faisceau thalamique ; H2 : faisceau lenticulaire ; ic : capsule interne ; mfb : medial forebrain bundle ; mt : faisceau mamillo-thalamique ; mtg : faisceau mamillo-tegmental ; RMS : région médiale subthalamique ; SERT : transporteur de sérotonine ; SN : substance noire ; STN : noyau subthalamique ; zi : zona incerta.

La RMS est traversée par les fibres sérotoninergiques du MFB[19] (**Figures 14.A** à **D**, **23** et **24.C** et **D**). On ignore cependant si la RMS est seulement une voie de passage ou bien si elle reçoit aussi des projections sérotoninergiques.

3.3 Projections cholinergiques

L'innervation cholinergique du NST est en provenance exclusive du PPN (Jackson & Crossman, 1983; Mesulam et al., 1992). Cette innervation a été étudiée chez le rongeur (Jackson & Crossman, 1983; Scarnati et al., 1987; Semba & Fibiger, 1992), le singe (Lavoie & Parent, 1994a) et l'homme (Mesulam et al., 1992). Chez le rat, cette innervation cholinergique caractérisée en microscopie optique et électronique est diffuse et homogène sur l'ensemble du NST (Bevan & Bolam, 1995). De même, la répartition des récepteurs cholinergiques muscariniques et nicotiniques est homogène (Xiang et al., 2012; Xiao et al., 2015). Cependant, à l'échelle des sous-unités de récepteurs nicotiniques, on observe des micro-circuits séparés avec des actions différentes (Xiao et al., 2015). Chez le primate humain et non humain, en revanche, cette innervation a été décrite comme dense, mais sans précision quant à une distribution régionale particulière (Mesulam et al., 1992; Lavoie & Parent, 1994a) (**Figure 15.A** à **C**). Il reste à déterminer si cette innervation cholinergique du NST est homogène chez le primate humain et non humain, comme elle l'est chez le rongeur, ou bien si elle est hétérogène comme cela a été observé dans d'autres noyaux des GB chez le primate, tels le GP chez le singe (Eid & Parent, 2015) ou la SNc chez l'homme (Mesulam et al., 1992).



<u>Figure 15</u> : Innervation cholinergique de la région subthalamique chez l'homme

A. *Immunomarquage à l'acétyl choline estérase (AChE) de la région subthalamique en coupe coronale : le NST et la RMS présentent un marquage intense.*

[19] Cf. **Partie II-C.** ***2.3 Le medial forebrain bundle (MFB).***

B. *Immunomarquage ChAT, grossissement ×140 : des axones ChAT+ épais (flèche droite) sont observés dans la région dorso-médiale du NST ; le noyau lui-même présente une matrice dense d'axones variqueux ChAT+.*
C. *Immunomarquage ChAT, grossissement ×280 : le NST présente une matrice dense d'axones variqueux ChAT+ (flèches droites) et des amas denses sporadiques (doubles flèches). Le fond contient des axones finement variqueux entourant les silhouettes des corps cellulaires des neurones subthalamiques, donnant l'apparence d'un motif en nid d'abeille.*
A. B. et C. : d'après (Mesulam et al., 1992).
AChE : acétylcholinestérase (enzyme du catabolisme de l'acétylcholine) ; ChAT : choline acétyltransférase (enzyme principale de la synthèse de l'acétylcholine) ; cp : pédoncule cérébral ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; ic : capsule interne ; md : noyau médiodorsal du thalamus ; Pt : putamen ; RMS : région médiale subthalamique ; SN : substance noire ; ST : noyau subthalamique ; vpl : noyau ventropostérolatéral du thalamus ; Vt : aire tegmentale ventrale.

Sur les coupes de cerveau humain analysant l'innervation cholinergique du NST, on constate la présence d'un immunomarquage ChAT+ homogène dans la RMS, mais moins important que celui présent dans le NST, la SN ou la VTA (Mesulam et al., 1992) (**Figure 15.A**).

4. Projections efférentes

Les principales projections efférentes du NST sont dirigées vers les deux segments du globus pallidus, GPe et surtout GPi, et la SNr (Nauta & Cole, 1978) (**Figure 4.A**). Ces efférences ont été identifiées chez le primate non humain, principalement par des méthodes de traçage axonal. Leur présence et leurs caractéristiques chez l'homme ont été extrapolées à partir de ces données expérimentales chez le singe. Ainsi, les efférences du NST du primate présentent une organisation topographique avec une grande région sensorimotrice dorsolatérale (80%) où la plupart des neurones projettent vers les zones du pallidum et/ou du putamen traitant l'information des cortex prémoteur, moteur et somatosensoriel, une petite région associative ventro-médiale (20%) dont les neurones donnent des projections descendantes vers la SN ou des projections ascendantes vers les zones du noyau caudé traitant l'information des aires associatives préfrontales, temporales et pariétales et enfin, une plus petite région de chevauchement (10%) dont les neurones envoient des collatérales d'axones à la fois au noyau lenticulaire et à la SN (Parent & Smith, 1987) (**Figure 16.A**). Cette parcellisation est confortée par des données électrophysiologiques qui objectivent que l'activité électrique de la plupart des neurones dans des deux tiers dorso-latéraux du NST est intimement liée aux mouvements du corps, alors que celui des neurones ventro-médiaux ne l'est pas (DeLong et al., 1985).

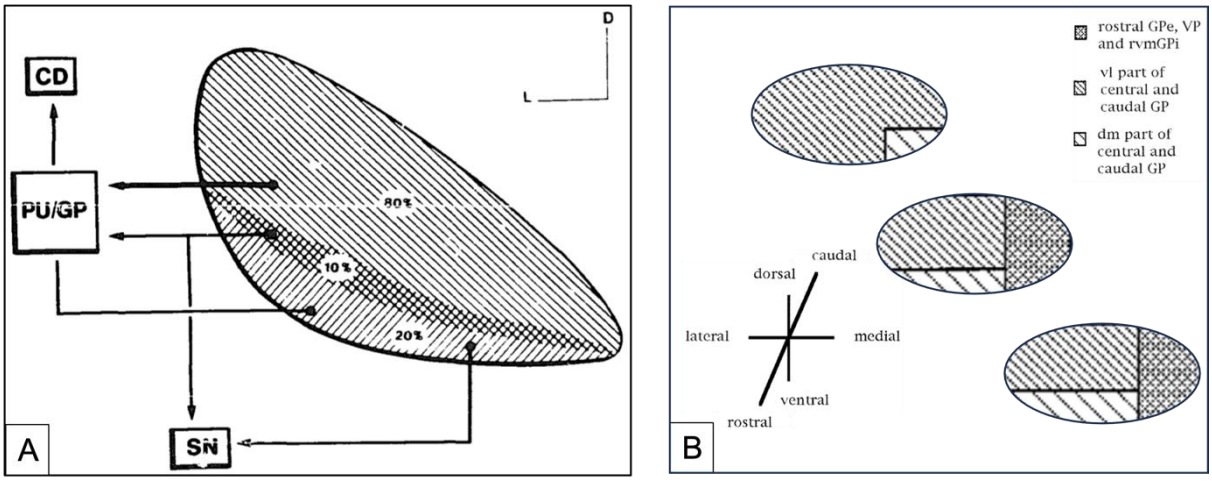


Figure 16 : Projections efférentes du NST chez le primate non humain

A. *Schéma résumant l'organisation des efférences du NST.*

B. *Schéma résumant l'organisation topographique des projections subthalamo-pallidales.*

A. : d'après (Parent & Smith, 1987) ; B. : modifié d'après (Joel & Weiner, 1997).

CD : noyau caudé ; GP : globus pallidus ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; PU : putamen ; rvmGPi : pallidum interne rostral et ventromédial ; SN : substance noire ; vl : ventrolatéral ; VP : pallidum ventral.

Les projections subthalamo-pallidales pénètrent dans le pallidum par sa partie postérieure et se répartissent en bandes parallèles aux lames médullaires intra-pallidales pour émettre de nombreuses collatérales qui enlacent les dendrites et le soma de plusieurs neurones pallidaux, l'axone principal poursuivant sa course caudo-rostrale (Carpenter et al., 1981a; Carpenter et al., 1981b; Smith et al., 1990; Hazrati & Parent, 1992; Parent & Hazrati, 1995c). Ainsi, le NST exerce une influence étendue sur le pallidum, contactant de vastes champs de neurones pallidaux (Emmi et al., 2020). Les projections subthalamiques aux deux segments du globus pallidus présentent une organisation topographique en fonction des territoires fonctionnels du NST et du pallidum. Schématiquement, les projections subthalamiques dirigées vers le GPe s'organisent comme suit : le tiers rostral du NST (limbique) projette sur la partie centrale du GPe (associatif), le tiers central du NST (associatif) projette sur la partie rostrale du GPe (limbique) et le tiers caudal du NST (sensorimoteur) projette sur le GPe caudal (sensorimoteur) (Carpenter et al., 1981a; Carpenter et al., 1981b; Carpenter & Jayaraman, 1990) (**Figure 16.B**). Les projections subthalamiques dirigées vers le GPi proviennent principalement du tiers médial du NST caudal ; les régions rostrales du NST ne projettent pas sur le GPi (Carpenter et al., 1981a; Carpenter et al., 1981b; Carpenter & Jayaraman, 1990) (**Figure 16.B**). Une caractéristique commune des projections subthalamo-pallidales est la topographie dorso-ventrale inverse des fibres, c'est-à-dire que les régions dorsales du NST projettent sur les régions ventrales du pallidum tandis que les régions ventrales du NST projettent sur les régions dorsales

du pallidum (Carpenter et al., 1981a et 1981b; Carpenter & Jayaraman, 1990). On observe également une convergence au niveau synaptique : de nombreux neurones subthalamiques projetant vers le GPi reçoivent une entrée synaptique de collatérales du GPe dont les neurones étaient à l'origine dirigés vers la même zone du GPi et, de même, les neurones du GPe projetant vers le GPi reçoivent une entrée synaptique en provenance de collatérales du NST projetant vers les mêmes zones du GPi (Smith et al., 1990; Shink et al., 1996).

Les projections subthalamo-nigrales concernent principalement la SNr même si certaines fibres remontent le long des colonnes de cellules dopaminergiques de la SNc, influençant probablement les cellules dopaminergiques et non dopaminergiques de celle-ci (Carpenter et al., 1981b; Parent & Smith, 1987; Smith et al., 1990; Parent & Hazrati, 1995c). La voie subthalamo-nigrale provient principalement de neurones issus des régions ventro-médiales limbiques du NST et affiche une topographie médio-latérale, les neurones situés dans le NST dorso-latéral projetant sur la partie latérale de la SN et les neurones ventro-médiaux du NST projetant sur la partie médiale de la SN (Smith et al., 1990).

Les projections subthalamo-striatales, à la fois vers le noyau caudé et le putamen, sont peu importantes comparativement à celles à destination du pallidum et de la SNr (Nauta & Cole, 1978; Smith & Parent, 1986; Parent & Smith, 1987; Sato et al., 2000b). Les projections vers le putamen proviennent principalement du NST dorso-latéral sensorimoteur tandis que les projections vers le noyau caudé proviennent principalement des régions associatives et limbiques ventro-médiales (Smith & Parent, 1986; Parent & Smith, 1987).

Outre les principales projections efférentes décrites ci-dessus, le NST est également connecté à plusieurs noyaux du mésencéphale et du tronc cérébral, tels que la VTA, le noyau pédonculopontin, la PAG et le noyau du raphé dorsal, permettant en particulier le contrôle de la locomotion (Nauta & Cole, 1978; Carpenter et al., 1981b; Parent & Smith, 1987; Smith et al., 1990; Lavoie & Parent, 1994a, 1994b, 1994c).

En tant que telles, les efférences de la RMS ne sont pas connues, d’abord en raison de l’absence d’étude spécifique de cette région et d’autre part, du fait des connaissances parcellaires sur son anatomie.

C. La RMS, une région complexe faisant le lien entre ganglions de la base et système limbique

Ces résultats anatomiques montrent l'existence d'un continuum entre le NST antéro-médial et la RMS adjacente avec l'absence de limite claire entre les deux structures et l'existence d'un gradient des projections corticales. La partie médiale limbique du NST ouverte sur la RMS adjacente présente des caractéristiques qui la différencient du reste du NST.

Comme nous l'avons vu précédemment[20], le pôle antéro-médial du NST est une région limbique des ganglions de la base recevant à la fois des afférences corticales et pallidales externes limbiques. Trois principaux niveaux d'interaction entre ganglions de la base et système limbique peuvent être décrits : d'une part, les ganglions de la base reçoivent des afférences directes de plusieurs structures corticales et sous-corticales limbiques, d'autre part, l'activité de ce système est sous le contrôle de la dopamine et enfin, il existe un chevauchement important entre les régions ventrales des ganglions de la base et les structures limbiques *per se* (Buot & Yelnik, 2012). Si le pôle antéro-médial du NST reçoit des projections limbiques en provenance du cortex (voie cortico-subthalamique ou voie hyperdirecte)[21] (**Figure 12**) et de structures sous-corticales telles que le GPe[22] (**Figure 11**), on ignore encore largement s'il reçoit des projections de structures sous-corticales appartenant au système limbique comme l'amygdale ou l'hypothalamus[23]. D'autre part, le NST reçoit des projections dopaminergiques susceptibles de moduler son activité[24] (**Figure 13**) mais leur organisation topographique en fonction des territoires fonctionnels du NST n'est pas connue. On peut néanmoins supposer que le NST antéro-médial pourrait être préférentiellement sous l'influence de la dopamine car l'immunoréactivité à la TH dans le NST humain étudiée en densité optique montrait une nette prédominance du marquage dans sa portion antéro-médiale (Alkemade et al., 2019) (**Figure 3.D**). Enfin, on sait, grâce à l'étude de son champ dendritique, que le NST est « ouvert » sur la RMS adjacente. A l'instar du noyau accumbens (NAc) qui est considéré comme une interface majeure entre le système limbique et le système des ganglions de la base (Alheid & Heimer, 1996; Alheid, 2003; Heimer & Van Hoesen, 2006; Groenewegen & Trimble, 2007), le NST,

[20] Cf. **Partie II-B. Territoires anatomo-fonctionnels.**
[21] Cf. **Partie II-B.** ***2.1 Projections corticales sur le NST : la voie cortico-subthalamique (voie hyperdirecte).***
[22] Cf. **Partie II-B.** ***1.1 Projections pallidales externes sur le NST : le voie pallido-subthalamique (voie indirecte).***
[23] Cf. **Partie II-B.** ***3 Autres afférences.***
[24] Cf. **Partie II-B.** ***3.1 Projections dopaminergiques.***

deuxième station d'entrée des ganglions de la base par la voie dite « hyperdirecte »[25], et la RMS adjacente pourraient donc constituer une seconde interface où les informations s'échangeraient entre les deux systèmes.

La RMS est largement occupée, dans sa partie latérale, par le MFB[26], et notamment sa composante dopaminergique mésocorticolimbique, qui est considéré comme un des faisceau de fibres du système limbique (Nieuwenhuys et al., 2008; Buot & Yelnik, 2012) (Nieuwenhuys et al., 2008; Buot & Yelnik, 2012). Dans la littérature, certains marqueurs biologiques – et notamment les récepteurs aux œstrogènes – sont caractéristiques des régions cérébrales impliquées dans l'homéostasie des comportements émotionnels tels que l'hypothalamus, l'amygdale, le prosencéphale basal et le corps mamillaire (Österlund et al., 1999; Kruijver et al., 2002; Perez et al., 2004; Ter Horst, 2010). L'identification de tels récepteurs pourrait confirmer que la RMS est une structure limbique et qu'elle pourrait constituer une interface entre le système des ganglions de la base et le système limbique.

1. Problématique de la délimitation de la RMS

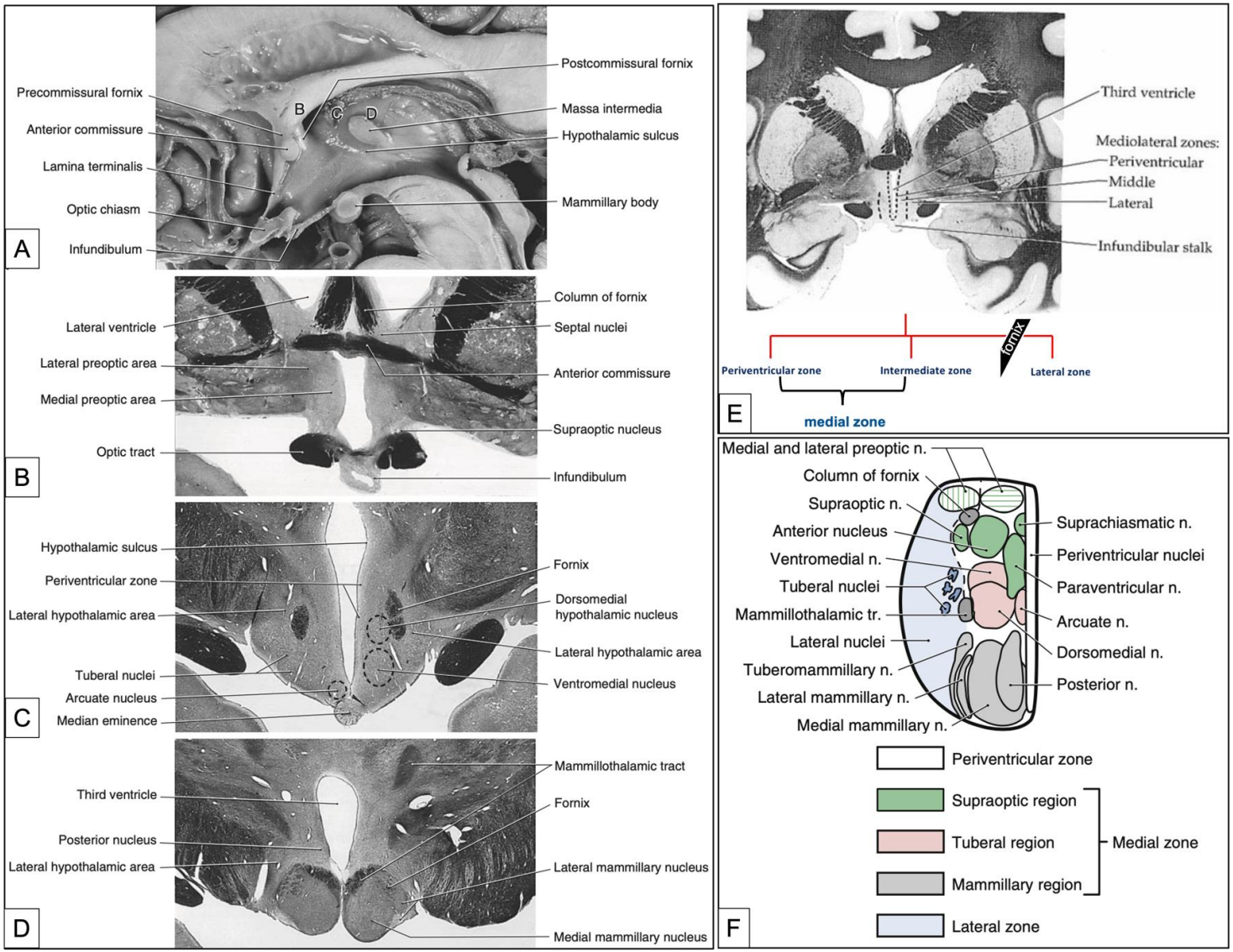
La RMS est une région morphologiquement définie par des noyaux adjacents. Elle est délimitée latéralement par le NST et médialement, par la paroi latérale du troisième ventricule (**Figures 2**, **10** et **18**). A sa partie antérieure, elle est limitée par les fibres du bras postérieur de la capsule interne et les noyaux de l'hypothalamus postérieur, en particulier le corps mamillaire (**Figures 2**, **10** et **18**). La ZI limite dorsalement la RMS, le noyau rouge postérieurement, et la SNc / VTA, ventralement (**Figures 2**, **10** et **18**).

Les limites anatomiques entre l'hypothalamus latéral et postérieur et la RMS sont floues et ne font pas consensus : certains auteurs définissent un « hypothalamus post-mamillaire » qui correspondrait à la RMS (Schaltenbrand et al., 2005) ; d'autres auteurs définissent la RMS comme une zone de continuation entre l'hypothalamus latéral et la formation réticulaire mésencéphalique (Purves, 2018). L'hypothalamus forme le plancher et les parois latérales du troisième ventricule. Il est une des régions les plus conservées phylogénétiquement dans le cerveau des vertébrés, reflétant son rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie physiologique et comportementale : contrôle de l'homéostasie cellulaire, régulation du

[25] Cf. **Partie II-B.** ***2.1 Projections corticales sur le NST : la voie cortico-subthalamique (voie hyperdirecte).***

[26] Cf. **Partie II-C.** ***2.3 Le medial forebrain bundle (MFB).***

métabolisme énergétique et de l'activité reproductrice, coordination des réponses aux conditions menaçantes (Bonnavion et al., 2016; Purves, 2018). Chez le primate humain et non humain, il y a très peu d'études systématiques sur la neurochimie et les connexions de l'hypothalamus, contrairement au rongeur. La terminologie de l'hypothalamus – et en particulier de l'hypothalamus postérieur – est basée sur des repères anatomiques qui le divisent en 4 régions antéro-postérieures et 3 régions médio-latérales (**Figure 17**). Si la plupart des atlas anatomiques définissent la région mamillaire (limite postérieure du corps mamillaire et du faisceau mamillo-thalamique (MTT)) comme limite postérieure de l'hypothalamus (Dejerine & Déjerine-Klumpke, 1901; Clark, 1936; Riley, 1943; Morgane, 1979; Carpenter, 1991; Braak & Braak, 1992; Nieuwenhuys et al., 2008), cet hypothalamus postérieur reste une région topographiquement mal définie chez l'homme et ce, pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la plupart des noyaux hypothalamiques clairement identifiables se situent dans la subdivision médiale des régions antérieures (supraoptique et tubérale), l'hypothalamus latéral et postérieur est moins cellulaire, la densité de ces différentes populations neuronales n'est pas répartie de manière homogène et il est donc difficile de le délimiter précisément latéralement et postérieurement (Saper, 1990; Swaab, 2003; Parent & Perkins, 2018) (**Figure 17**). L'hypothalamus latéral est constitué de neurones qui ne sont pas regroupés en noyaux mais dispersés parmi les fibres d'un faisceau diffus de substance blanche, le MFB, qui traverse rostro-caudalement l'hypothalamus latéral, interconnectant la formation réticulaire du tronc cérébral, l'hypothalamus, les noyaux du septum et le striatum ventral, en particulier le NAc, (Clark, 1936; Parent & Perkins, 2018; Purves, 2018) (**Figures 17**, **18** ainsi que **24.A** et **B**). Ces neurones de l'hypothalamus latéral forment un continuum sans limite nette avec les neurones du noyau tubéro-mamillaire et ceux présents dans les champs de Forel (Swaab, 2003).



<u>Figure 17</u> : Hypothalamus humain, terminologie et subdivisions

A. *Vue sagittale médiale d'un cerveau humain identifiant les structures hypothalamiques et les niveaux des coupes coronales* **B.** *à* **D.** *(coloration de la myéline) montrant la subdivision antéro-postérieure de l'hypothalamus :*

B. *Hypothalamus antérieur (supraoptique) ;*

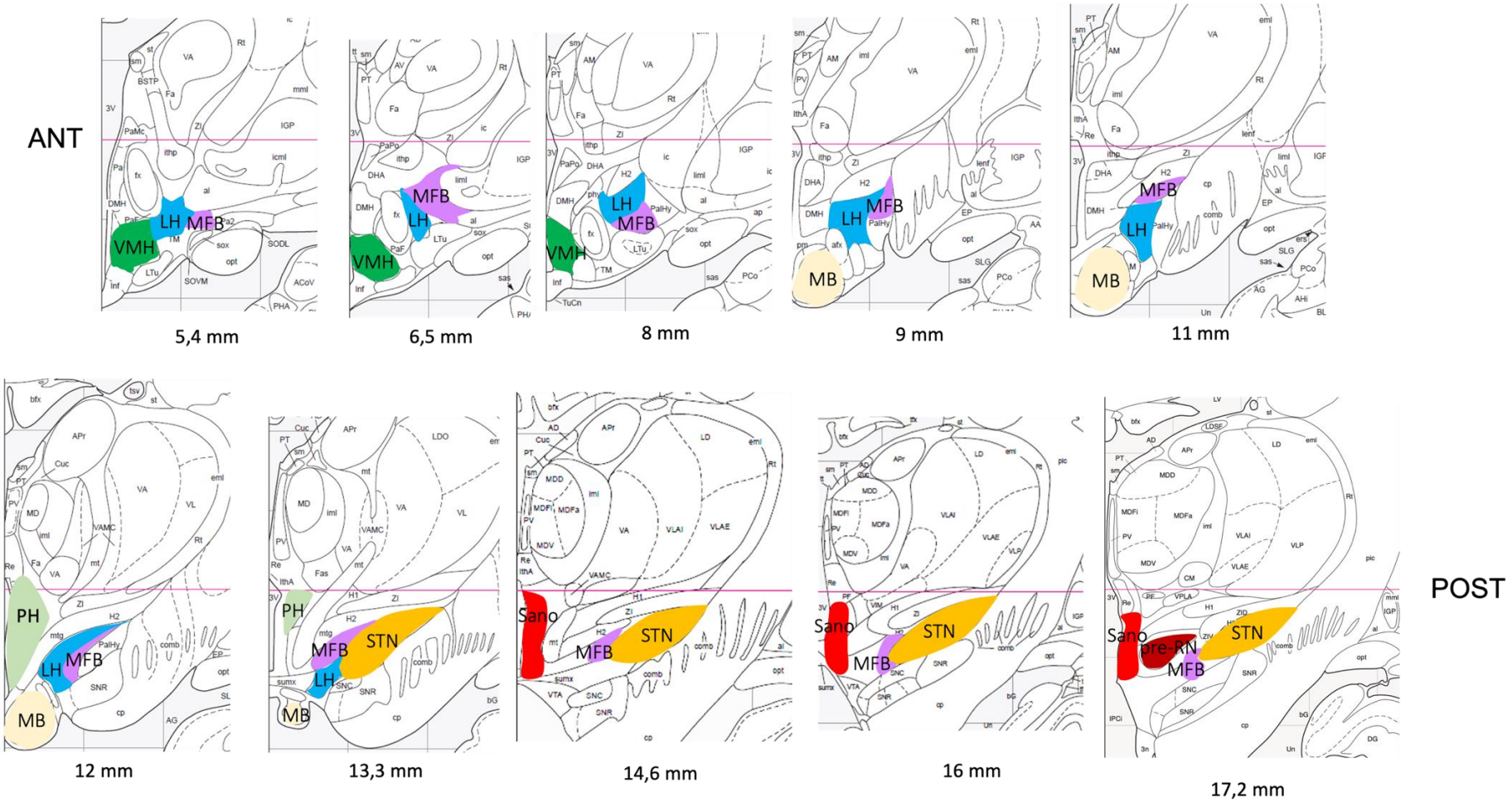
C. *Hypothalamus médial (tubéral) ;*

D. *Hypothalamus postérieur (mamillaire) ;*

E. *Coupe coronale au niveau de l'hypothalamus antérieur (équivalente à la coupe* **B.***) montrant la subdivision médio-latérale de l'hypothalamus.*

F. *Représentation schématique de l'hypothalamus dans le plan axial résumant les différentes subdivisions antéro-postérieures et médio-latérales ainsi que les noyaux hypothalamiques. Le MFB traverse l'hypothalamus latéral (en bleu).*

A. à C et F. : d'après (Parent & Perkins, 2018).



<u>Figure 18</u> : Hypothalamus médial et postérieur et région médiale subthalamique (RMS) chez l'homme

Coupes coronales de l'atlas du cerveau humain de Paxinos identifiées en mm par rapport à la commissure antérieure.

Adapté de (Mai et al., 1997).

LH : hypothalamus latéral ; MB : corps mamillaire ; MFB : medial forebrain bundle ; PH : hypothalamus postérieur ; pré-RN : pré-noyau rouge ; STN : noyau subthalamique ; VMH : noyau ventro-médian de l'hypothalamus.

On ignore également si les neurones caractéristiques de l'hypothalamus latéral et postérieur sont aussi présents dans la RMS. L'hypothalamus latéral et postérieur (**Figure 19.A** et **B**) est composé d'une population hétérogène de neurones définis par une variété de marqueurs neurochimiques, dont certains sont caractéristiques de l'hypothalamus (**Figure 19.C** à **F**). Les neurones synthétisant l'histamine sont localisés dans le noyau tubéromamillaire chez les rongeurs et chez l'homme (Castrén & Panula, 1990; Panula et al., 1990; Panula & Nuutinen, 2013; Krolewski et al., 2010). Ils sont impliqués dans de très nombreuses fonctions cérébrales, mais principalement l'éveil dans le cycle veille-sommeil et le contrôle de l'appétit (Panula & Nuutinen, 2013). Les neurones qui produisent la MCH (Melanin-Concentrating Hormone) et l'orexine/hypocrétine font partie de sous-populations séparées mais qui se chevauchent et sont particulièrement concentrées dans l'hypothalamus latéral et le noyau dorsomédial de l'hypothalamus chez le rat et l'homme (Qu et al., 1996; Broberger et al., 1998; Elias et al., 1998; Nambu et al., 1999; Krolewski et al., 2010) , avec une répartition particulière pour les neurones à orexine, le long du fornix et à la jonction du fornix et du corps mamillaire (Krolewski et al., 2010; Shan et al., 2015) (**Figure 19.C** à **F**). Les neurones à orexine régulent un grand nombre de phénomènes physiologiques tels que l'éveil, l'alimentation et l'homéostasie énergétique, ou encore la thermogenèse et sont impliqués dans la régulation des comportements émotionnels en lien avec la recherche de récompense (Sakurai, 2007, 2014; Inutsuka & Yamanaka, 2013). Chez les mammifères, la MCH contrôle principalement le comportement alimentaire et l'homéostasie énergétique et régule l'axe du stress (Nahon, 2006). La présence ou l'absence de ces neurones dans la RMS pourrait permettre de répondre à la question de la nature hypothalamique ou non de cette région.

L'hypothalamus contient également des groupements de neurones dopaminergiques. Chez le singe et chez l'homme, plusieurs groupes de neurones dopaminergiques hypothalamiques ont été mis en évidence (listés d'antérieur vers postérieur) : A15, au niveau du noyau paraventriculaire dans la région dorsale de l'hypothalamus antérieur et médial ; A14, situé plus ventralement dans l'hypothalamus antérieur et médial ; A12, au niveau du noyau arqué, dans la partie la plus ventrale (infundibulaire) de l'hypothalamus médial ; A13 puis A11, au niveau de l'hypothalamus périventriculaire postérieur et dorsal (Tanaka et al., 1982; Felten & Sladek, 1983; Tillet, 1994; Kitahama et al., 1998; Barraud et al., 2010) (**Figure 20**). Ces groupes correspondent à ceux déjà décrits chez le rat (Dahlström & Fuxe, 1964a; Björklund & Nobin, 1973), sauf pour A13 qui, chez le rongeur, se situe au niveau de la ZI (Sharma et al., 2018; Moriya & Kuwaki, 2021). Les groupes dopaminergiques A12 à A14 émettent des

projections à destination de l'infundibulum qui constituent la voie dopaminergique tubéro-infundibulaire (Goldsmith et al., 1990). Cette voie dopaminergique tubéro-infundibulaire participe notamment au contrôle des sécrétions hormonales de l'hypophyse antérieure en inhibant la synthèse de la prolactine et à celui de la sécrétion de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) et de l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) par la région septale et la zone préoptique médiale (Metman & Kompoliti, 2010). Un cas intéressant est celui du groupe dopaminergique A11 (**Figure 20.C**). A11 est décrit par certains auteurs comme localisé au niveau de l'hypothalamus postérieur (Tanaka et al., 1982; Kitahama et al., 1998; Barraud et al., 2010) tandis que pour d'autres, il se situerait au niveau de la PAG (Sanchez-Gonzalez, 2005). Ceci illustre bien la confusion sur la limite postérieure de l'hypothalamus car, plus précisément, ce groupe A11 se trouve entre les faisceaux mamillo-thalamique (MTT) et mamillo-tegmental latéralement et le troisième ventricule médialement (Earley et al., 2009; Barraud et al., 2010) ce qui le situerait au sein de la partie la plus médiale de la RMS (**Figure 23**). De même, les projections de A11 sont différentes de celles des autres groupes dopaminergiques de l'hypothalamus puisque des expériences de traçage axonal chez le singe ont montré que les neurones de A11 projettent sur le tronc cérébral et la moelle épinière dont ils seraient la principale afférence dopaminergique (Barraud et al., 2010). Bien que les fonctions de A11 ne soient pas entièrement comprises, il semble avoir un rôle dans le contrôle de la douleur (Fleetwood-Walker et al., 1988; Megat et al., 2018), la cataplexie (Okura et al., 2004), l'activation d'un comportement moteur (Barriere et al., 2004; Qu et al., 2007; Koblinger et al., 2018) et être impliqués dans certaines pathologies telles que le syndrome des jambes sans repos (Clemens et al., 2006; Qu et al., 2007) et la migraine (Charbit et al., 2009). Localiser précisément ce groupe dopaminergique A11 permettrait également de mieux délimiter la RMS par rapport à l'hypothalamus et les possibilités de connexions entre ces deux régions au sein des circuits dopaminergiques.

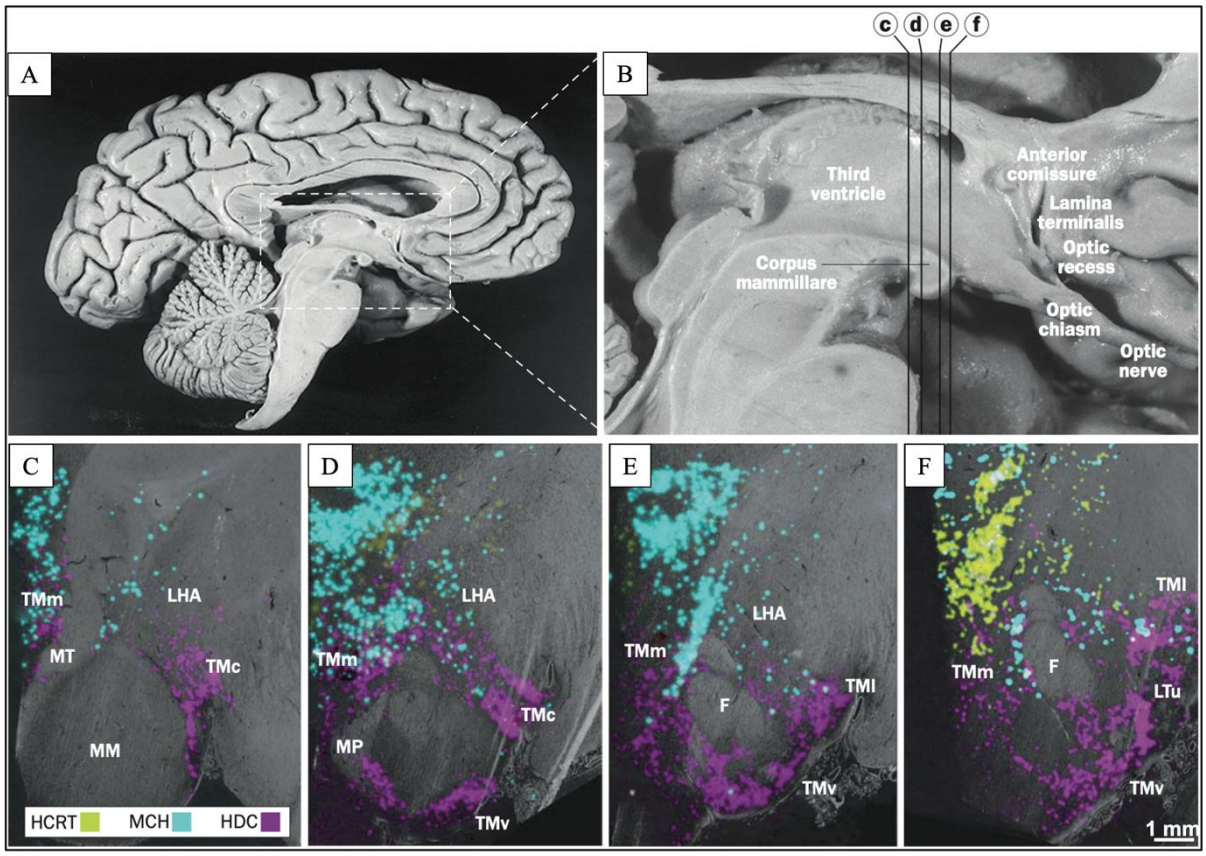


Figure 19 : Populations cellulaires caractéristiques de l'hypothalamus postérieur

A. *Vue d'ensemble de la surface médiale du cerveau humain.*

B. *Détail de l'hypothalamus et niveaux des coupes coronales* **C.** *à* **F.** *(hémisphère gauche) montrant la distribution des neurones synthétisant l'orexine/hypocrétine (vert), de l'hormone de concentration de la mélanine (bleu) et de l'histamine (violet) à différents niveaux de l'hypothalamus postérieur et latéral en hybridation in situ :*

C. *Niveau postérieur du corps mamillaire, à travers le noyau mamillaire médial ;*

D. *Niveau antérieur du corps mamillaire (fornical) ;*

E. *Niveau de l'extrémité caudale du fornix ;*

F. *Niveau pré-mamillaire.*

A. à F. : d'après (Shan et al., 2015) : A. et B. : adapté de (Swaab, 2003) et C. à F. :adapté de (Krolewski et al., 2010).

F : fornix ; HCRT : neurones à hypocrétine/orexine ; HDC : neurones à histamine (positifs à l'histidine-décarboxylase) ; LHA : hypothalamus latéral ; LTu : segment latéral du noyau tubéreux latéral ; MCH : neurones à hormone de concentration de la mélanine ; MM : noyau mamillaire médial ; MP : pédoncule mamillaire ; MT : faisceau mamillo-thalamique ; TMc : noyau tubéromamillaire caudal ; TMl : noyau tubéro-mamillaire latéral ; TMm : noyau tubéromamillaire médial ; TMv : noyau tubéromamillaire ventral.

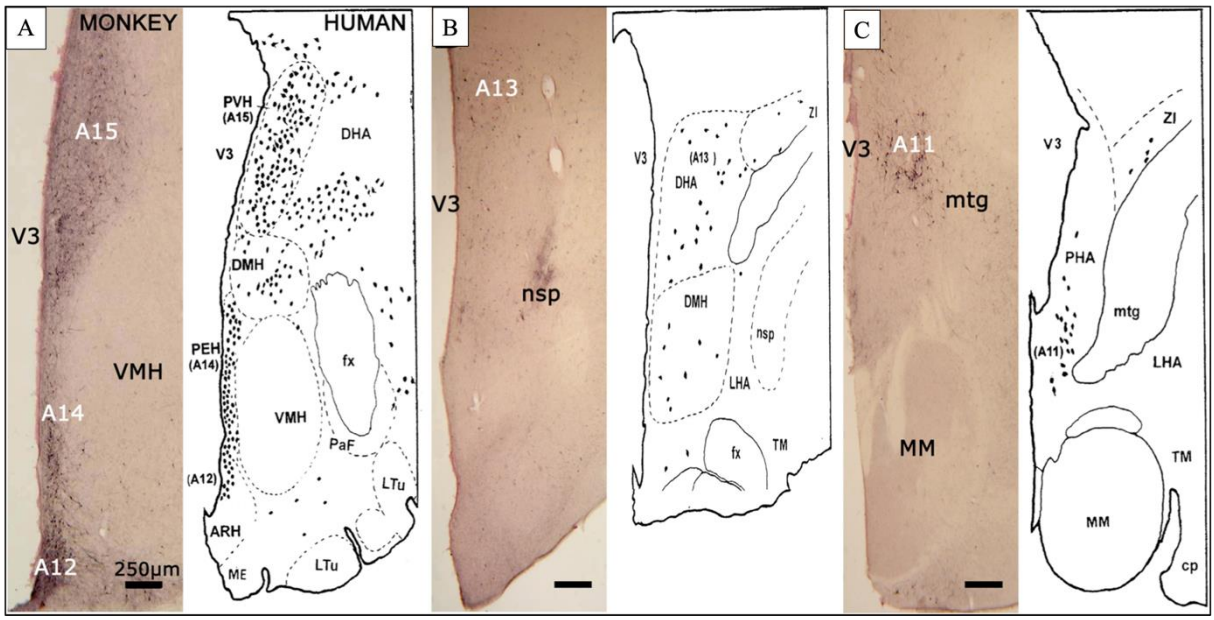


Figure 20 : Groupes dopaminergiques de l'hypothalamus médial et postérieur

Caractérisation des neurones TH+ dans le diencéphale chez le primate non humain (Macaca mulatta) par rapport à l'homme :

A. *Au niveau de la portion antérieure de l'hypothalamus médial (tubéral) (AC-3 mm) où les régions TH+ A12, A14 et A15 sont délimitées ;*

B. *Au niveau de la portion postérieure de l'hypothalamus médial (tubéral) (AC-4 mm) où la région TH+ A13 est délimitée ;*

C. *Au niveau de l'hypothalamus postérieur (AC-5 mm) où la région TH+ A11 est délimitée.*

A. B. et C. : d'après (Barraud et al., 2010), les dessins chez l'homme étant d'après (Kitahama et al., 1998). Les niveaux des coupes coronales chez le singe sont indiqués en mm par rapport à la commissure antérieure (CA).

ARH : noyau hypothalamique arqué ; cp : pédoncule cérébral ; DHA : hypothalamus dorsal (Dorsal Hypothalamic Area) ; DMH : noyau hypothalamique dorsomédian ; fx : fornix ; LHA : hypothalamus latéral (Lateral Hypothalamic Area) ; LTu : noyau tubéreux latéral ; nsp : voie dopaminergique nigro-striée ; PaF : noyau périfornical ; PEH : noyau hypothalamique périventriculaire ; PHA : hypothalamus postérieur (Posterior Hypothalamic Area) ; PVH : noyau hypothalamique paraventriculaire ; TM : noyau tubéromamillaire ; V3 : troisième ventricule ; VMH : noyau ventro-médian de l'hypothalamus ; ZI :zona incerta.

2. Morphologie de la RMS

Le MFB et le triangle de Sano, composantes essentielles de la RMS, seront traitées dans des chapitres à part[27].

2.1 Populations cellulaires de la RMS

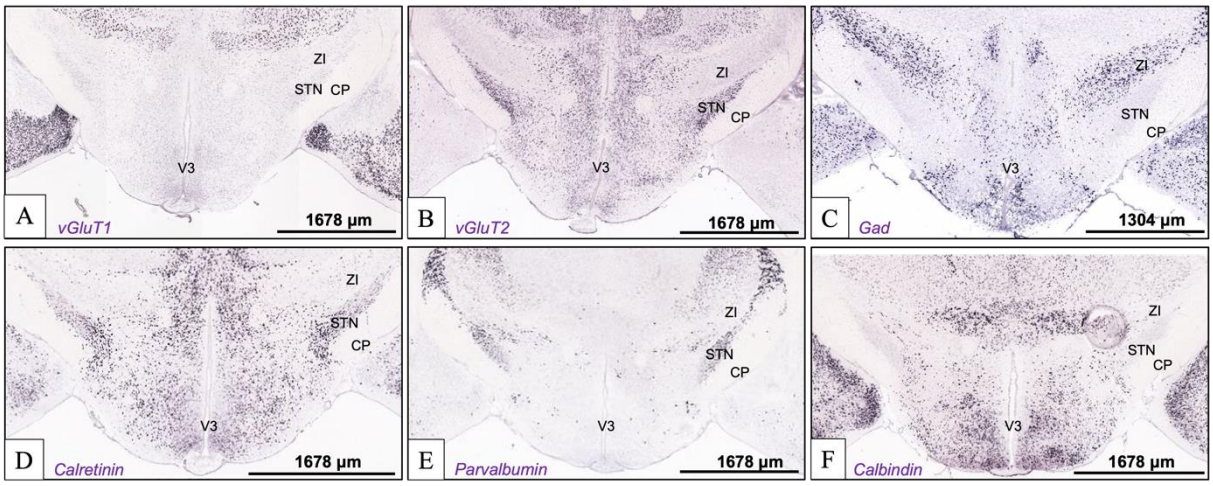
Si l'identité des neurones de la RMS reste largement méconnue, il existe quelques données concernant la nature de leur contenu neurochimique, montrant une hétérogénéité neuronale. Chez la souris, la présence de neurones vGluT2 a été identifiée dans la RMS ainsi qu'une faible population de neurones GABAergiques (Lein et al., 2007; Chometton et al., 2016; Wallén-Mackenzie et al., 2020) (**Figure 21.A**, **B** et **C**). Cette composition neurochimique est comparable à celle du NST et de l'hypothalamus latéral et postérieur mais contraste avec la prédominance de neurones GABAergiques au sein de la ZI (Lein et al., 2007) (**Figure 21.C**).

La distribution des protéines liées au métabolisme du calcium objective une abondance de la calrétinine dans la RMS comparativement au NST ou à la ZI qui lui sont adjacents (Augood et al., 1999; Lein et al., 2007; Guo et al., 2020; Wallén-Mackenzie et al., 2020) (**Figure 21.D**). La parvalbumine suit un schéma complémentaire, avec une expression élevée dans le NST et quasiment aucun marquage dans la RMS (Augood et al., 1999; Mészár et al., 2012; Lein et al., 2007; Chometton et al., 2016; Wallén-Mackenzie et al., 2020) (**Figure 21.E**). La calbindine est exprimée densément dans la partie ventrale de la RMS (Lein et al., 2007; Chometton et al., 2016) (**Figure 21.F**). Ces résultats, obtenus chez le rongeur, n'ont été que partiellement confirmés chez le singe écureuil (Fortin & Parent, 1997) ou chez l'homme (Augood et al., 1999).

Dans la partie la plus latérale et postérieure de la RMS – c'est-à-dire médialement au NST caudal – certains auteurs ont identifié le noyau parasubthalamique (Goto & Swanson, 2004; Barbier et al., 2017; Wallén-Mackenzie et al., 2020). Initialement identifié chez le rongeur, sur la base d'un groupe de neurones exprimant la substance P (Goto & Swanson, 2004; Lein et al., 2007), puis chez l'homme (Hawrylycz et al., 2012), il présente, selon les auteurs qui l'ont décrit, une cytoarchitecture intermédiaire entre celle du NST, bien organisée, et l'aspect dispersé des neurones de l'hypothalamus latéral (Shah et al., 2022). Il serait principalement

[27] Cf. **Partie II-C.** ***2.3 Le medial forebrain bundle (MFB)*** et **Partie II-C.** ***2.4 Le triangle de Sano***.

constitué de neurones excitateurs glutamatergiques de type 2 et de quelques neurones inhibiteurs GABAergiques, mais plus dispersés et moins nombreux que ceux présents dans le NST (Wallén-Mackenzie et al., 2020; Shah et al., 2022). Chez le primate, des études complémentaires sont nécessaires afin de confirmer son existence et mieux le caractériser.



<u>Figure 21</u> : Neurones de la RMS chez la souris

Localisation par hybridation in situ des ARNm de différents neurotransmetteurs et neuropeptides dans le cerveau de souris C57BL/6J (mus musculus).

A. *Slc17a7 (vGluT1, transporteur du glutamate de type 1) ; experiment 75081210, image 58/113.*

B. *Slc17a6 (vGluT2, transporteur du glutamate de type 1) ; experiment 73818754, image 58/115.*

C. *Gad1 (hormone de synthèse du GABA) ; experiment 479, image 29/56.*

D. *Calb2 (Calrétinine) ; experiment 79556662, image 31/59.*

E. *Pvalb (Parvalbumine) ; experiment 79556738, image 28/57.*

F. *Calb1 (Calbindine) ; experiment 79556672, image 30/59.*

A. à F. : d'après (Lein et al., 2007). Allen Institute. © 2004 Allen Institute for Brain Science. Allen Mouse Brain Atlas (https://mouse.brain-map.org).

CP : pédoncule cérébral ; STN : noyau subthalamique ; V3 : troisième ventricule ; ZI : zona incerta.

2.2 Une région de passage pour de nombreux faisceaux de fibres

La majeure partie de la RMS est traversée par des faisceaux de substance blanche, en particulier le MFB[28] et les projections efférentes du GPi (fibres pallidofugales) à destination de certains noyaux thalamiques (**Figures 2**, **22** et **23**).

Le faisceau mamillo-thalamique (MTT) traverse la RMS dans l'axe ventro-dorsal et antéro-postérieur, parallèlement au troisième ventricule, et la scinde en deux régions distinctes : latéralement, une zone de passage de faisceaux de fibres relativement bien connue, les champs

[28] Cf. **Partie II-C.** ***2.3 Le medial forebrain bundle (MFB)***.

de Forel (**Figures 22** et **23**), et médialement, le triangle de Sano (**Figures 18** et **23**). Décrit pour la première fois en 1786 par Félix Vicq d'Azyr (Vicq d'Azyr, 1786), le MTT provient de la partie postéro-médiale du corps mamillaire, conjointement à celles du faisceau mamillo-tegmental, plus petit (Veazey et al., 1982a, 1982b; Vann et al., 2007; Nieuwenhuys et al., 2008; Mai et al., 2016). Le MTT traverse les champs de Forel H et H1, en constituant leur limite médiale, pour se diriger vers les noyaux thalamiques antérieurs dont il est une afférence majeure, au sein du circuit de Papez (Veazey et al., 1982a, 1982b; Ricardo, 1983; Vann et al., 2007; Neudorfer & Maarouf, 2018) (**Figure 23**).

Le faisceau pallido-thalamique occupe la majeure partie de la RMS (Forel, 1877; Gallay et al., 2008; Neudorfer & Maarouf, 2018; Haber et al., 2021) (**Figures 2**, **22** et **23**). Sa description dans le cerveau humain date de la fin du XIX^{e} et du début du XX^{e} siècle et la référence aux travaux de Forel (« champs de Forel ») est encore utilisée pour décrire ces fibres (Forel, 1877). A l'époque, ils furent présentés comme trois régions de concentration dense de fibres fortement myélinisées, situées dans la région subthalamique et appelées "Haubenfelder" – champs tegmentaux – H, H1 et H2 (Forel, 1877; Von Monakow, 1895). H1 occupe l'espace entre le thalamus et la ZI, H2, celui entre la ZI et le bord supérieur du NST et enfin H, aussi appelé « aire prérubrale », se situe médialement au NST, à la jonction de H1 et H2 (**Figures 22** et **23**). Les champs de Forel représentent essentiellement les voies de sortie des ganglions de la base (pallidum et SN), mais aussi du cervelet, sur le thalamus (Neudorfer & Maarouf, 2018). Chez le primate humain et non humain, le faisceau pallido-thalamique est décrit comme composé de l'anse lenticulaire (H) et du faisceau lenticulaire (H2), tous deux provenant du GPi et fusionnant pour former le faisceau thalamique (H1) avant d'entrer dans le thalamus, contournant médialement et dorsalement le NST (Forel, 1877; Von Monakow, 1895; Vogt, 1909; Nauta & Mehler, 1966; Kuo & Carpenter, 1973; DeVito & Anderson, 1982; Magnin et al., 2001; Parent & Parent, 2004; Gallay et al., 2008; Oishi et al., 2020) (**Figures 22** et **23**). Les fibres de l'anse lenticulaire émergent de la partie antéro-ventrale du GPi et cheminent antéro-médialement et ventralement autour de la capsule interne pour rejoindre, postérieurement et dorsalement, le champ H de Forel (Gallay et al., 2008; Oishi et al., 2020). Le faisceau lenticulaire (H2) est lui formé par des fibres émergentes de la partie dorso-médiale du GPi, postérieures à l'anse lenticulaire, qui traversent la capsule interne presque horizontalement et passent ensuite dorsalement au NST et ventralement à la ZI, à travers le champ H2 (Gallay et al., 2008; Oishi et al., 2020). Des études en traçage axonal chez le primate non humain ont montré que les axones du GPi émergent de celui-ci par l'anse lenticulaire (H) ou par le faisceau

lenticulaire (H2), indépendamment de l'emplacement de leur corps cellulaire parent au sein du GPi (Parent & Parent, 2004). Avant d'entrer dans le thalamus, ces axones pallidofuges émettent de nombreuses collatérales courtes et des boutons en passant dans la RMS qui s'impose donc comme une cible des axones du GPi (Parent & Parent, 2004). De plus, certains axones pallidaux émergent du pôle médial du GPi vers la RMS sans emprunter l'anse lenticulaire (H) ou le faisceau lenticulaire (H2) comme voie de passage, formant ainsi une sorte de continuum de fibres (Parent & Parent, 2004). Ces résultats obtenus chez le primate non humain montrent que l'anse lenticulaire (H) et le faisceau lenticulaire (H2) ne forment pas des entités anatomiques distinctes, chacune portant des axones provenant de territoires pallidaux différents, mais représentent les frontières ventrale et dorsale d'un continuum morphologique qui abrite une multitude d'axones pallidofuges provenant de tous les secteurs du GPi et traversant la RMS à destination du thalamus. Les fibres ansales et fasciculaires progressent le long du bord dorsal de la ZI et se regroupent dans H1 pour former un nouveau faisceau, le faisceau thalamique, qui projette sur le contingent parvocellulaire des noyaux ventral antérieur et ventral latéral du thalamus, après avoir traversé le noyau ventro-médial (Gallay et al., 2008). Les fibres du faisceau pallidothalamique sont négatives à différents marqueurs immunohistochimiques tels que la parvalbumine, la calrétinine et la calbindine à l'exception de la portion terminale du faisceau thalamique (H1), juste avant son entrée dans le thalamus, qui est discrètement parvalbumine positive (Gallay et al., 2008).

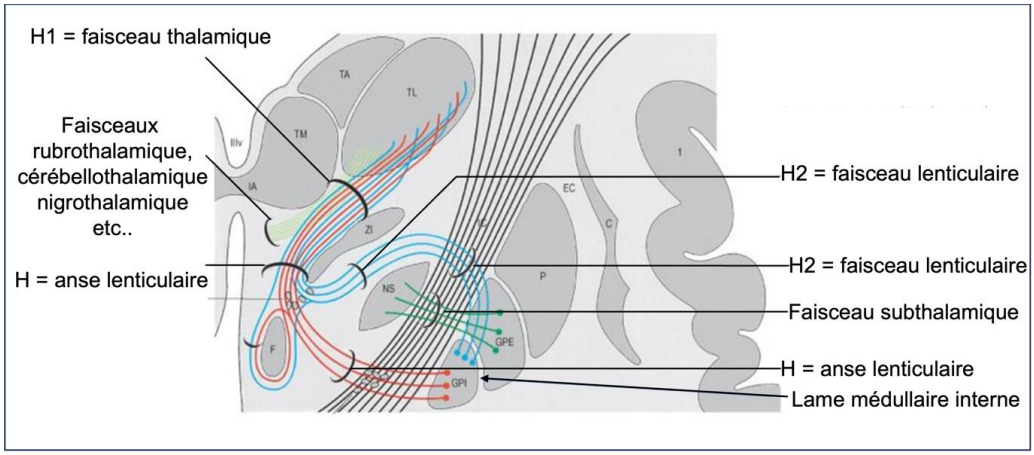


Figure 22 : Les champs de Forel

Les champs de Forel (ou faisceau pallido-thalamique) sont composés de l'anse lenticulaire (H) et du faisceau lenticulaire (H2), tous deux provenant du GPi et fusionnant pour former le faisceau thalamique (H1) avant d'entrer dans le thalamus, contournant médialement et dorsalement le NST. On peut remarquer que l'anse lenticulaire et le faisceau lenticulaire ne sont pas distincts en avant et que l'anse lenticulaire est traversée par d'autres faisceaux de fibres.

Adapté de (Parent & Parent, 2004).

Le faisceau mamillo-tegmental constitue la seconde efférence du corps mamillaire postéro-médial, conjointement au MTT, plus gros (Veazey et al., 1982a, 1982b; Vann et al., 2007; Nieuwenhuys et al., 2008; Mai et al., 2016). Il traverse le champ H de Forel puis s'incurve dans le sens antéro-postérieur pour rejoindre le tegmentum du mésencéphale et se terminer dans le noyau tegmental dorsal et dans le noyau réticulaire du tegmentum du pont (Veazey et al., 1982a, 1982b; Ricardo, 1983; Nieuwenhuys et al., 2008) (**Figure 23**).

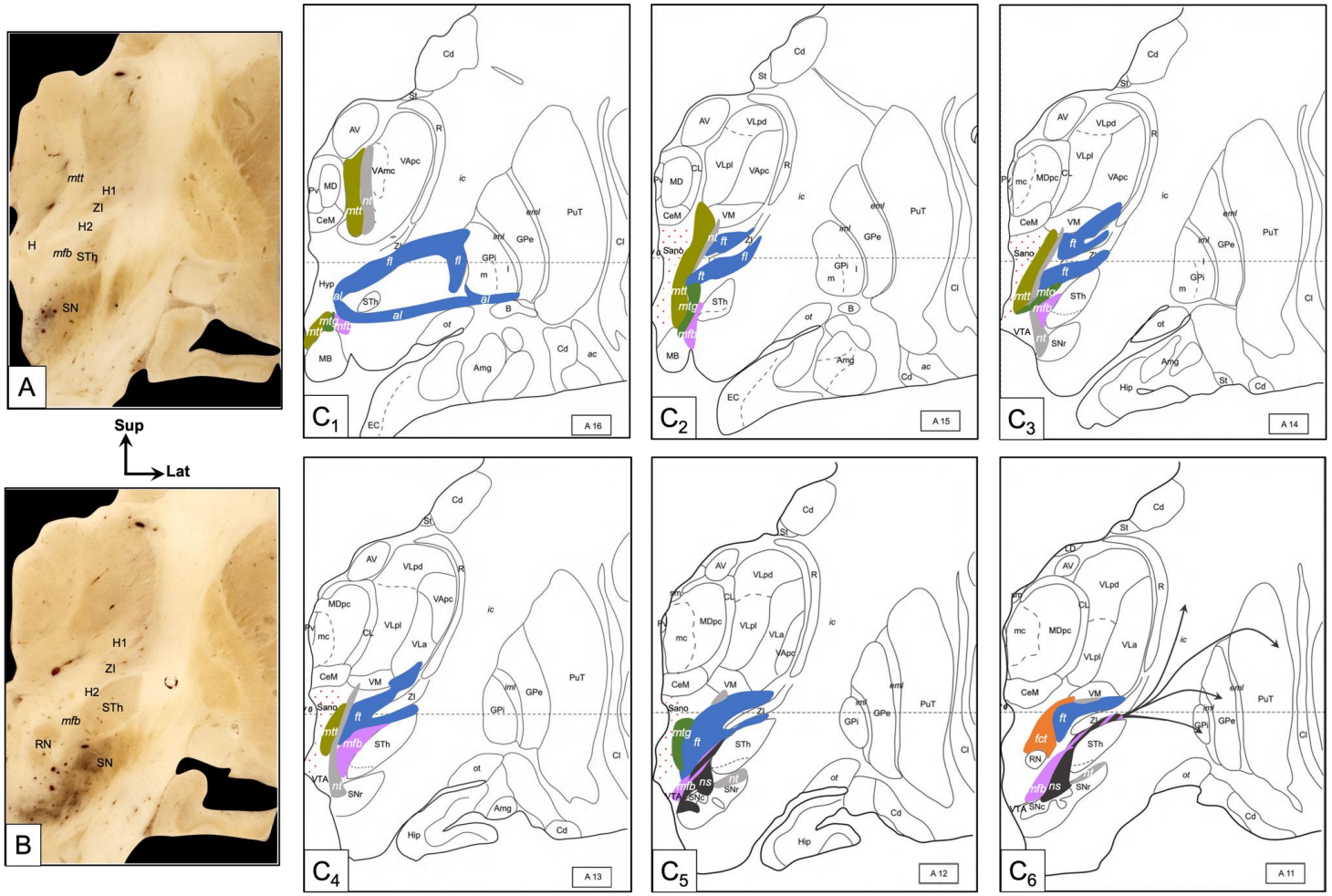
Le faisceau nigro-strié, constitué des axones issus des neurones dopaminergiques de la SNc traverse les champs de Forel (**Figure 23**). Les fibres progressent initialement le long de la face dorso-médiale de la SNc puis atteignent le champ H de Forel et s'arquent dorso-latéralement pour pénétrer le champ H2 et courir à la face dorsale du NST avant de traverser la capsule interne en direction du striatum et du cortex cérébral (Carpenter & Peter, 1972; Parent et al., 2011). A ce niveau, le faisceau nigro-strié fait partie du MFB[29] (Metman & Kompoliti, 2010) (**Figures 23** et **24**). En cours de route, il donne des collatérales au NST, au GPi et au GPe (Parent et al., 2000). Les afférences nigro-striées sont topographiquement organisées en projections médio-ventrales et latéro-dorsales et libèrent de la dopamine sur les épines dendritiques des neurones épineux moyens du striatum (Szabo, 1980). Le faisceau nigro-strié – ou voie dopaminergique nigro-striée – contient environ 80 % de la dopamine présente dans le cerveau et est impliqué dans le contrôle du comportement moteur ainsi que dans l'apprentissage des programmes moteurs et des habitudes (Metman & Kompoliti, 2010).

Le faisceau nigro-thalamique est constitué de projections GABAergiques provenant de la SNr et, avec les fibres nigro-striées, monte à travers le champ H de Forel puis continue sa course vers le thalamus en longeant le bord latéral du MTT (Carpenter & Peter, 1972; Francois et al., 1984; Nieuwenhuys et al., 2008) (**Figures 22** et **23**). Au niveau du thalamus, le faisceau projette sur les noyaux ventral antérieur, ventral latéral et médiodorsal (François et al., 2002; Nieuwenhuys et al., 2008).

Le faisceau cérébello-thalamique traverse également les champs H et H1 de Forel pour atteindre le thalamus (**Figures 22** et **23**). Il provient des noyaux cérébelleux fastigial, dentelé et interposés controlatéraux, passe par le pédoncule cérébelleux supérieur puis décusse au niveau du mésencéphale. Pendant sa traversée des champs de Forel H et H1, il se situe postérieurement au faisceau thalamique sans qu'il y est de convergence entre ces deux faisceaux (Gallay et al.,

[29] Cf. **Partie II-C.** ***2.3 Le medial forebrain bundle (MFB)***.

2008) (**Figure 23**). Au niveau du thalamus, les fibres cérébello-thalamiques projettent principalement vers le noyau thalamique postérieur latéral ventral, avec des collatérales atteignant le noyau latéral ventral antérieur, le noyau latéral central et le centre médian parafasciculaire (Asanuma et al., 1983; Percheron et al., 1993; Rouiller et al., 1994).



<u>Figure 23</u> : Anatomie de la région médiale subthalamique (RMS)

A. *et* **B.** *Coupes coronales passant au milieu de la région subthalamique et correspondant aux coupes C_3 et C_6.*

C. *Coupes coronales de l'atlas stéréotaxique du thalamus et des ganglions de la base chez l'homme identifiées en mm par rapport à la commissure postérieure (A16 à A11). Le mild commissural point (MCP) se situe entre les coupes C_4 et C_5 (CA-CP = 25 mm).*

A. et B. : spécimen humain H2h utilisé dans notre étude[30] ; C. : adapté de (Morel, 2007).

al : anse leticulaire (H) ; fct : faisceau cérébello-thalamique ; fl : faisceau lenticulaire (H2) ; ft : faisceau thalamique (H1) ; H : anse lenticulaire ; H1 : faisceau thalamique ; H2 : faisceau lenticulaire ; mcp : point mi-commissural (milieu de AC-PC) ; mfb : medial forebrain bundle ; mtg : faiceau mamillo-tegmental ; mtt : faisceau mamillo-thalamique ; nt : faisceau nigrothalamique ; ns : faisceau nigrostrié ; RN : noyau rouge ; SN : substance noire ; STh : noyau subthalamique ; VTA : aire tegmentale ventrale ; ZI : zona incerta.

[30] Cf. **Études I**, **II** et **III.**

2.3 Le Medial Forebrain Bundle (MFB)

Le medial forebrain bundle (MFB), ou fasciculus medialis telencephali, est un faisceau de fibres qui relie les noyaux de la région septale et l'hypothalamus au tegmentum mésencéphalique (Parent & Carpenter, 1996; Nieuwenhuys et al., 2008). Depuis sa découverte à la fin du XIXe siècle (Ganser, 1882), il a été largement décrit chez le rongeur (Nieuwenhuys et al., 1982; Veening et al., 1982; Geeraedts et al., 1990a, 1990b). Il est un constituant essentiel de la RMS mais reste mal documenté chez le primate (Peel, 1954; Nauta, 1969).

Ce nom de « medial forebrain bundle » peut être considéré comme impropre puisqu'il ne s'agit pas d'un faisceau à proprement parler, mais plutôt d'une organisation lâche et mal définie de fibres bidirectionnelles courtes et longues faiblement myélinisées (Nieuwenhuys et al., 1982; Veening et al., 1982; Parent & Carpenter, 1996; Parent et al., 2000; Dudás, 2013, 2021). Identifié pour la première fois grâce à l'étude anatomique comparative du cerveau de la taupe (Ganser, 1882), il est présent chez tous les mammifères et probablement tous les vertébrés (Herrick, 1948, 1956; Millhouse, 1969; Isaacson, 2001). Il a été particulièrement décrit et étudié chez les rongeurs (Le Gros Clark, 1938; Millhouse, 1969; Nieuwenhuys et al., 1982; Veening et al., 1982; Geeraedts et al., 1990a, 1990b). Il est orienté rostro-caudalement et occupe la majeure partie de l'hypothalamus latéral, le traversant entre les colonnes descendantes du fornix médialement et les pédoncules cérébraux latéralement (**Figures 17**, **18** et **24**). Il assure ainsi la connexion entre l'hypothalamus latéral et médial et différentes régions du cerveau, notamment les régions préoptiques latérale et médiale, la bande diagonale de Broca, les noyaux septaux, l'amygdale, le pallidum ventral, les noyaux du lit de la strie terminale, et les régions limbiques télencéphaliques et mésencéphaliques (Parent, 1986; Parent & Carpenter, 1996; Nieuwenhuys et al., 2008). Au niveau de la RMS, il se situe latéralement au noyau rouge et au MTT, supéro-médialement à la SN et légèrement inféro-médialement au NST (Nieuwenhuys et al., 2008; Mai et al., 2016) (**Figures 18**, **23** et **24**).

L'anatomie du MFB est en grande partie transposée de ce que l'on sait chez le rongeur, où il a été le plus largement étudié (Nieuwenhuys et al., 2008; Puelles et al., 2012). Il constitue la voie principale des afférences corticales extra-thalamiques chez les vertébrés mammifères et non mammifères (Parent & Poirier, 1969; Ungerstedt, 1971; Foote & Morrison, 1987). En effet, chez la plupart des espèces, les systèmes monoaminergiques ascendants de fibres dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques cheminent dans le MFB (Parent &

Poirier, 1969; Ungerstedt, 1971; Felten & Sladek, 1983; Azmitia & Gannon, 1983; Palkovitz & Zaborsky, 1979; Parent & Carpenter, 1996; Nieuwenhuys et al., 2008). Chez le primate humain et non humain, des études immunohistochimiques ont montré que le MFB est constitué des fibres dopaminergiques issues de la VTA et de la SNc et des fibres sérotoninergiques en provenance des noyaux du raphé latéral (principalement) et médial (dans une moindre mesure) (Azmitia & Gannon, 1983; Lavoie & Parent, 1990; Cossette et al., 1999; Parent et al., 2010, 2011). Les fibres dopaminergiques issues de la SNc constituent le faisceau nigrostrié, déjà décrit précédemment[31]. Les fibres dopaminergiques issues de la VTA constituent les faisceaux mésolimbique et mésocortical (Wise, 2004; Arias-Carrión et al., 2010). Au sein du MFB, leurs axones sont situés médialement à ceux du faisceau nigro-strié et transitent en direction des structures limbiques et corticales et sous-corticales (Dahlström & Fuxe, 1964a; Ungerstedt, 1971). Les fibres mésolimbiques projettent principalement vers le NAc ainsi que le tubercule olfactif, innervant le septum, l'amygdale et l'hippocampe tandis que les fibres mésocorticales, plus médiales, vont en direction des cortex préfrontal, cingulaire et entorhinal et périrhinal (Cooper et al., 2003). En raison du chevauchement entre ces deux systèmes, ils sont souvent appelés collectivement le système méso-cortico-limbique et sont impliqués dans le contrôle du comportement moteur ainsi que la motivation, les émotions et la récompense (voie dopaminergique mésolimbique) ainsi que dans les fonctions cognitives supérieures, l'apprentissage et le comportement liés à la récompense (voie méso-corticale) (Wise, 2004; Arias-Carrión et al., 2010; Metman & Kompoliti, 2010). Lors de la traversée de la RMS, les fibres dopaminergiques et sérotoninergiques du MFB se rejoignent dorso-médialement à la SN pour aller vers l'hypothalamus latéral (Parent et al., 2010, 2011) (**Figures 18, 23** et **24**). Sur leur passage, ces fibres innervent divers composants des ganglions de la base tels que le NST, le pallidum et le putamen (Parent et al., 2010, 2011). De nombreux axones dopaminergiques et sérotoninergiques sont étroitement entremêlés au sein de la lamina médullaire interne, qui divise le pallidum en un segment interne (GPi) et un segment externe (GPe), ainsi que dans la lamina médullaire externe, qui sépare le GPe du putamen (Parent et al., 2010, 2011) (**Figure 24**). D'autres fibres montent dans la capsule interne, et la capsule externe, en route vers le cortex cérébral (Parent et al., 2010, 2011). Au cours de leur parcours dans l'hypothalamus latéral, les fibres monoaminergiques du MFB sont rejointes par des fibres histaminergiques en provenance du noyau tubéro-mamillaire, des fibres orexinergiques en provenance des neurones orexinergiques périfornicaux et, plus rostralement, par de nombreux axones cholinergiques du

[31] Cf. **Partie II-C.** ***2.2 Le Une région de passage pour de nombreux faisceaux de fibres.***

télencéphale basal (noyau basalis de Meynert en particulier) (Foote & Morrison, 1987; Tohyama et al., 1998; Nieuwenhuys et al., 2008; Aston-Jones et al., 2010).

Chez l'homme in vivo, le MFB a pu être identifié grâce aux séquences en tenseur de diffusion (DTI) acquises avec une IRM à haut champ (Coenen et al., 2009, 2011, 2012). Ces descriptions du MFB chez l'homme confirment qu'il se compose de fibres en provenance de la VTA et situées médialement au NST, pour suivre un trajet antéro-postérieur vers le haut en direction de l'hypothalamus latéral puis du NAc, du septum et des structures adjacentes, en passant sous la commissure antérieure (Coenen et al., 2009, 2012) (**Figure 24**). Ce faisceau correspond au MFB tel que décrit chez le rongeur mais les fibres du faisceau nigrostrié qui passe aussi par la MFB, à un niveau plus postérieur, ne sont pas décrites. Les auteurs ont nommé ce faisceau « branche inféro-médiale du MFB » (imMFB) car ces études en DTI identifient un second faisceau appelé « branche supéro-latérale du MFB » (slMFB) qui prend naissance latéralement au imMFB au niveau de la VTA et rejoint la partie inférieure du bras antérieur de la capsule interne (ALIC) pour rejoindre le NAc et le cortex préfrontal (**Figure 24**) (Coenen et al., 2012). Cependant, la nature de ce slMFB reste imprécise. Les atlas anatomiques (Nieuwenhuys et al., 2008) et histologiques du cerveau humain (Ding et al., 2016; Mai et al., 2016) ainsi que des revues récentes (Baldermann et al., 2021; Haber et al., 2021) considèrent que ces fibres seraient celles de la capsule interne et non du MFB. Pour ces auteurs, les fibres de la VTA à destination du cortex ne transitent pas par la capsule interne mais empruntent le MFB « classique » qui chemine rostralement à travers le prosencéphale ventral, se terminant dans l'hypothalamus latéral, la zone préoptique, le septum, le BNST, l'amygdale et le tubercule olfactif avant de contourner dorsalement le corps calleux jusqu'au cortex frontal (Veazey et al., 1982a; Levitt et al., 1984; Nieuwenhuys, 1996; Nieuwenhuys et al., 2008; Haber et al., 2021). Tout le long du trajet du MFB, ces fibres dopaminergiques traversent médio-latéralement la capsule interne pour atteindre le striatum (Haber et al., 2021). Des résultats récents en tractographie probabiliste chez l'homme étudiant la connectivité entre le mésencéphale et le NAc identifient un tractus inférieur traversant la région hypothalamique latérale et passant sous la commissure antérieure pour entrer dans le NAc – ce qui correspond à la trajectoire du MFB telle qu'elle est décrite dans les atlas du cerveau humain et les études animales – et un tractus supérieur cheminant par l'ALIC et passant au-dessus de la commissure antérieure pour entrer dans le NAc plus dorsalement (**Figure 24**) (MacNiven et al., 2020). Ces différents résultats illustrent la difficulté à décrire avec précision le MFB chez l'homme, en particulier car celui-ci

n’est pas un faisceau à proprement parler mais, comme dit précédemment, une organisation lâche et peu définie de fibres avec de nombreux croisements.

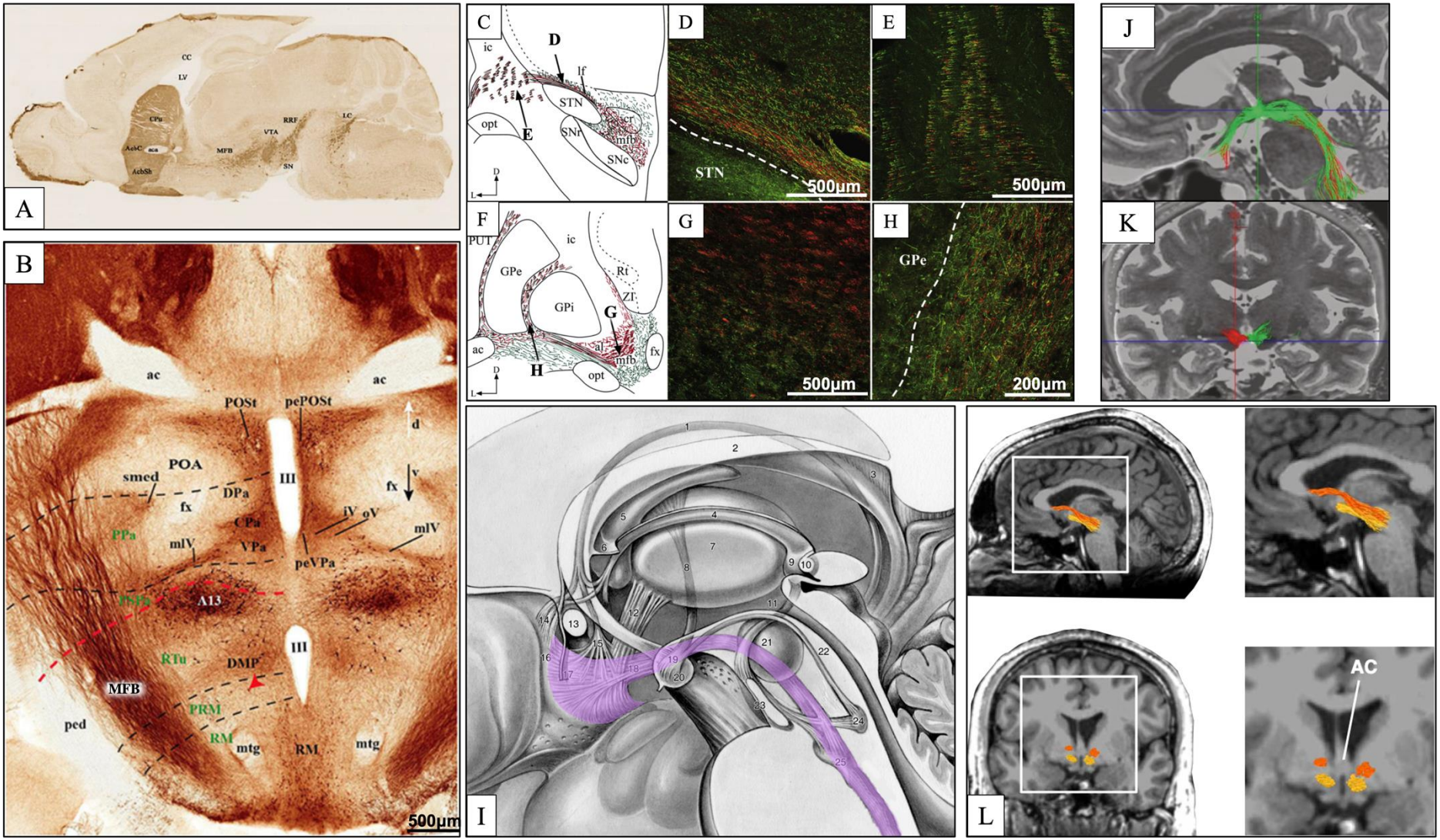


Figure 24 : Le medial forebrain bundle (MFB) chez le rongeur et le primate

A. *et* **B.** *Mise en évidence des fibres dopaminergiques TH+ du MFB sur une vue sagittale (***A.***) et axiale (***B.***) de cerveau de rat. On visualise nettement le trajet antéro-postérieur du MFB, du mésencéphale jusqu'au NAc, et sa localisation au sein de l'hypothalamus latéral (latéral au fornix).*

C. *à* **H.** *Dessins et photomicrographies confocales comparant, sur des sections individuelles, la distribution des axones sérotoninergiques SERT+ (vert) et dopaminergiques TH+ (rouge) aux niveaux postérieur (***C.** *à* **E.***) et antérieur (***F.** *à* **H.***) des noyaux gris centraux humains. Postérieurement, les deux types de fibres montent dans le MFB et cheminent le long de la face dorsale du NST (***D.***), traversent la capsule interne (***E.***) en route vers le pallidum. Aux niveaux plus antérieurs, les fibres SERT+ sont situées ventro-médialement aux fibres TH+ au sein du MFB (***G.***), alors que les deux types de fibres se mélangent dans la lame médullaire interne (***H.***) séparant le GPe du GPi. Les lignes pointillées en* **D.** *et* **H.** *matérialisent le bord dorsal du NST et le bord latéral de la lame médullaire interne, respectivement.*

I. *Dessin représentant le trajet du MFB chez l'homme, au sein du système limbique (vue sagittale médiale des noyaux et des faisceaux).*

J. *et* **K.** *Illustration des fibres du MFB ciblées par une électrode de SCP dans le cadre du traitement chirurgical de la dépression, obtenues en tractographie in vivo chez l'homme (vue sagittale* **J.** *et coronale* **K.***). Ce faisceau est identifié par les auteurs comme le slMFB/VTApp (soit la branche supéro-latérale du MFB, également nommée « faisceau de projection de la VTA »).*

L. *Illustration des fibres du MFB obtenues en tractographie probabiliste in vivo chez l'homme grâce à l'étude de la connectivité entre le mésencéphale et le NAc. On identifie clairement un tractus inférieur traversant la région hypothalamique latérale et passant sous la commissure antérieure pour entrer dans le NAc, correspondant à la trajectoire MFB telle qu'elle est décrite dans les atlas du cerveau humain et les études animales et un tractus supérieur, cheminant par le bras antérieur de la capsule interne (ALIC) et passant au-dessus de la commissure antérieure pour entrer dans le NAc plus dorsalement.*

A. : d'après (Prediger et al., 2014) ; B. : d'après (Bilbao et al., 2022) ; C. à H. : d'après (Parent et al., 2011) ; I. : adapté de (Nieuwenhuys et al., 2008) ; J. et K. : d'après (Fenoy et al., 2021) ; L. : d'après (MacNiven et al., 2020).

III : troisième ventricule ; A13 : groupe dopaminergique A13 ; AC : commissure antérieure ; aca : commissure antérieure, partie antérieure : AcbC : core du noyau accumbens ; AcbSh : shell du noyau accumbens ; al : anse lenticulaire (H) ; cc : corps calleux ; CPa : noyau paraventriculaire central ; CPu : noyau caudé et putamen (striatum) ; cr : capsule du noyau rouge ; DPa :noyau paraventriculaire dorsal ; DMP : peduncular dorsomedial nucleus ; fx : fornix ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; ic : capsule interne ; iV : partie interne du noyau paraventriculaire ; LC : locus coeruleus ; lf : faisceau lenticulaire (H2) ; LV : ventricule latéral ; MFB : medial forebrain bundle ; mlV : partie médiale, latérale et ventrale du noyau paraventriculaire ; mtg : faisceau mamillo-tegmental ; opt : tractus optique ; oV : partie externe du noyau paraventriculaire ; ped : pedoncule cérébral ; pePOSt : periventricular preopto-strial partition ; peVPa :, periventricular ventral paraventricular parvocellular partition ; POA : hypothalamus supraoptique (preoptic area) ; POS : preopto-strial nucleus ; PPa : peduncular prosomere paraventricular area ; PRM, région périrétromamillaire ; PSPa : peduncular subparaventricular area ; PUT : putamen ; RM : hypothalamus rétromamillaire[32] *; RRF : champ*

[32] Région correspondant à notre RMS.

rétrorubral ; Rt : noyau réticulaire du thalamus ; RTu : aire rétrotuberale ; smed : stria medullaris ; SN : substance noire ; SNc : substance noire pars compacta ; SNr : substance noire pars reticulata ; STN : noyau subthalamique ; VPa : noyau paraventriculaire ventral ; VTA : aire tegmentale ventrale ; ZI : zona incerta.
1 : stria terminalis ; 2 : fornix ;3 : commissure du fornix ; 4 : stria medullaris ; 5: noyau antérieur du thalamus ; 6 : tela choroidea du troisième ventricule ; 7 : noyau médiodorsal du thalamus ; 8 : faisceau mamillothalamique ; 9 : habenula ; 10 : commissure habénulaire ; 11: faiceau habénulo-interpédonculaire ; 12 : pédoncule thalamique inférieur ; 13 : commissure antérieure ; 14 : fibres précommissurales de la stria terminalis, de la stria medullaris et du fornix ; 15 : fibres postcommissurales de la stria terminalis ;16 : région septale ; 17 : lamina terminalis ; 18 : medial forebrain bundle ; 19 : faisceau mamillaire principal ; 20 : corps mamillaire ; 21 : noyau rouge ; 22 : faiceau mamillo-tegmental ; 23 : noyau interpédonculaire ; 24 : noyau du tegmentum dorsal ; 25 : noyau central supérieur.

2.4 Le triangle de Sano

La région la plus médiale de la RMS correspond au triangle de Sano (**Figures 18** et **23**). La particularité de cette région réside dans le fait qu'elle a été identifiée pour circonscrire une cible neurochirurgicale fonctionnelle grâce à des repères ventriculographiques. L'anatomie structurelle et cellulaire de cette région cérébrale reste largement méconnue.

En parallèle de la progression de la compréhension des mécanismes physiologiques véhiculant l'agressivité[33], les connaissances anatomiques cellulaires du triangle de Sano n'ont que peu évolué alors qu'il est toujours utilisé en thérapeutique depuis plus de 50 ans. Cette région a été identifiée par Sano comme étant « l'hypothalamus postérieur » en se basant sur des données de ventriculographie, entrainant une confusion structurelle importante persistant encore aujourd'hui. En effet, cette région s'étend en arrière du corps mamillaire qui est considéré comme la limite postérieure de l'hypothalamus postéro-latéral (Carpenter, 1991; Swaab, 2003; Schaltenbrand et al., 2005; Nieuwenhuys et al., 2008; Dudás, 2021), jusqu'au noyau rouge (Sano et al., 1970) (**Figures 18** ainsi que **32.A** et **D**). Ceci suggère que le triangle de Sano ne peut pas être considéré comme faisant partie de l'hypothalamus mais qu'il correspond à la partie la plus médiale de la RMS, médialement au MTT (**Figures 18**, **23**, **32.A** et **B,** ainsi que **II-1**). Toutefois, nous l'avons vu, il n'y a pas de limite bien définie à cet hypothalamus latéral et postérieur[34].

La question de la nature exacte – hypothalamique ou non – du triangle de Sano n'est pas seulement anatomique mais également fonctionnelle. En effet, si le VMH semble tenir un rôle essentiel dans la genèse et le maintien d'un comportement agressif, il s'intègre lui-même dans un circuit plus vaste (**Figure 31.B**). L'agressivité / violence impulsive est la conséquence d'un défaut de régulation des émotions négatives[35] (Davidson, Putnam, et al., 2000). Le PFC – et notamment l'OFC – exerce normalement un contrôle inhibiteur sur l'amygdale, permettant la suppression d'une émotion négative ; lorsque le PFC est lésé ou déficient, il libère l'amygdale de cette inhibition et entraîne une extinction beaucoup plus lente des réponses aversives et une réponse amygdalienne impulsive inappropriée (Davidson, Putnam, et al., 2000) (**Figure 31.D**). La cascade de réaction se propage alors au sein du circuit de l'agressivité (Gouveia et al., 2019;

[33] Cf. **Partie III-D.** ***2.2 Physiopathologie de l'agressivité.***
[34] Cf. **Partie II-C.** ***1 Problématique de la délimitation de la RMS.***
[35] Cf. **Partie III-D.** ***2.2 Physiopathologie de l'agressivité.***

Lischinsky & Lin, 2020). Sous le contrôle de l'hypothalamus, la réponse comportementale est médiée par l'axe hypothalamo-hypophysaire hormonal (réponse végétative) et la PAG (réponse motrice) (Wang et al., 2015; Falkner et al., 2020; Lischinsky & Lin, 2020) (**Figure 31.D**). On comprend donc la position stratégique du triangle de Sano, au sein du circuit de l'agressivité, pour le contrôle des comportements agressifs et violents pathologiques (**Figure 31.A** et **D**).

PARTIE III : La région subthalamique en psychochirurgie

A. La stimulation cérébrale profonde, le renouveau de la psychochirurgie

La psychochirurgie – ou traitement chirurgical des pathologies neuropsychiatriques – connaît un renouveau spectaculaire depuis l'avènement de la stimulation cérébrale profonde (SCP) à la fin des années 1980 (Lévêque, 2014). En effet, après les controverses engendrées par l'utilisation de techniques lésionnelles parfois très délabrantes, la dérive des indications entre les années 40 et 60 avec les tristement célèbres lobotomies, puis l'avènement des premiers neuroleptiques et psychotropes qui ont révolutionné la prise en charge de ces patients, la psychochirurgie était extrêmement controversée et seules quelques équipes pratiquaient encore certaines interventions dites « lésionnelles » chez des patients souffrant de pathologies psychiatriques incurables, à titre compassionnel.

L'équipe belge de Louvain fut la première à appliquer la SCP aux pathologies psychiatriques en traitant trois patients atteints de trouble obsessionnel compulsif (TOC) (Nuttin et al., 1999). Ils reprirent l'ancienne cible lésionnelle du bras antérieur de la capsule interne (ALIC) décrite par Talairach et Leksell cinquante ans plus tôt (Talairach, 1949; Leksell, 1950). A la même époque, une autre équipe publia des résultats cliniques encourageants après stimulation du thalamus chez un patient souffrant d'une maladie de Gilles de la Tourette (Vandewalle et al., 1999). Le succès de ces deux interventions ouvrait une nouvelle ère de l'histoire de la psychochirurgie, celle de la neuromodulation.

Le **Tableau 1** résume les dates principales de l'histoire de la psychochirurgie.

1888	*Burckhardt*, considéré comme le précurseur de la psychochirurgie, expérimente la topectomie (essentiellement temporale, parfois préfrontale) chez six patients internés et présentant des états d'agitation psychomotrice incontrôlable (Muller, 1958; Stone, 2001).
1906	*Puusepp* effectue des sections dans la substance blanche frontale pour calmer l'agitation de patients maniaques (Puusepp, 1937; Raudam & Kaasik, 1981).
1935	*Fulton* et *Jacobsen* présentent, aux côtés de *Vincent*, lors du Congrès de Neurologie de Londres, différents travaux portant sur la fonction des lobes frontaux (Fulton, 1935; Guiot, 1973).
	Moniz et *Lima* réalisent la première leucotomie frontale chez une patiente souffrant de mélancolie, d'anxiété et de délire paranoïaque (Moniz, 1936).
1936	*Freeman* et *Watts* commencent à développer la technique de Moniz aux États-Unis, à une époque où sévit la surpopulation asilaire (Freeman & Watts, 1942).

1946	La technique de la leucotomie transorbitaire, dite du « pic à glace », qui peut s'effectuer en ambulatoire, est popularisée par *Freeman*. Elle s'effectuera à grande échelle, marquant le début d'une dérive (Fiamberti, 1950).
1947	*Spiegel et Wycis* développent le premier cadre de stéréotaxie adapté à l'homme et pratiquent la première « stéréoencéphalotomie » en réalisant deux lésions, l'une dans le pallidum, l'autre dans le noyau dorsomédian du thalamus, chez un patient atteint d'une chorée de Huntington (Spiegel et al., 1947). Grâce à ces travaux, de nombreux neurochirurgiens, dont Scoville, préconisent des techniques plus ciblées que la leucotomie.
1948	*Cairn*, *Pool*, *Le Beau* développent la technique de cingulectomie chez des patients souffrant d'agitation psychomotrice (Scoville, 1951; Le Beau, 1952; Brotis et al., 2009).
1949	*Moniz* est couronné par le prix Nobel pour « la découverte de la leucotomie dans le traitement de certaines psychoses ». La psychochirurgie connaît son apogée.
	Talairach et *Leksell*, grâce à la stéréotaxie, cibleront le bras antérieur de la capsule interne (ALIC) ; c'est la capsulotomie (Talairach, 1949).
1952	*Delgado* met au point une technique d'enregistrement et de stimulation cérébrale avec des possibilités thérapeutiques chez des patients psychotiques (Delgado et al., 1952). *Heath* effectue des travaux dans le même sens, qui connaîtront des dérives (Baumeister, 2000).
	Delay, *Deniker* et *Laborit* mettent au point le premier neuroleptique (Delay et al., 1952). Cette découverte et celle de nombreux autres psychotropes marqueront le déclin de la psychochirurgie.
1955	*Terzian* montre que l'amygdalectomie bilatérale diminue l'agressivité chez un patient, en se basant sur des travaux menés chez l'animal, notamment ceux de Klüver et Bucy.
1959	L'adaptation au cinéma de la pièce de Tennessee Williams « Soudain, l'été dernier » puis, de la nouvelle de Ken Kesey « Vol au-dessus d'un nid de coucou » rendent l'opinion publique méfiante à l'égard de la psychochirurgie.
1962	*Sano* montre que « l'hypothalamotomie postéro-médiale », pratiquée chez cinquante et un patients, est efficace pour le contrôle des comportements agressifs et violents impulsifs, avec une morbi-mortalité faible (Sano, 1962; Sano et al., 1966, 1970; Sano & Mayanagi, 1988), en se basant sur des travaux menés chez l'animal, notamment ceux de Goltz, Egger et Flynn (Goltz, 1892; Egger & Flynn, 1963). Cette cible est par la suite identifiée comme « le triangle de Sano ».
1963	*Nabarayashi* réalise une amygdalotomie stéréotaxique unilatérale ou bilatérale chez une soixantaine de patients souffrant de comportements agressifs voire, d'hyperactivité (Narabayashi et al., 1963; Narabayashi & Uno, 1966).
1964	*Knight* effectue la première tractotomie sous-caudée (Knight, 1969).
1967	*Ballantine* développe la cingulotomie par thermocoagulation (Ballantine et al., 1967). Cette intervention sera utilisée aux Etats-Unis principalement dans le traitement chirurgical du TOC et de la dépression mais également, des addictions et des comportements agressifs.
1973	*Kelly* propose la leucotomie limbique, une association de la cingulotomie et de la tractotomie sous-caudée, qui sera pratiquée lorsque le résultat clinique de la cingulotomie est jugé insuffisant (Kelly et al., 1973).
1976	Conclusion favorable d'une commission d'enquête américaine sur la psychochirurgie (Culliton, 1976).
1978	*Leksell* réalise la première capsulotomie par radiochirurgie (Leksell & Backlund, 1978).
1987	*Benabid* réalise la première intervention de Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) dans le traitement de la maladie de Parkinson (Benabid et al., 1987).
1999	*Nuttin* effectue avec succès le premier traitement par SCP au niveau du bras antérieur de la capsule interne (ALIC) chez quatre patients souffrant de TOC, cette cible étant déjà connue en chirurgie lésionnelle (capsulotomie antérieure) (Nuttin et al., 1999). *Vandewalle*, par la même technique mais en utilisant une cible thalamique, traite un patient souffrant du syndrome de Gilles de la Tourette (Vandewalle et al., 1999).

2002	En France, le comité national consultatif d'éthique rend un avis favorable au sujet du développement de la psychochirurgie (Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé, 2002).
	Mallet rapporte les effets bénéfiques surprenants et majeurs pour le TOC chez deux patients parkinsoniens traités par SCP du NST, lors de la stimulation des régions antérieures de ce noyau (Mallet et al., 2002).
2003	*Nuttin* publie les résultats du premier un essai contrôlé randomisé attestant de l'efficacité de la SCP de l'ALIC pour le TOC (Nuttin et al., 2003).
	Franzini reprend la cible du triangle de Sano en SCP, pour le traitement des comportements agressifs et violents impulsifs (Franzini et al., 2003, 2010).
2005	*Mayberg* et *Lozano* publient une étude pilote montrant l'efficacité de la SCP du cortex cingulaire antérieur dans le traitement de la dépression (Mayberg et al., 2005), en se basant sur des données d'imagerie fonctionnelle montrant l'hyperactivité de cette région chez les patients déprimés (Mayberg, 2009).
2006	*Greenberg* publie la première série de patients TOC traités par SCP du noyau accumbens (Greenberg et al., 2006), en se basant sur les résultats de Nuttin qui avait montré une amélioration de l'état des patients lorsque l'électrode était implantée dans la partie ventrale de l'ALIC, là où il rencontre le striatum ventral.
2008	*Mallet* publie les résultats du premier essai multicentrique, randomisé, contrôlé et en double aveugle montrant l'efficacité de la SCP de la région antéro-médiale du NST dans le TOC (Mallet et al., 2008).
2009	*Malone*, *Dougherty* et *Greenberg* montrent l'efficacité de la cible de l'ALIC dans le traitement par SCP de la dépression (Malone et al., 2009; Malone, 2010).
2010	*Bewernick* traite dix patients souffrant de dépression par SCP du noyau accumbens (Bewernick et al., 2010, 2012), en se basant sur des études d'imagerie fonctionnelle montrant l'hypoactivité de ce noyau lors des processus mettant en jeu la notion de récompense chez les patients atteints de dépression (Pizzagalli et al., 2009).
2013	*Coenen* et *Schlaepfer* publient des résultats préliminaires montrant l'amélioration de la dépression après SCP du MFB chez sept patients (Coenen et al., 2012; Schlaepfer et al., 2013). Le choix de cette cible découle de son rôle connu dans le système de la récompense (Coenen et al., 2011).
2018	*Holtzheimer* publie les résultats du premier essai multicentrique, randomisé, contrôlé et en double aveugle montrant l'efficacité de la SCP du cortex cingulaire antérieur subgénual (aire de Brodman 25) dans la Dépression (Holtzheimer et al., 2017).
2019	*Coenen* publie la première étude contrôlée randomisée sur l'efficacité de la stimulation du MFB dans la dépression (Coenen et al., 2019).
2023	Les résultats d'une étude rétrospective multicentrique portant sur la plus grande série publiée dans la littérature et regroupant les données de 33 patients agressifs traités par SCP du triangle de Sano confirment l'efficacité de ce traitement chirurgical et se penchent sur ses potentiels mécanismes d'action neurobiologiques (Gouveia et al., 2023).

<u>Tableau 1</u> : Dates marquantes de l'histoire de la psychochirurgie et du traitement neurochirurgical du TOC, de la dépression et de l'agressivité impulsive pathologique

Adapté d'après (Lévêque, 2014).

Le choix de la SCP dans le traitement chirurgical des pathologies psychiatriques puise dans le passé de la chirurgie lésionnelle et dans l'expérience acquise dans la SCP des mouvements anormaux –en particulier celle de la Maladie de Parkinson[36]. Ce choix se base aussi sur la meilleure compréhension de l'anatomie fonctionnelle des réseaux dysfonctionnant dans ces pathologies grâce à la connectivité structurelle (tractographie) ou fonctionnelle (IRM fonctionnelle), ainsi qu'à la manipulation directe des réseaux neuronaux en recherche

[36] Cf. **Partie I-C. Expérience clinique**.

expérimentale chez l'animal (optogénétique, etc…). De nombreuses cibles anatomiques restent ainsi en cours d'investigation pour un nombre croissant de pathologies psychiatriques (Lévêque, 2014; Cabrera et al., 2018). Dans la région subthalamique, trois cibles pour la psychochirurgie ont été proposées : le NST antéro-médial pour le traitement du TOC (Mallet et al., 2008; Chabardes et al., 2020), le MFB pour le traitement de la dépression (Schlaepfer et al., 2013; Coenen et al., 2019) et le triangle de Sano pour le traitement de l'agressivité impulsive pathologique (Sano, 1962; Sano et al., 1966, 1970; Torres et al., 2013, 2020; Micieli et al., 2017) (**Figure 25** ; **Tableau 2**).

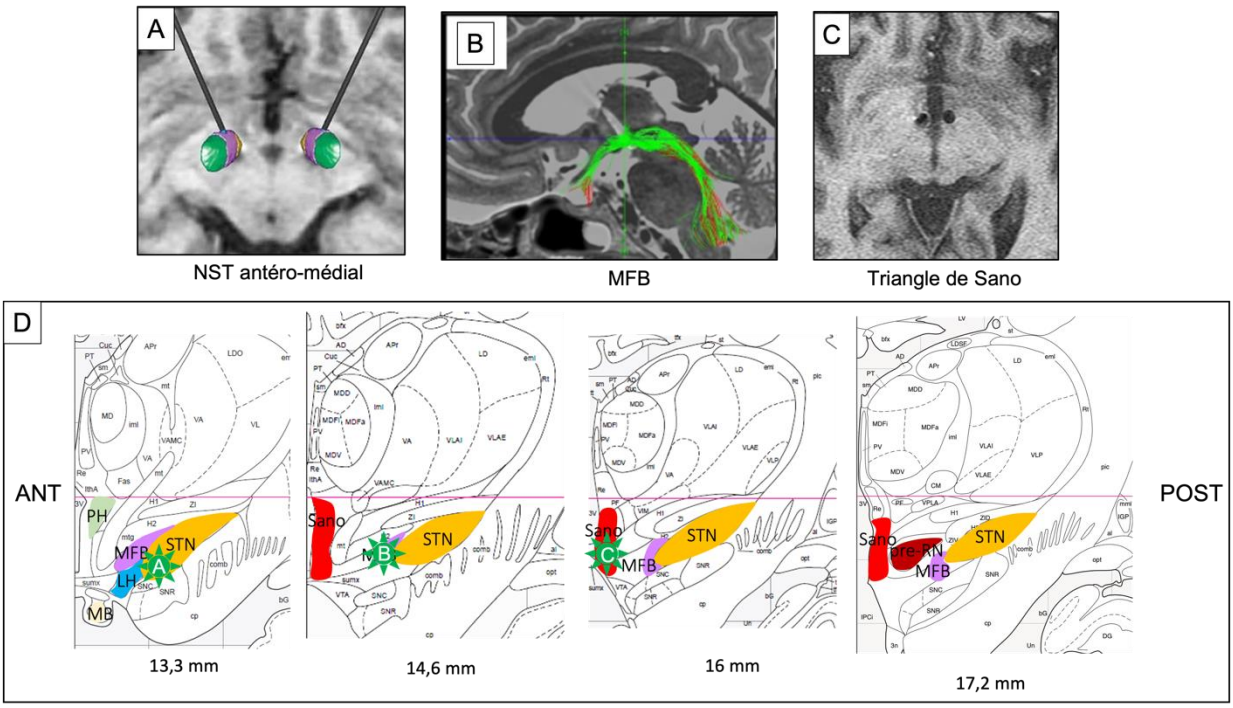


Figure 25 : Les cibles de stimulation cérébrale profonde de la région subthalamique en psychochirurgie

A. *Cible du NST antéro-médial pour le traitement du TOC.*

B. *Cible du MFB pour le traitement de la dépression.*

C. *Cible du triangle de Sano pour le traitement de l'agressivité impulsive pathologique.*

D. *Les trois cibles de psychochirurgie de la région subthalamique reportées sur des coupes coronales de l'atlas du cerveau humain de Paxinos et identifiées en mm par rapport à la commissure antérieure.*

A : d'après (Mallet et al., 2008) ; B. : d'après (Fenoy et al., 2021) ; C. : d'après (Torres et al., 2013) ; D. : adapté de (Mai et al., 1997).

LH : hypothalamus latéral ; MB : corps mamillaire ; MFB : medial forebrain bundle ; PH : hypothalamus postérieur ; pré-RN : pré- noyau rouge ; STN : noyau subthalamique.

Coordonnées théoriques des cibles de Psychochirurgie de la région subthalamique par rapport à la cible Parkinson				
	NST Parkinson	*NST TOC*	*MFB*	*Sano*
X	± 11	± 9-10	± 4-6	± 2
Y (CP)	11	13-14	9-10	11-13
Z	3-4	3-4	6-7	2-4

Tableau 2 : Coordonnées théoriques des cibles de psychochirurgie de la région subthalamique par rapport à la cible Parkinson

Cible NST Parkinson, d'après (Benabid et al., 2002; Benabid, Chabardes, & LeBas, 2009) ; cible NST TOC, d'après (Mallet et al., 2008) ; cible MFB, pour la dépression, d'après (Coenen et al., 2018) et http://www.schlaepfer.org.s3-website-eu-west-1.amazonaws.com/page11/page11.html ; cible Sano pour l'agressivité impulsive pathologique, d'après (Sano et al., 1970).

La ligne CA-CP correspond à l'axe de référence à partir duquel les coordonnées sont calculées dans les 3 plans : X correspond à la coordonnée latérale, Y, à l'axe antéro-postérieur et Z, à la profondeur. Les distances sont exprimées en mm. La distance CA-CP moyenne est de 24-25 mm (T.-O. Lee et al., 2008).

B. Neuromodulation du NST antéro-médial

1. Le trouble obsessionnel compulsif (TOC)

1.1 Description clinique

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est une cause importante d'invalidité dans le monde. Cette maladie peut être responsable d'une altération sévère de la qualité de vie (Ruscio et al., 2010; Hirschtritt et al., 2017). C'est l'une des affections psychiatriques les plus fréquentes, juste après la dépression, et touche 2 à 3 % de la population (Ruscio et al., 2010; Koen & Stein, 2015; Hirschtritt et al., 2017). Le TOC se caractérise par des idées, des images ou des impulsions récurrentes non désirées (appelées « obsessions ») et des comportements stéréotypés répétitifs ou des actes mentaux (appelés « compulsions ») (Koen & Stein, 2015). Les compulsions sont destinées à diminuer l'anxiété induite par les obsessions (Koen & Stein, 2015). Plusieurs types d'obsessions existent comme la crainte de la contamination, le doute pathologique, le besoin de symétrie, etc... Ces obsessions vont conduire à des compulsions telles que compter, vérifier, thésauriser, se laver, la recherche de symétrie et de précision etc… (Rasmussen & Eisen, 1992; Aouizerate et al., 2004; Koen & Stein, 2015). Environ 30 à 40 %

des patients présentent des symptômes de TOC sévères définis par un score Y-BOCS[37] ≥ 25 voire, très sévères avec un score Y-BOCS ≥ 32/40 (Mancebo et al., 2008; B. D. Greenberg et al., 2010).

Le TOC sévère est une maladie chronique qui nécessite un traitement. Les traitements de première ligne sont la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) associée ou non à des médicaments, notamment des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (Koran et al., 2007). On considère qu'une diminution de 35% du score de sévérité Y-BOCS correspond à une réponse satisfaisante au traitement et représente un critère de réponse typique dans les essais pharmacologiques (Chabardes et al., 2020). Cependant, 10 à 20 % des patients atteints de TOC sont résistants au traitement médicamenteux (Denys, 2006; Ruscio et al., 2008; Skapinakis et al., 2016). Pour ces patients qui sont généralement les plus gravement touchés et en grande souffrance psychique, la neurochirurgie est une option thérapeutique.

1.2 Physiopathologie

Les progrès de l'imagerie ont permis d'élucider certains aspects de la physiopathologie du TOC qui demeure néanmoins largement incomprise. Il n'y a pas de locus connu de dysfonctionnement neuronal dans le TOC. Cependant, trois régions cérébrales – le cortex orbitofrontal (OFC), le cortex cingulaire antérieur (ACC) et la tête du noyau caudé – ont systématiquement été impliquées dans un grand nombre d'études en IRM fonctionnelle (IRMf) de repos, de provocation de symptômes et de pré/post-traitement chez des patients adultes atteints de TOC. Ces régions ont un hypermétabolisme au repos chez les patients TOC par rapport aux témoins sains, voient leur majoration de débit augmenter lors de tâches de provocation des symptômes et ne montrent plus d'hyperactivité au repos après traitement par des médicaments ou une thérapie cognitivo-comportementale (Baxter Jr et al., 1992, 2001; Rauch & Baxter, 1998; Schwartz et al., 1996; Swedo, 1992; Schwartz, 1998; Saxena et al., 1998; Saxena & Rauch, 2000; Saxena et al., 2001; Graybiel & Rauch, 2000; Whiteside et al., 2004). Cette modification de débit au sein des structures impliquées dans le TOC observée au début du traitement est prédictive d'une réponse clinique favorable (Brody et al., 1998; Saxena et al., 1999; Rauch et al., 2002; Rauch et al., 2006). On observe également une augmentation

[37] L'échelle Y-BOCS ou échelle d'obsession-compulsion de Yale-Brown évalue la sévérité des obsessions et des compulsions (cotée de 0 = absence de symptômes à 40 = symptômes très sévères et invalidants) (Goodman, 1989a, 1989b).

du flux sanguin cérébral dans ces régions (Machlin et al., 1991; Swedo, 1992; Rauch, 1994; Rauch et al., 2006; Baxter, 1994; Trivedi, 1996) ainsi que des modifications structurelles de leur volume par rapport aux sujets sains (Scarone et al., 1992; Robinson, 1995; Jenike, 1996; Szeszko et al., 1999).

L'hypothèse prédominante pour expliquer la physiopathologie du TOC est celle de la dysfonction de la boucle CSTC limbique (Haynes & Mallet, 2010; Karas et al., 2019; Senova et al., 2019; Goodman et al., 2020) (**Figures 6** et **26**). En effet, des études en IRMf menées chez des patients atteints de TOC suggèrent des connexions aberrantes entre le striatum ventral et l'OFC lesquelles sont corrélées à la gravité de la maladie (Beucke et al., 2013), alors que l'activité dans ces régions diminue en réponse aux traitements de première ligne (Nakao et al., 2005). Des enregistrements unicellulaires peropératoires de neurones épineux moyens dans le noyau caudé de patients TOC opérés – ces neurones étant connus pour projeter sur l'OFC – ont démontré des taux de décharge élevés pendant l'expression des symptômes du TOC par rapport aux conditions de repos (Guehl et al., 2008). Enfin, la stimulation optogénétique sélective et répétée des projections excitatrices OFC-striatum ventral chez la souris a conduit à des comportements de type TOC tels qu'un auto-toilettage excessif (Ahmari et al., 2013). Ces résultats suggèrent que l'activation préférentielle de la voie directe excitatrice de la boucle CSTC orbitofrontale, disproportionnée par rapport à la voie indirecte inhibitrice, est un contributeur majeur à la physiopathologie du TOC (Karas et al., 2019; Senova et al., 2019; Goodman et al., 2020) (**Figures 4**, **6** ainsi que **26**). Selon ce schéma, les pensées et les comportements intrusifs caractéristiques du TOC (comparables à des « mouvements anormaux de la pensée », par analogie avec les pathologies du mouvement) résulteraient d'une hyperactivité du striatum ventral (et en particulier, de la tête du noyau caudé) impliquée dans la voie directe et insuffisamment contrebalancée par la voie indirecte inhibitrice (Lévêque, 2014). La boucle CSTC orbitofrontale est par ailleurs impliquée dans la réponse motrice aux stimuli émotionnels ; ainsi, l'hypothèse a été émise que cette suractivation entraîne les caractéristiques compulsives et rituelles typiques du TOC (Saxena & Rauch, 2000). Plusieurs travaux ont montré que la SCP du striatum ventral exerce des effets neuromodulateurs à la fois localement et à distance, tout au long de la boucle CSTC, lesquels normalisent l'activité de la voie directe hyperconnectée dans le TOC (Figee et al., 2013; van Westen et al., 2015; Dougherty et al., 2018; Karas et al., 2019).

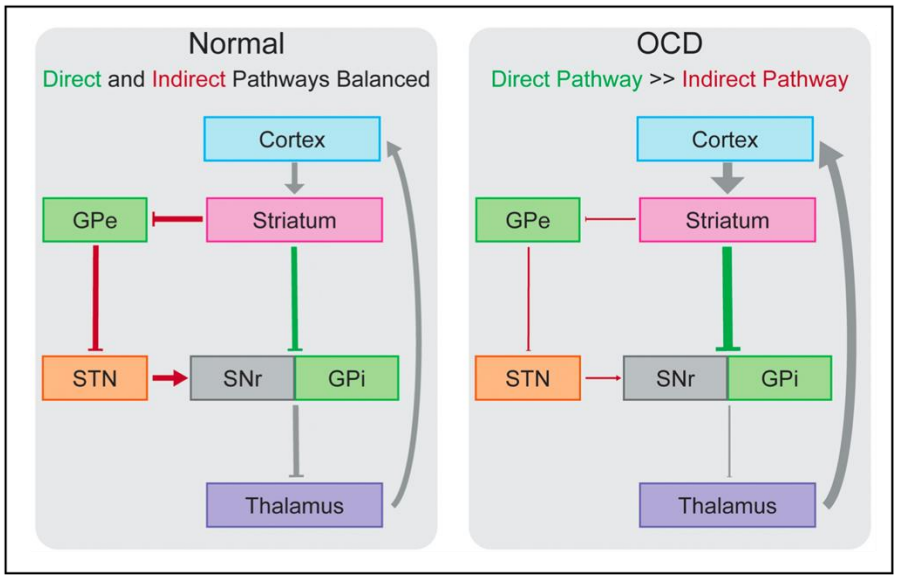


Figure 26 : Hypothèse physiopathologique principale du TOC : la dysfonction du circuit cortico-striato-thalamo-cortical limbique (orbitofrontal)

Les voies directe (verte) et indirecte (rouge) au sein des ganglions de la base (voir **Figures 4** *et* **6***) entraînent respectivement une augmentation ou une diminution de l'inhibition du thalamus, de manière équilibrée à l'état normal. Dans le TOC, une suractivation de la voie directe, disproportionnée par rapport à la voie indirecte, va causer une suractivité pathologique des régions corticales.*

Adapté de (Karas et al., 2019).

GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; NST : noyau subthalamique ; SNr : substance noire pars reticulata.

Une hypothèse alternative et complémentaire est la dysfonction du circuit de la récompense qui pourrait être primordiale dans le TOC (Figee et al., 2011), le patient TOC étant attiré vers un comportement d'évitement d'une situation déplaisante et la compulsion ayant pour but de prévenir les conséquences négatives d'une situation (Bragdon 2017 ; Ettelt 2018). Un traitement erroné de la récompense dans le TOC a été établi sur la base de plusieurs résultats, notamment une étude en IRMf montrant une diminution de l'activité du NAc lors d'une tâche d'anticipation de récompense chez des patients TOC par rapport à des sujets sains (Figee et al., 2011). Pour la plupart, les patients atteints de TOC sont motivés par l'évitement des dommages et leurs compulsions visent à prévenir des résultats négatifs sans être intrinsèquement agréables, différenciant ainsi les compulsions des dépendances comportementales (addictions) (Ettelt et al., 2008; Bragdon & Coles, 2017). Dans ce cadre, le traitement du TOC restaurerait la balance entre les valences positive et négative du système de la récompense et orienterait ce dernier vers la recherche de récompense plutôt que vers l'évitement du stimulus aversif. Une étude utilisant la tomographie par émission monophotonique a ainsi révélé que la SCP du NAc induirait la libération de dopamine striatale chez les patients TOC opérés (Figee et al., 2014).

Dans le même sens, les patients implantés en SCP du striatum ventral s'engagent davantage dans des activités gratifiantes avec parfois des effets indésirables de la stimulation tels que des comportements excessifs dans la recherche de récompense et l'apparition d'état hypomaniaque (Widge et al., 2016).

Enfin, la dysfonction de la boucle CSTC préfrontale (ou associative) a également été mise en cause pour expliquer la physiopathologie du TOC (Karas et al., 2019) (**Figure 6**). En effet, une hypoactivation du cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC) et du noyau caudé dorsolatéral a été observée dans le TOC (Levine et al., 1998) (**Figure 6**). L'hypoactivité de ce circuit (avec une suractivation de la voie indirecte au détriment de la voie directe) pourrait contribuer à l'incapacité de passer d'une tâche à une autre (van den Heuvel et al., 2010).

Ces hypothèses physiopathologiques ne sont pas mutuellement exclusives. Leur intrication probable explique sûrement en partie la variété des symptômes et les résistances présentées par les patients. Ceci illustre aussi la nécessité de mieux comprendre l'anatomie et le fonctionnement des régions impliquées dans la physiopathologie du TOC. La place du NST est mal connue au sein de ces hypothèses physiopathologiques. L'anatomie de la région antéro-médiale de ce noyau, qui constitue une des cibles chirurgicales du TOC, n'est pas connue avec précision. De plus, le NST occupe une place très spécifique au sein des boucles CSTC, notamment parce qu'il est la deuxième porte d'entrée au sein de la circuiterie des ganglions de la base. Là encore, la place de cette voie hyperdirecte dans la physiopathologie du TOC n'a pas été montrée.

2. Stimulation cérébrale profonde du NST antéro-médial dans le TOC

2.1 Résultats

Suite aux observations cliniques chez les patients parkinsoniens et aux données expérimentales du premier essai randomisé contrôlé en double aveugle (Mallet et al., 2008)[38], la région antéro-médiale du NST a continué d'être utilisée avec un certain succès pour traiter les patients atteints de TOC sévère et résistant au traitement médical (Piallat et al., 2011; Chabardes et al., 2013, 2020). Le suivi à long terme (2 ans) d'une cohorte monocentrique ouverte, prospective et observationnelle menée sur 19 patients a montré une amélioration de

[38] Cf. **Partie I-C. Expérience clinique**.

53,4% du score Y-BOCS de sévérité des TOCs[39] : 14 des 19 patients ont été considérés comme répondeurs, 5 étant améliorés à plus de 75% et 10 à plus de 50% (Chabardes et al., 2020) (**Figure 8.C**). Étonnamment, cette amélioration ne nécessitait qu'un très petit VAT.

La cible du NST antéro-médial pour le traitement du TOC est celle qui possède les preuves les plus solides dans la littérature (Senova et al., 2019). Comparativement aux autres cibles utilisées[40], elle est celle qui obtient les meilleurs taux de réponse dans les essais randomisés et contrôlés ainsi que les meilleurs résultats à long terme : 75% de répondeurs complets et une diminution de 53% de la gravité du TOC à 3 ans de la chirurgie, avec une amélioration des scores de fonctionnement global, social et familial (Mallet et al., 2019).

Cependant, environ un quart des patients ne répondent pas à la SCP, sans facteurs prédictifs mis en évidence (Mallet et al., 2008; Chabardes et al., 2020). Une explication possible est que la cible optimale est si petite que le placement de l'électrode de SCP est très difficile à réaliser, en particulier si l'on prend en compte la variabilité anatomique individuelle. A l'heure actuelle, aucun outil d'imagerie ne peut répondre à cette question avec suffisamment de précision, surtout si l'objectif est d'atteindre des neurones et des voies neuronales qui ne pourraient être identifiés qu'au niveau microscopique.

2.2 Mécanismes d'action proposés

Les mécanismes qui sous-tendent l'efficacité de la SCP dans le TOC sont mal connus (Senova et al., 2019; Goodman et al., 2020).

Tout d'abord, la SCP du NST antéro-médial pourrait avoir un effet sur la dysfonction de la voie CSTC présente dans le TOC. Des expériences de SCP du NST chez l'animal ont montré que la neuromodulation de la portion antéromédiale de ce noyau améliorait le comportement de type TOC chez les modèles animaux. Ainsi, la SCP du NST antéro-médial ou son inactivation pharmacologique diminuent tous deux le comportement de type TOC chez le rat (Winter, Mundt, et al., 2008; Klavir et al., 2009). De même, la SCP du NST antéro-médial diminue les comportements stéréotypiques induits chez le primate non humain par l'injection

[39] Les patients étaient définis comme répondeurs si leurs scores YBOCS diminuaient d'au moins 35 % (Chabardes et al., 2020).

[40] Les différentes cibles de SCP dans le traitement du TOC sont, outre le NST, le bras antérieur de la capsule interne (ALIC), le striatum ventral (VC/VS), le noyau accumbens et le pédoncule thalamique inférieur (Lévêque, 2014).

de bicuculline dans le GPe antéro-médial limbique (Baup et al., 2008). Des études anatomiques menées sur ce dernier modèle ont montré que la région du GPe qui induit des comportements stéréotypés lorsqu'elle est désinhibée par injection de bicuculline – le GPe antéro-médial – reçoit des projections du NAc dorsal et de la tête ventrale du noyau caudé et qu'elle projette principalement vers la SNr avec quelques projections vers le GPi (Francois et al., 2004). Ainsi, le NST est connecté à des structures connues pour être impliquées dans le TOC et sa stimulation peut perturber l'activité anormale du GPe induite par l'injection de bicuculline qui est responsable de comportements stéréotypés (de toilettage, par exemple) dans le modèle primate non humain. Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle la SCP du NST inhibe les neurones locaux et leur sortie mais provoque l'activation antidromique des projections efférentes et, via ces mécanismes, module l'activité des régions d'activité cérébrale pathologique dans le TOC (Bourne et al., 2012).

La SCP du NST antéro-médial pourrait également agir sur la dysfonction du circuit de la récompense présente dans le TOC. Des recherches expérimentales chez le rat ont montré une augmentation de la dopamine striatale après stimulation du NST antéro-médial (Bruet et al., 2001; K. H. Lee et al., 2006) ainsi que dans le NAc et une diminution du GABA dans la VTA (Winter, Lemke, et al., 2008). Dans cette étude, une lésion de la VTA empêche la modulation de la dopamine au sein du NAc induite par la stimulation du NST, ce qui suggère que la stimulation du NST antéro-médial dans le TOC agirait via l'activation des neurones dopaminergiques de la VTA pour augmenter la sécrétion de dopamine dans le NAc. La modulation des niveaux de dopamine dans le NAc induite par la SCP du NST antéro-médial pourrait ainsi rétablir un traitement plus physiologique de la récompense (Bourne et al., 2012).

Enfin, plusieurs études d'imagerie fonctionnelle témoignent des modifications corticales induites par la SCP du NST antéro-médial. Chez les deux patients parkinsoniens chez qui la stimulation des régions associatives et limbiques du NST avait induit un état hypomaniaque, l'imagerie métabolique a montré que la stimulation du NST antéro-médial diminuait l'activité du cortex préfrontal médial et de l'ACC (Mallet et al., 2007). De même, chez 10 patients atteints de TOC et traités par SCP du NST antéro-médial, on a observé une corrélation entre l'amélioration clinique évaluée par le score Y-BOCS et la diminution du métabolisme cérébral du ^{18}Fluorodeoxyglucose (FDG) dans l'OFC et le PFC médial (Le Jeune et al., 2010). Les études en TEP ont également montré une diminution du métabolisme dans ces deux régions corticales avec la thérapie pharmacologique (Swedo, 1992; Perani et al., 1995) et la

capsulotomie (Zuo et al., 2013; Suetens et al., 2014). Ces résultats suggèrent que l'OFC et l'ACC sont des éléments du circuit dysfonctionnel du TOC et que la modulation de cette activité anormale serait commune au mécanisme d'action de la thérapie comportementale, pharmacologique et neurochirurgicale. Il semblerait donc que la SCP du NST antéro-médial dans le TOC module les connexions directes qui existent entre le NST et le PFC (ACC et OFC) (Bourne et al., 2012). Ainsi, la modulation des projections corticales préfrontales et orbitofrontales sur la région antéro-médiale du NST, via la voie cortico-subthalamique ou voie « hyperdirecte » (**Figures 4** et **6**), permettrait d'améliorer les symptômes du TOC en poussant les patients à « passer à l'acte » en levant le frein inhibiteur du NST. Mieux comprendre l'anatomie cellulaire et les projections que reçoit le NST antéro-médial (par rapport au NST postéro-latéral) est essentiel pour comprendre les différents effets de la SCP du NST observés chez les patients et mieux comprendre la physiopathologie.

C. Neuromodulation du medial forebrain bundle (MFB)

1. L'identification du MFB chez les patients déprimés stimulés au niveau du bras antérieur de la capsule interne (ALIC) et du noyau accumbens (NAc)

Le MFB est une cible identifiée récemment, initialement utilisée pour le traitement par SCP de la dépression. La dépression est la pathologie psychiatrique la plus répandue (Hirschfeld, 2012) et sa forme sévère et résistante a très tôt fait l'objet de tentatives de traitement neurochirurgical, d'abord en chirurgie lésionnelle puis, en SCP (**Tableau 1**). Les cibles initialement utilisées en SCP ont été adaptées des cibles de chirurgie lésionnelle développées depuis le début du XXe siècle : le cortex cingulaire antérieur (ACC) subgénual (BA25) (Lozano et al., 2008), le bras antérieur de la capsule interne (ALIC) (Malone et al., 2009) et le noyau accumbens (NAc) (Bewernick et al., 2010) (**Tableau 1**). En reprenant ces cibles anatomiques, l'équipe de Schlaepfer et Coenen a constaté d'une part, que la stimulation de ces cibles a priori très différentes conduisait à des résultats similaires dans des populations de patients comparables et, d'autre part, que des intensités de stimulation élevées étaient en général nécessaires à l'obtention de l'effet thérapeutique (Coenen et al., 2011). En effet, dans le traitement des mouvements anormaux, des intensités de stimulation de 2 à 4 V sont typiques (Benabid, 2003) ; pour la dépression, des intensités moyennes de près de 7 V ont été rapportées pour la SCP de l'ALIC (Malone et al., 2009) et jusqu'à 10 V pour le NAc (Bewernick et al., 2010). Ils ont ainsi émis l'hypothèse que les structures ciblées n'étaient pas celles responsables

de l'effet clinique observé, puisque des intensités de courant faibles auraient alors suffit, et qu'il fallait chercher le réseau dysfonctionnant au sein des VAT générés par ces stimulations élevées (Coenen et al., 2011). L'étude de la localisation des différentes électrodes implantées, la modélisation des champs électriques produits et l'étude en tractographie ont permis de conclure que c'était probablement la stimulation du MFB – un faisceau de fibres qui relie les noyaux de la région septale et l'hypothalamus au tegmentum mésencéphalique (Parent & Carpenter, 1996; Nieuwenhuys et al., 2008) – cheminant à proximité de chacune de ces trois cibles qui serait à l'origine de l'effet antidépresseur observé chez les patients stimulés (Schoene-Bake et al., 2010; Coenen et al., 2011).

2. La dépression

2.1 Description clinique

La dépression est la pathologie psychiatrique la plus répandue (Kupfer et al., 2012; Hirschfeld, 2012) et l'on considère que 8 % de la population française est concernée (Lévêque, 2014). Elle est classée au quatrième rang des maladies mondiales et, pour deux tiers, touche les femmes (Lopez et al., 2006). Sa morbi-mortalité est considérable d'abord, par le fait qu'elle soit la principale cause de décès par suicide dans le monde (Bachmann, 2018), parce qu'elle est la principale cause d'incapacité dans le monde, mesurée par le nombre d'années vécues avec une incapacité (Moussavi et al., 2007; Biesheuvel-Leliefeld et al., 2015), et parce qu'elle favorise certaines maladies ou symptômes somatiques telles que les douleurs chroniques ou l'infarctus du myocarde (Joukamaa et al., 2001). L'épisode dépressif[41] se caractérise par la présence d'une humeur dépressive (sentiment de tristesse et de vide, irritabilité), lequel s'accompagne d'une perte de la capacité à éprouver du plaisir ou de l'intérêt pour des activités habituellement agréables, d'une perte d'énergie ou d'une augmentation de la fatigabilité. Les symptômes doivent être durables dans le temps, c'est à dire présents la plus grande partie de la journée, tous les jours et pendant au moins deux semaines. La maladie devient chronique chez environ 20% à 25% des patients atteints de trouble dépressif majeur (Mueller & Leon, 1996). Un score à l'échelle de Dépression de Hamilton 17 (Hamilton Depression Rating Scale 17 ou $HAMD_{17}$) $\geq$ 25 ou 28 est généralement accepté pour parler de dépression sévère, ce qui correspond à une valeur seuil correspondante de 31 ou 35 points sur l'Échelle de Dépression de

[41] Définition selon la classification de référence CIM-10 de l'OMS.

Montgomery et Åsberg (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale ou MADRS) (Müller, 2003).

Les traitements de première ligne de la dépression légère sont les psychothérapies (cognitivo-comportementales et autres). Dans les cas de dépression modérée ou sévère, elles sont associées à la prise d'antidépresseurs, notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et/ou à l'électro-convulsivothérapie (Schlaepfer et al., 2012). Cependant, on estime que 20 à 30% des patients restent résistants aux traitements pharmacologiques et/ou psychothérapeutiques (Rush et al., 2006). Pour ces patients atteints de trouble dépressif majeur et résistant au traitement, la SCP apparait comme une option thérapeutique prometteuse.

2.2 Physiopathologie

Les symptômes observés dans la dépression, touchent aussi bien les émotions, la cognition que le système neurovégétatif. Ils illustrent parfaitement la nécessité de comprendre cette pathologie comme un dysfonctionnement de réseaux neuronaux et pas simplement comme une altération de telle ou telle structure anatomique ou d'un neurotransmetteur (**Figure 27.A**). Bien qu'imparfaitement élucidés, les mécanismes physiopathologiques de la dépression impliquent un dysfonctionnement des boucles cortico-striato-thalamo-corticales (CSTC) limbiques (**Figure 6**) ainsi que du circuit de la récompense (**Figure 27.B**) mais également des anomalies de certains systèmes monoaminergiques, en particulier le système sérotoninergique (Kaltenboeck & Harmer, 2018).

D'un point de vue clinique, les découvertes neurobiologiques les plus importantes ont été celles des anomalies liées aux neurotransmetteurs, les monoamines (sérotonine, noradrénaline et dopamine) en particulier, après les premières observations de la capacité des antidépresseurs tricycliques à soulager les symptômes dépressifs et à potentialiser l'activité de la sérotonine et de la noradrénaline chez les patients souffrant de dépression (Cowen, 2015). Bien que les premiers rapports d'altération de la fonction monoaminergique dans la dépression aient été plutôt limités par les méthodologies utilisées (par exemple, les mesures des niveaux de neurotransmetteurs, de leurs précurseurs ou de leurs métabolites dans le plasma, le liquide céphalo-rachidien ou le tissu cérébral post-mortem), ils ont été confirmés par des études plus récentes utilisant l'imagerie cérébrale métabolique (Cowen, 2015). La dépression serait associée à une diminution de la liaison des transporteurs de la sérotonine dans le mésencéphale et

l'amygdale (Gryglewski et al., 2014), une diminution de la liaison des récepteurs de la sérotonine 1A (récepteurs 5-HT1A) dans les régions frontale, temporale et limbique (Sargent et al., 2000) et une augmentation de la densité de la monoamine oxydase A, une enzyme qui métabolise les monoamines et notamment la sérotonine, dans différentes régions du cerveau telles que le PFC, l'ACC, le noyau caudé, le putamen, le thalamus, ou le mésencéphale (Meyer et al., 2006). Tous ces résultats renforcent l'hypothèse d'un dysfonctionnement monoaminergique dans la dépression. Cependant, certaines anomalies de la fonction des monoamines ont non seulement été rapportées lors d'épisodes dépressifs aigus, mais également chez des patients en rémission (Cowen, 2015). Cette observation a conduit certains auteurs à dire que ces anomalies de la fonction sérotoninergique cérébrale pourraient en fait représenter les corrélats neurobiologiques de certains traits de vulnérabilité à la maladie ou des « cicatrices » laissées par des épisodes dépressifs antérieurs, plutôt que de représenter des marqueurs de dépression aiguë (Bhagwagar & Cowen, 2008; Wichers et al., 2010; Cowen, 2015). De plus, des études explorant les effets de manipulations expérimentales de l'activité des voies monoaminergiques, par exemple en limitant la disponibilité du précurseur de la sérotonine, le tryptophane, rapportent que seuls ceux qui ont déjà souffert d'épisodes dépressifs ou qui ont des antécédents familiaux de dépression développent effectivement une dépression (Ruhé et al., 2007). Cette incapacité à induire la dépression chez ceux qui ne sont pas vulnérables suggère donc qu'une altération de l'activité de la voie des monoamines, et notamment la sérotonine, n'est probablement pas suffisante à elle seule pour provoquer des épisodes dépressifs (Kaltenboeck & Harmer, 2018). Ainsi, la recherche actuelle n'a pas réussi à déterminer de manière concluante le rôle prépondérant de la sérotonine dans la dépression, même si les antidépresseurs ISRS sont parmi les médicaments les plus prescrits en pratique clinique (Lacasse & Leo, 2005; Moncrieff et al., 2022).

En 2006, une revue de la littérature portant sur le rôle du circuit mésolimbique, appelé aussi « circuit de la récompense », dans la dépression a été publiée : les auteurs mettaient en avant le rôle potentiel du NAc et de son innervation dopaminergique en provenance de la VTA, qui forment le système dopaminergique mésolimbique (**Figure 27.B**) (Nestler & Carlezon, 2006). Ce circuit est également désigné sous le nom de « SEEKING system » depuis les travaux pionniers en Neurosciences affectives de Jaak Panksepp qui a proposé un ensemble de sept systèmes émotionnels primaires ou « systèmes motivationnels[42] », hautement conservés chez

[42] Ces systèmes sont : SEEKING, CARE, PLAY, LUST, RAGE, FEAR et GRIEF/PANIC :

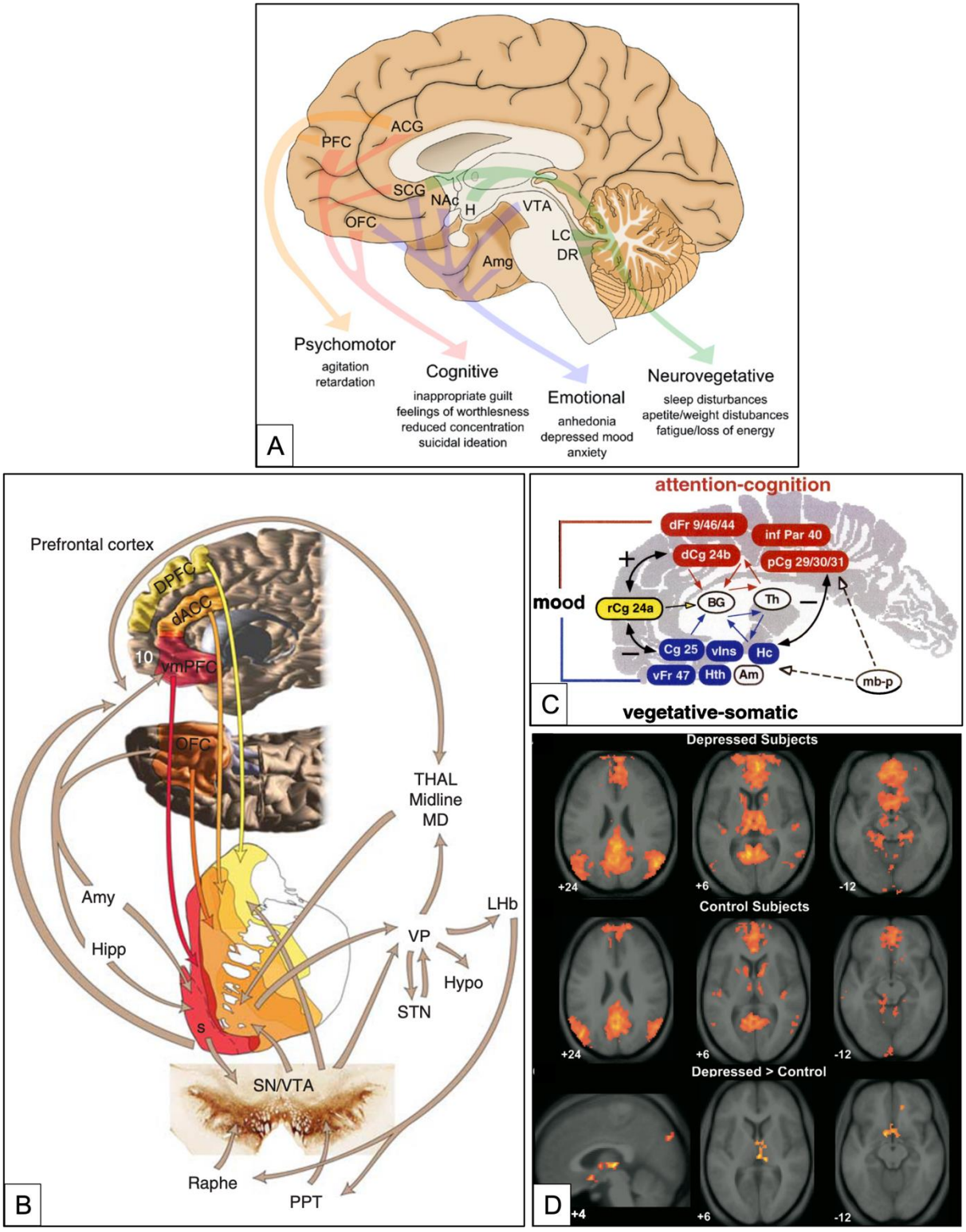
les mammifères (Panksepp, 1981, 1982, 2004, 2005; Wright & Panksepp, 2012; Panksepp & Yovell, 2014). L'activation du circuit de la récompense survient particulièrement pendant la recherche d'une récompense (phase anticipatoire) mais sa force diminue lorsque la récompense est consommée (phase consommatoire), raison pour laquelle Panskepp a proposé ce nom de « SEEKING system ». Dans la représentation de Panksepp, le MFB et ses projections ascendantes des neurones dopaminergiques en provenance du mésencéphale constituent le cœur de ce SEEKING system, la preuve principale en étant le fait que des animaux activent volontairement et avec empressement la stimulation électrique délivrée via des électrodes disposées tout au long du MFB (Panksepp & Yovell, 2014), c'est-à-dire qu'ils s'engagent dans une auto-stimulation intracrânienne (Wright & Panksepp, 2012; Panksepp & Yovell, 2014). Le circuit de la récompense ou SEEKING system, désormais considéré comme intégré au réseau CSTC limbique (**Figure 6**), est un élément central pour le développement et le maintien des comportements motivés (Haber & Knutson, 2010), via une boucle CSTC ventrale limbique au sein des ganglions de la base et incluant notamment le striatum ventral[43] (Heimer, 1978; Heimer et al., 1982; Haber & Watson, 1985; Alexander et al., 1990). Au sein de ce circuit, les projections afférentes au striatum ventral sont de trois types : une innervation glutamatergique massive en provenance des cortex préfrontal ventro-médial (vmPFC) et dorsal (dPFC), du cortex orbito-frontal (OFC) et du cortex cingulaire antérieur dorsal (dACC) ; une innervation glutamatergique thalamique et, enfin, une innervation dopaminergique en provenance de la VTA et de la SNc médiale c'est-à-dire, le MFB (**Figure 27.B**) (Haber & Knutson, 2010).

- SEEKING system : système comportemental d'approche, excitation et quête exploratoire ; il médie les comportements d'investigation, l'approche et « l'empressement appétitif » (c'est-à-dire l'anticipation hautement motivante d'événements hédoniquement positifs) ;
- CARE system : système de la recherche de soins, il génère des affects positifs chez ceux qui prennent soin ;
- PLAY system : forme précoce du jeu, il est une émotion sociale, celle des apprentissages relationnels ;
- LUST system : émotion sociale sexuelle, il active la séduction, l'acte sexuel et l'orgasme, protégeant ainsi la survie de l'espèce ;
- RAGE system : rage, colère ; ce système est activé pour lutter contre la peur, dépasser les obstacles au SEEKING system, défendre son territoire ou accéder aux ressources ;
- FEAR system : vise à protéger l'intégrité de l'individu, il est conçu pour protéger la survie de l'individu, se protéger contre les prédateurs, les dangers, les risques de blessures et de mort prématurée ;
- GRIEF/PANIC system : tristesse, sensation liée à la séparation, il active le CARE system et donne la possibilité d'un lien avec un autre, constituant la première émotion sociale non sexuelle.

Panskepp a choisi une terminologie en caractère majuscule pour parler des systèmes motivationnels afin de ne pas les confondre avec les noms usuels.

[43] Le striatum ventral est constitué des régions antérieures (tête) du noyau caudé et du putamen ainsi que du NAc (**Figures 1** et **27.B**).

Le système dopaminergique mésolimbique est impliqué dans le codage neurogène des récompenses extrinsèques comme celle provoquée par la nourriture, le sexe ou les drogues (Wise, 1998; Koob, 2001). Compte tenu de l'importance de l'anhédonie, de la motivation réduite et de la diminution du niveau d'énergie chez la plupart des personnes souffrant de dépression, il fut proposé que le NAc et la VTA contribuent de manière importante à la physiopathologie et à la symptomatologie de la dépression (Nestler & Carlezon, 2006). De nombreuses études de manipulations de protéines clés au sein de ce circuit VTA-NAc chez le rongeur produisaient des phénotypes comportementaux liés à la dépression, confirmant cette hypothèse (Nestler & Carlezon, 2006). Depuis, plusieurs études ont été publiées suggérant fortement l'existence d'un lien entre le circuit dopaminergique de la récompense et la dépression. Des études d'activation neuronale en IRMf ont évalué le traitement de la récompense chez des patients déprimés comparés à des sujets sains : elles ont montré une activation significativement altérée dans le striatum ventral, le thalamus, l'insula et les régions préfrontales pendant la phase anticipatoire et la phase consommatoire de la récompense (Pizzagalli et al., 2009; Robinson et al., 2012; Dombrovski et al., 2015; Greenberg et al., 2015; Redlich et al., 2015; Young et al., 2016; Cheng et al., 2016; Gong et al., 2017; Wu et al., 2017). De même, on observe une perturbation de l'activité du striatum ventral lors de l'apprentissage d'un comportement récompensant, lors de l'encodage des erreurs de prédiction de la récompense et lorsque se produit effectivement une récompense (Kumar et al., 2008; Gradin et al., 2011; Robinson et al., 2012). Cette perturbation de l'activité au niveau du striatum ventral s'améliore avec le traitement par ISRS et cette amélioration semble corrélée à la diminution de l'intensité des symptômes (Takamura et al., 2017).



<u>Figure 27</u> : Principales hypothèses physiopathologiques de la dépression

A. *Régions clés du circuit de la dépression et leur implication dans les différents symptômes dépressifs.*

B. *Schéma illustrant les structures et les voies du circuit de la récompense : la flèche rouge correspond aux projections en provenance du vmPFC sur le NAc ; la flèche orange foncé, aux projections de l'OFC ; la flèche orange clair, aux projections de l'ACC ; la flèche jaune, aux projections du dPFC ; les flèches marron, aux autres connexions principales du circuit de récompense.*

C. *Modèle de la dépression à deux circuits ou « modèle de dysrégulation cortico-limbique ». La ségrégation dorso-ventrale identifie les régions du cerveau où une relation inverse est observée en imagerie métabolique : la maladie dépressive est associée à une diminution de l'activité des régions limbiques dorsales et néocorticales (en rouge) et à une augmentation relative de celle des régions paralimbiques ventrales (en bleu) ; avec un traitement réussi, il y a une inversion de ces résultats. Le modèle propose que la rémission de la maladie se produise lorsqu'il y a inhibition des régions ventrales hyperactives et activation des régions dorsales précédemment hypofonctionnelles (flèches noires pleines), un effet facilité par l'action de la fluoxétine dans le raphé dorsal et ses sites de projection (lignes pointillées). L'intégrité du cingulaire rostral (jaune), avec ses connexions anatomiques directes aux compartiments dorsal et ventral, est postulée comme étant en outre nécessaire à l'apparition de ces changements adaptatifs, puisque le métabolisme avant traitement dans cette région prédit la réponse aux antidépresseurs. Les régions blanches représentent les régions cérébrales potentiellement critiques pour l'évolution du modèle (avec notamment le rôle central du NAc). Les flèches colorées identifient les afférences et les efférents des compartiments ventral et dorsal vers et depuis le striatum (caudé, putamen, NAc) et le thalamus (principalement le thalamus médiodorsal et antérieur). Les flèches noires indiquent des connexions réciproques à travers le cingulum antérieur et postérieur reliant les compartiments dorsal et ventral. Les lignes pointillées indiquent les projections sérotoninergiques vers les régions limbiques, paralimbiques, sous-corticales et corticales dans les deux compartiments.*

D. *Perturbation du réseau du mode par défaut dans le modèle à trois circuits. Les deux premières lignes montrent la connectivité dans le réseau du mode par défaut en IRMf de repos chez des sujets déprimés et des sujets sains. La dernière ligne montre les clusters où cette connectivité est supérieure chez les patients déprimés (cortex cingulaire subgénual, le thalamus, le cortex orbitofrontal et le précuneus). Les coordonnées au bas de chaque image correspondent à celles de chaque coupe dans l'espace MNI (coordonnées z pour les coupes axiales et x pour la coupe sagittale). La vue sagittale correspond à l'hémisphère gauche.*

A. : d'après (Anderson et al., 2012) ; B. : d'après (Haber & Knutson, 2010) ; C. : d'après (Mayberg, 1997) ; D : d'après (Greicius et al., 2007).

ACG : cortex cingulaire antérieur ; Am : amygdale ; Amy : amygdale ; BG : ganglions de la base ; Cg 25 : cortex cingulaire subgénual (infralimbique) ; dACC : cortex congulaire antérieur dorsal ; dCg : cortex cingulaire antérieur dorsal ; dFr : cortex préfrontal dorsolatéral ; dPFC : cortex préfrontal dorsal ; DR : raphé dorsal : H : hypothalamus ; Hc : hippocampe ; Hipp : hippocampe ; Hth : hypothalamus ; hypo : hypothalamus ; inf Par : cortex pariétal inférieur ; LC : locus coeruleus ; LHb : habénula latérale ; mb-p : mésencéphale - pont ; Nac : noyau accumbens ; OFC : cortex orbito-frontal ; pCg : cortex cingulaire postérieur ; PFC : cortex préfrontal ; PPT : noyau pédonculopontin ; rCg : cortex cingulaire antérieur rostral ; S : shell du noyau accumbens ; SCG : cortex cingulaire subgénual ; SNc : substance noire pars compacta ; STN : noyau subthalamique ; Th : thalamus ; Thal : thalamus ; vFr : cortex frontal ventral ; vlns : insula antérieure ventrale ; vmPFC : cortex préfrontal médio-ventral ; VP : pallidum ventral ; VTA : aire tegmentale ventrale.

A l'échelle des réseaux neuronaux, deux modèles principaux ont été proposés pour expliquer la pathogenèse de la dépression : le modèle à double réseau (Mayberg, 1997) et le modèle à triple réseau (Menon, 2011). Le modèle à double réseau, appelé aussi « modèle de dysrégulation cortico-limbique » a été proposé par Mayberg en 1997 et oppose un réseau ventral hyperactif à un réseau dorsal en hypoactivité (**Figure 27.C**) (Mayberg, 1997). Le réseau ventral se compose du cortex paralimbique , de l'insula et des régions sous-corticales telles que

l'axe hypothalamo-hypophysaire ; il est responsable des manifestations émotionnelles, végétatives et somatiques de la dépression (**Figure 27.A**) ainsi que des troubles endocriniens qui lui sont associés (en particulier l'hypercortisolisme) (Mayberg, 1997). Le réseau dorsal est lui constitué du néocortex (dlPFC, dACC, cortex pariétal inférieur) et du cortex limbique ; il est responsable des troubles attentionnels, cognitifs et psychomoteurs de la maladie (**Figure 27.A**) (Mayberg, 1997). A l'interface entre ces deux réseaux, se trouve le cortex cingulaire dorsal ou cortex cingulaire antérieur ventral (BA24) qui permet la connexion et la régulation des interactions entre ces deux réseaux (**Figure 27.C**) (Mayberg, 1997). On connaît maintenant le rôle central du striatum ventral, et notamment du NAc, déjà au centre du réseau de la récompense, comme « hub » au sein de ce modèle de dysrégulation cortico-limbique dans lequel il présente des connectivités fonctionnelles de base altérées avec les régions corticales frontales, le sens de ces perturbations ne faisant pas consensus à l'heure actuelle (Dombrovski et al., 2015; Quevedo et al., 2017; Höflich et al., 2019). Plus récemment, Menon a proposé un modèle à triple réseau pour expliquer la physiopathologie de nombreuses pathologies psychiatriques dont la dépression, basé sur les trois grands réseaux du cerveau : le réseau cérébral exécutif (central executive network)[44], le réseau cérébral de saillance (salience network)[45] et le réseau du mode par défaut (default mode network)[46] (Menon, 2011). Le modèle propose que les déficits d'engagement et de désengagement de ces trois principaux réseaux neurocognitifs jouent un rôle important dans de nombreux troubles psychiatriques et neurologiques. Concernant la dépression, on observe des perturbations de la connectivité du réseau cérébral exécutif avec notamment une hyperactivité du cortex fronto-insulaire droit (Hamilton et al., 2011), un couplage excessif entre le réseau de saillance et le réseau du mode

[44] Le réseau cérébral exécutif central (central executive network) correspond à un état actif du cerveau, lié aux fonctions cognitives de haut niveau telles que la planification, la prise de décision et le contrôle de l'attention et de la mémoire de travail (Bressler & Menon, 2010). Il est composé des aires néocorticales latérales impliquées dans la cognition plus précisément, le dlPFC, le vlPFC, le PFC dorsomédian, les cortex pariétaux latéraux ainsi que site l'insula frontale gauche et est fonctionnellement couplé au noyau caudé dorsal et au thalamus antérieur, mais manque de connectivité avec les structures limbiques, hypothalamiques et mésencéphaliques (Seeley et al., 2007; Bressler & Menon, 2010).

[45] Le réseau cérébral de saillance (salience network) correspond à un état intermédiaire de vigilance impliqué dans la détection et l'orientation vers des stimuli externes saillants (c'est-à-dire remarquables) et des événements internes ; il permet la transition vers le réseau exécutif central ou le réseau du mode par défaut (Bressler & Menon, 2010; Goulden et al., 2014). Il est ancré dans les cortex insulaire antérieur et cingulaire antérieur dorsal (dACC) et présente une connectivité étendue avec les structures sous-corticales et limbiques impliquées dans la récompense et la motivation (l'amygdale, la SN, la VTA, et le thalamus) (Seeley et al., 2007; Bressler & Menon, 2010).

[46] Le réseau cérébral du mode par défaut (default mode network) correspond à un état d'éveil cortical passif, lié au repos et à la récupération ; il est désactivé pendant le traitement cognitif piloté par un stimulus (Raichle et al., 2001; Bressler & Menon, 2010). Quatre hubs sont identifiés dans le DMN : le PFC médial, le cortex cingulaire postérieur, également connu sous le nom de cortex rétrosplénial, et le cortex pariétal (Buckner et al., 2008).

par défaut (Berman et al., 2011) et, dans le réseau du mode par défaut, une connectivité fonctionnelle accrue dans le cortex cingulaire subgénual, le thalamus, le cortex orbitofrontal et le précuneus, à la face interne du lobe pariétal (**Figure 27.D**) (Greicius et al., 2007; Kaiser et al., 2015). Cette hyperactivité observée dans le cortex subgénual (BA25) semble être une caractéristique propre à la dépression (Greicius et al., 2007; Broyd et al., 2009). Ces perturbations au sein du réseau du mode par défaut sont interprétées comme l'incapacité à sortir de processus mentaux internes pour s'occuper des stimuli externes pertinents pour la tâche, comme cela se manifeste souvent chez les patients déprimés chez qui la rumination conduit à une altération de l'allocation des ressources cognitives (Cooney et al., 2010; Berman et al., 2011). Cette hyperactivité dans le réseau du mode par défaut (modèle à trois circuits) est superposable à l'hyperactivité identifiée dans le réseau ventral du modèle à deux circuits (**Figure 27.C**). Les perturbations du réseau de saillance impliquent les structures du réseau mésolimbique ou circuit de la récompense (**Figure 27.B**). L'intrication de tous ces modèles illustre bien la complexité de la physiopathologie de la dépression et la nécessité de plusieurs niveaux de lecture pour l'appréhender.

La place du MFB, en tant que cible chirurgicale pour le traitement de la dépression, n'est pas connue au sein de ces hypothèses physiopathologiques. Les connaissances anatomiques parcellaires que nous avons sur la RMS sont un premier obstacle à une meilleure compréhension de la pathologie dépressive et des moyens thérapeutiques pour y remédier.

3. Stimulation Cérébrale Profonde du MFB dans la Dépression

3.1. Identification de la cible thérapeutique au sein du MFB en tractographie in vivo chez l'homme

Les premières identifications du MFB humain par imagerie en tenseur de diffusion (DTI) in vivo chez l'homme montrent qu'il se compose de fibres qui se trouvent en dedans du NST, partant de la VTA vers le haut et vers l'avant, le long de la paroi latérale du troisième ventricule et se poursuivant vers le NAc, le septum et les structures adjacentes (Coenen et al., 2009, 2011, 2012). Au niveau de la VTA, les auteurs identifient une bifurcation : une branche inférieure (nommée « infero-medial MFB » ou imMFB) qui continue à suivre la paroi latérale du troisième ventricule pour rejoindre l'hypothalamus et une branche supérieure et latérale (nommée « supero-lateral MFB » ou slMFB) qui court latéralement pour rejoindre la capsule

interne dans la partie inférieure et ventrale de l'ALIC et atteindre le NAc (**Figure 28.A**) (Coenen et al., 2009, 2011, 2012).

Au cours du planning chirurgical, le MFB est identifié en tractographie à l'aide d'une région d'intérêt (ROI) de 5*5*5 mm^3 placée dans la substance blanche juste à côté de la VTA et nommée « triangle thérapeutique » (Schlaepfer et al., 2013; Coenen et al., 2018, 2019). Sur le plan axial de plus grand diamètre du noyau rouge, ce ROI est délimité en avant par le corps mamillaire ipsilatéral et le MTT, latéralement, par le bord médial du NST et de la SN et en arrière, par le bord antérieur du noyau rouge (**Figure 28.B** à **E**) (Coenen et al., 2018). Au sein de ce triangle thérapeutique, la cible supposée est située à l'intérieur du slMFB, juste latéralement et au-dessus de sa sortie de la zone tegmentale ventrale (Schlaepfer et al., 2013; Coenen et al., 2018).

Les coordonnées indirectes théoriques de cette nouvelle cible ont été déterminée à partir des premiers patients opérés grâce à la tractographie du slMFB (**Figure 28.F**). Sur les 7 premiers patients opérés, la position du contact actif se trouvait à X = $\pm$ 5,1 $\pm$ 0,9 mm de latéralité, Y = 2,8 $\pm$ 1,6 mm en arrière du milieu de CA-CP (ce qui correspond à Y= 9,5 en avant de CP, si l'on prend CP comme origine[47]) et Z = 6,2 $\pm$ 1,1 mm sous CA-CP (Schlaepfer et al., 2013). Les 16 patients inclus dans le premier essai randomisé contrôlé, tous opérés en visée directe de la cible à l'aide de la tractographie du slMFB, ont permis d'affiner les coordonnées indirectes théoriques : X = $\pm$ 4-6 mm ; Y = 9-10 en avant de CP (2-3 en arrière du milieu de CA-CP) ; Z = 6-7 sous CA-CP (**Figure 28.F** et **G**) (Coenen et al., 2018, 2019).

[47] Cf. légende du **Tableau 2**.

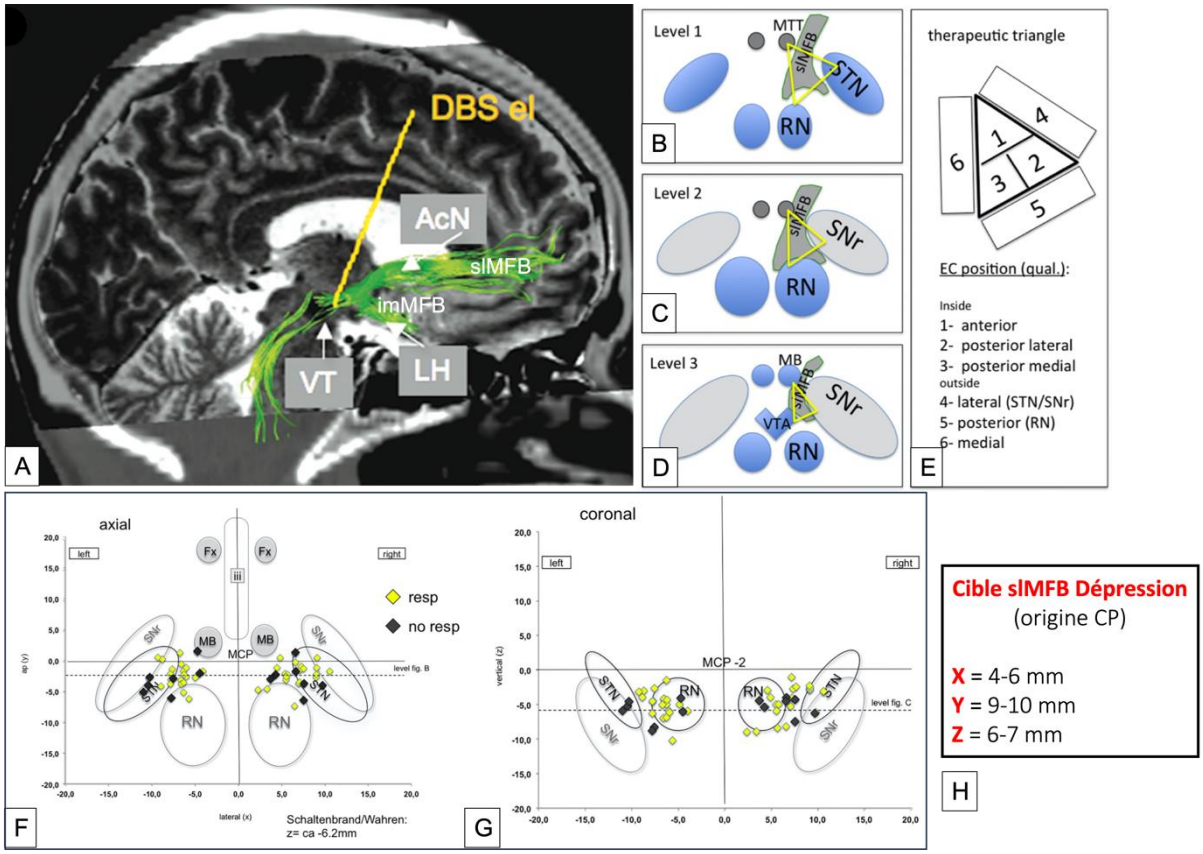


Figure 28 : La SCP du slMFB dans la dépression

A. *Reconstruction 3D du MFB en DTI in vivo chez l'homme : les auteurs identifient une grande supéro-latérale qui rejoint l'ALIC atteindre l'AcN (slMFB) et une branche qui passe par l'hypothalamus latéral (imMFB). La position de l'électrode de SCP est matérialisée en jaune.*

B. à E. *Définition du triangle thérapeutique (jaune) pour le traitement de la dépression par SCP de la branche supéro-latérale du MFB (slMFB), entre les voies mamillothalamiques, le complexe NST/SNr et le noyau rouge, respectivement, sur 3 niveaux de profondeur dans le plan axial (de* **B.** *: niveau supérieur à* **C.** *: niveau inférieur).*

F. et **G.** *Représentation des positions du contact actif pour chaque électrode de SCP sur une planche d'atlas simplifiée (***F.** *: coronale et* **G.** *: axiale) de l'atlas de Schaltenbrand et Wahren* (Schaltenbrand et al., 2005). *Les contacts actifs des patients répondeurs sont en jaune et les non répondeurs, en noir. Il s'agit des données individuelles des 23 premiers patients opérés (n = 7 correspondant à l'étude FORESEE* (Schlaepfer et al., 2013) *et n = 16 correspondant à l'essai FORESEE II* (Coenen et al., 2019).

H. *Coordonnées indirectes théoriques de la cible de la dépression dans le slMFB : X est 4-6 mm latéral à la ligne CA-CP, Y est 9-10 mm en avant de CP et Z est 6-7 mm sous CA-CP.*

A. : d'après (Coenen et al., 2009) ; B. à G. : d'après (Coenen et al., 2018).

AcN : noyau accumbens ; DBS el : électrode de SCP ; imMFB : branche inféro-médiale du MFB ; LH : hypothalamus latéral ; MTT : faisceau mamillothalamique ; RN : noyau rouge ; slMFB : branche supéro-latérale du MFB ; SNr : substance noire pars reticulata ; STN : noyau subthalamique ; VT : aire tegmentale ventrale ; VTA : aire tegmentale ventrale.

3.2. Résultats

Une étude pilote a été menée chez 7 patients avec des résultats encourageants : 6 patients ont atteint le critère de réponse clinique, c'est-à-dire une réduction de 50% du score de sévérité MADRS (Schlaepfer et al., 2013). Cette réponse à la SCP du slMFB était rapide (50% de réduction de la MADRS au 7^{e} jour postopératoire) et durable puisque ce nombre de 6/7 patients répondeurs se maintenaient au dernier suivi (12-33 semaines) (Schlaepfer et al., 2013). Parmi les 6 patients répondeurs, 4 ont été déclarés en rémission de leur pathologie dépressive auparavant en échec de tout traitement, avec un score MADRS $\leq$ 10 (Schlaepfer et al., 2013). De façon très intéressante, et en accord avec les hypothèses initiales des auteurs[48], les intensités de stimulation étaient faibles pour obtenir cet effet thérapeutique majeur : 2,86 mA en moyenne (Schlaepfer et al., 2013). De plus, même si le nombre de patients dans cette première étude était très limité, une proportion plus importante d'entre eux répondaient au traitement neurochirurgical (les autres cibles avaient des taux de réponse de l'ordre de 45% (Bewernick et al., 2012)) ce qui tendait à conforter le choix du slMFB comme cible neurochirurgicale pour le traitement de la dépression (Schlaepfer et al., 2013). Ces 7 patient, auxquels vint s'ajouter un huitième, furent réévalué à long terme et l'efficacité de la SCP s'est confirmée : 6/8 patients (75 %) étaient répondeurs à 12 mois, 4 d'entre eux ayant atteint la rémission, et cet effet se maintenait jusqu'à quatre ans de suivi (Bewernick et al., 2017).

Ce premier succès a permis la réalisation du premier essai randomisé contrôlé incluant 16 patients lequel a confirmé l'efficacité de la SCP du slMFB dans la dépression (Coenen et al., 2019). A 12 mois, le score MADRS avait diminué de manière significative de 29,6 $\pm$ 4) en préopératoire à 12,9 $\pm$ 9, tous les patients ayant atteint le critère de réponse clinique, et la plupart (n = 10) ayant répondu très rapidement, après 1 semaine de stimulation (Coenen et al., 2019). A 1 an, l'effet thérapeutique se maintenait de manière extrêmement satisfaisante puisque 50% de patients était toujours en rémission (Coenen et al., 2019). Là encore, l'intensité de stimulation moyenne tout au long des 12 mois de stimulation était modérée : 3,0 $\pm$ 0,5 mA (Coenen et al., 2019).

L'apparition rapide, l'importance et la stabilité des effets antidépresseurs de la SCP du slMFB dans la dépression en font donc une cible neurochirurgicale pour le traitement de ces

[48] Cf. **III-D.** ***1 L'identification du MFB chez les patients déprimés stimulés au niveau du bras antérieur de la capsule interne (ALIC) et du Noyau Accumbens (NAc).***

patients. Cependant, aucune étude contrôlée n'a pu être effectuée pour renforcer ces résultats préliminaires. Récemment, une revue de la littérature a colligé l'ensemble des cas publiés de SCP du slMFB dans la dépression (6 études pour n = 34 patients) et a confirmé ces bons résultats : après un an de stimulation active, la diminution du score MADRS est de 60,7% ± 4% et les taux de patients répondeurs et en rémission sont de 83,8% et 61,5%, respectivement (Remore et al., 2023). Quatre à cinq ans après l'implantation, la diminution du score MADRS atteint 74,7% ± 4,6% (Remore et al., 2023).

3.3. Mécanismes d'action proposés

Les mécanismes d'action de la SCP du slMFB ne sont pas connus avec précision. Le choix de cette cible du slMFB découle, entre autres, du rôle connu du MFB dans le système de la récompense ou SEEKING system[49] (Coenen et al., 2009, 2011; Ikemoto, 2010; Schlaepfer et al., 2014). Ainsi, la stimulation aurait une action modulatrice dans les régions clés de la voie dysfonctionnelle de la récompense : la VTA, le NAc et le mPFC[50]. Selon cette hypothèse, la stimulation du slMFB pourrait moduler les voies dopaminergiques de ce circuit de la récompense en provenance de la VTA et se projetant vers le NAc et le cortex préfrontal (PFC) (Schlaepfer et al., 2014). De nombreuses études animales menées chez des rongeurs ont confirmé l'action anti-dépressive de la stimulation électrique (SCP) ou optogénétique du MFB (Bregman et al., 2015; Furlanetti et al., 2015, 2016; Dandekar et al., 2017; Thiele et al., 2018, 2020; Ashouri Vajari et al., 2020; Miguel Telega et al., 2022; Bühning et al., 2022).

L'hypothèse initiale, basée notamment sur les travaux de Panskepp[51] (Coenen et al., 2011; Wright & Panksepp, 2012), étant que la SCP du slMFB stimule les projections dopaminergiques à destination des régions cérébrales impliquées dans le comportement affectif (Schlaepfer et al., 2014), une grande partie des travaux portant sur les mécanismes de ce traitement chirurgical se sont concentrés sur le système dopaminergique. Si de premières expériences chez le rongeur n'ont pas montré de modification des niveaux de dopamine ou de ses métabolites dans des expériences de microdialyse ou des extraits de tissus cérébraux après SCP du MFB (Bregman et al., 2015; Dandekar et al., 2017), d'autres utilisant la voltamétrie cyclique à balayage rapide ont mis en évidence une augmentation de la libération de dopamine

[49] Cf. **Partie III-C.** ***1 L'identification du MFB chez les patients déprimés stimulés au niveau du bras antérieur de la capsule interne (ALIC) et du Noyau Accumbens (NAc)***.
[50] Cf. **Partie III-C.** ***2.2 Physiopathologie de la dépression.***
[51] Cf. **Partie III-C.** ***2.2 Physiopathologie de la dépression.***

tonique[52] sans affecter l'activité dopaminergique phasique dans le striatum ventral (Klanker et al., 2017; Ashouri Vajari et al., 2020). De plus, la SCP du MFB augmente l'expression du transporteur de la dopamine dans l'hippocampe, celle du récepteur dopaminergique D2 dans le PFC (Dandekar et al., 2017) et celle des récepteurs D1 et D2 dans le striatum (Thiele et al., 2020) ainsi que les niveaux de dopamine, de sérotonine, de norépinéphrine et de leurs métabolites dans le PFC de rats rendus dépressifs (Chakraborty et al., 2019)

Fait intéressant, les effets de type antidépresseur de la SCP du MFB ont également été observés chez des animaux présentant des lésions peu sévères des axones ou des neurones dopaminergiques au niveau du MFB ou de la VTA (Furlanetti et al., 2015, 2016). Cela suggère que, bien que la transmission dopaminergique soit probablement nécessaire pour obtenir l'effet antidépresseur de la SCP du MFB, seul un sous-ensemble de projections dopaminergiques doit être engagé pour obtenir des effets thérapeutiques (Campos et al., 2023).

Cette neuromodulation se produirait via le recrutement antidromique des fibres glutamatergiques en provenance du PFC et à destination de la VTA, car les voies dopaminergiques dans le MFB sont principalement des axones courts non myélinisés qui ne sont que peu recrutés par la courte largeur d'impulsion utilisée lors de la SCP (environ 60-100 µs) (Yeomans, 1989; Schlaepfer et al., 2014; Ashouri Vajari et al., 2020; Pallikaras & Shizgal, 2022). La nature exacte de ces projections corticales glutamatergiques fait débat. La RMS est une région complexe et mal connue du mésencéphale qui contient de nombreux faisceaux myélinisés ou non ce qui rend difficile l'identification de celles-ci en tractographie. Ainsi, certains auteurs considèrent que ces projections glutamatergiques corticales font partie du MFB, et plus particulièrement du slMFB, et sont différentes des projections corticales hyperdirectes (Coenen et al., 2022) tandis que pour d'autres, au contraire, ces fibres glutamatergiques du slMFB, qui transitent par la capsule interne ne font pas partie du MFB proprement dit mais pourraient correspondre à des fibres de la boucle CSTC limbique et/ou d'une projection directe du PFC (dlPFC, cortex cingulaire et OFC) sur les neurones

[52] Les taux extracellulaires de dopamine sont modulés par des activités de libération tonique et phasique : les neurones dopaminergiques ont une activité tonique basale (1 à 6 Hz), soutenue et intrinsèquement régulée, qui entraine une libération constante de dopamine et maintient le taux de base extracellulaire à un niveau faible ; dès lors qu'une récompense est obtenue, ou lorsqu'un stimulus prédit l'arrivée potentielle d'une récompense, les neurones dopaminergiques émettent des potentiels d'actions (≈ 20 Hz) qui induisent une forte libération phasique – c'est-à-dire – transitoire de dopamine et aboutit à une augmentation significative des taux extracellulaires de dopamine (Schultz et al., 1997; Schultz, 1998; Phillips et al., 2003; Floresco et al., 2003; Klein et al., 2019). Ces fluctuations des taux de dopamine, lors des phases toniques et phasiques, sont de puissants modulateurs du désir et de la motivation (Schultz et al., 1997; Berridge, 2012; Tsai et al., 2009).

dopaminergiques du mésencéphale (notamment, de la VTA), comme cela a pu être identifié chez le primate non humain (Frankle et al., 2006; Haber et al., 2021). Les neurones dopaminergiques de la SN et de la VTA sont riches en récepteurs au glutamate chez les primates (Paquet et al., 1997) ce qui conforte l'hypothèse que la modulation des voies dopaminergiques du MFB se ferait de manière indirecte, par activation première des fibres glutamatergiques régulant l'activité des neurones dopaminergiques.

Les effets potentiels de la SCP du MFB à distance, c'est-à-dire à l'échelle plus globale des réseaux neuronaux[53] ne sont pas connus. Plusieurs études ont montré qu'elle induit ou améliore différentes formes de neuroplasticité associées aux effets des antidépresseurs, par exemple : la neurogenèse hippocampique, l'augmentation des facteurs neurotrophiques et de la longueur dendritique (Bambico et al., 2015; Bezchlibnyk et al., 2017; Hamani et al., 2012; Hamani & Temel, 2012). En plus des mécanismes dopaminergiques, il a été constaté que la SCP du MFB augmentait les faibles oscillations gamma dans le mPFC des rats dépressifs et dans le NAc et la VTA chez les animaux sains et dépressifs (Bühning et al., 2022). Sur la base de l'expression du gène GAD1 qui contrôle l'expression de la glutamate décarboxylase – enzyme de synthèse du GABA – ces changements ont été attribués à la modulation des interneurones GABA au sein du mPFC (Bühning et al., 2022).

Le manque de connaissances sur l'anatomie du MFB chez le primate est un premier frein à une meilleure compréhension et une plus large utilisation de cette cible en clinique.

4. Autres indications de la SCP du MFB

4.1. TOC

Suite à l'expérience acquise dans le traitement de la dépression, et parce que le TOC pourrait être lié à des dysfonctionnements similaires du système de récompense[54], la SCP du slMFB a également été proposée pour le traitement chirurgical du TOC (Coenen et al., 2017; Meyer et al., 2022). Les résultats sont préliminaires (n = 9 patients opérés), dans une étude non contrôlée, mais semblent intéressants : après trois mois de stimulation, 3 patients avaient atteint le critère de réponse clinique (> 35% de réduction du score Y-BOCS) et 3 autres patients avaient une réduction > 20% (Meyer et al., 2022). Après un an de stimulation, 7 patients étaient

[53] Cf. **Partie III-C.** ***2.2 Physiopathologie de la dépression*** (le modèle à triple circuit).
[54] Cf. **Partie III-B.** ***1.2 Physiopathologie du TOC.***

considérés comme répondeurs et ont maintenu cette réponse au dernier suivi (11 à 36 mois postopératoire) (Meyer et al., 2022).

Ce taux de réponse s'approche du taux de réduction de la Y-BOCS dans la SCP du NST antéro-médial[55] (Mallet et al., 2019). La proximité entre les deux cibles pose la question de la position réelle des électrodes au sein de la région subthalamique et de la possibilité que la SCP du slMFB dans le TOC module la partie antéromédiale du NST si les électrodes sont proches de celui-ci ou bien de potentielles afférences à ce NST antéro-médial.

4.2. Trouble bipolaire

Quelques patients (moins de 5 cas sont rapportés dans la littérature) furent également traités par SCP du slMFB pour un trouble bipolaire (Gippert et al., 2017; Oldani et al., 2021). Ces séries de cas ont montré des effets antidépresseurs similaires et stables chez ces patients, sans survenue d'état maniaque ou hypomaniaque durant la période d'observation.

D. Neuromodulation du triangle de Sano

1. L'agressivité impulsive pathologique

1.1. Description clinique

L'agressivité est un comportement conservé chez toutes les espèces animales avec des hiérarchies sociales et protège les ressources indispensables à la survie de l'espèce comme les partenaires reproducteurs, la nourriture et le territoire (Tinbergen, 1989; Lorenz et al., 2002; Anderson, 2012; Flanigan & Russo, 2019). Dans la plupart des cas, l'agressivité est une composante normale et nécessaire du comportement social. Chez l'homme, certaines formes d'agression (auto- et hétéro-agression) sont considérées comme des comportements pathologiques qui peuvent menacer la vie, augmentent la fréquence de futures maladies psychiatriques chez les victimes et imposent d'énormes charges économiques à la société (World Health Organization, 2002). L'agressivité est alors définie comme un comportement hostile (d'attaque ou de défense) dirigé contre une cible considérée comme une proie ou une menace, cette dernière étant motivée pour éviter ce préjudice (Anderson & Bushman, 2002; Bushman & Huesmann, 2010; Allen & Anderson, 2017). Bien que la violence soit distincte de

[55] Cf. **Partie III-B.** ***2.1 Résultats de la SCP du NST antéro-médial dans le TOC.***

l'agression, elle est le plus souvent considérée comme un sous-ensemble de l'agressivité poussée à sa forme la plus extrême, avec pour objectif des dommages graves (par exemple, des blessures sévères ou la mort) (Anderson & Bushman, 2002; Bushman & Huesmann, 2010; Allen & Anderson, 2017).

On distingue deux types d'agressivité : l'agressivité proactive (dite aussi « prédatrice » ou encore « préméditée ») et l'agressivité réactive (également nommée « défensive », « affective » ou encore « impulsive ») (McEllistrem, 2004; Fontaine, 2007; Elbert et al., 2017; Flanigan & Russo, 2019). Chez un mammifère prédateur, comme le chat, ces deux types d'agressivité sont très faciles à distinguer, même pour une personne non avertie de ces différences (**Figure 29**).

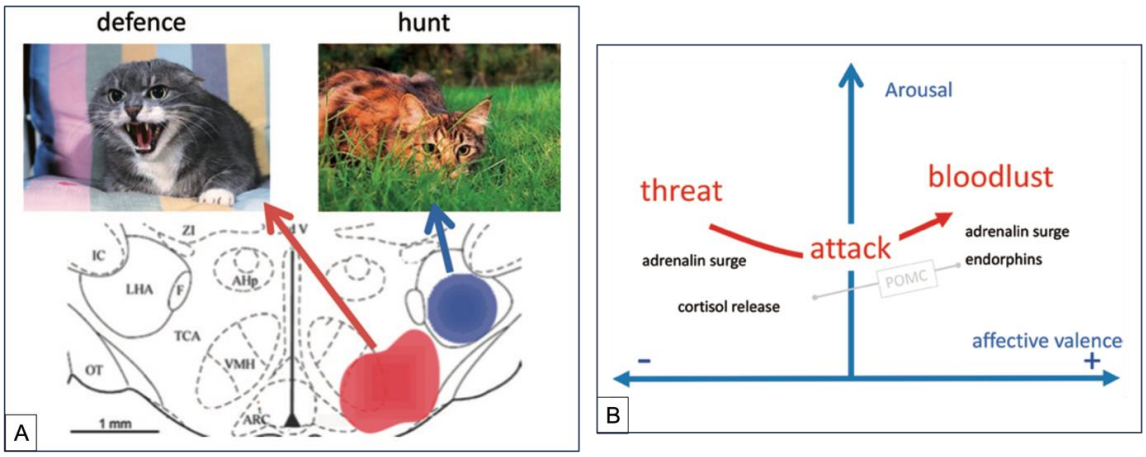


Figure 29 : Agressivité réactive (ou « impulsive ») et proactive

A. *On distingue deux types de réactions agressives (exemple ici chez un chat) : l'agressivité réactive ou « impulsive » (gauche, défense) et l'agressivité proactive (droite, chasse). Ces deux types de comportement sont gérés par différentes régions de l'hypothalamus : l'hypothalamus latéral (bleu) potentialise la chasse et l'agressivité appétitive, tandis que la région médiale (VMHvl notamment) entraîne un comportement défensif avec agression impulsive.*

B. *L'agression réactive, ou impulsive (à gauche), fonctionne pour résister à une menace (threat). Cela conduit à des niveaux élevés d'excitation avec une valence affective négative, qui est déterminée par des émotions comme la peur, la colère, la rage ou l'hostilité. Une fois la menace surmontée, le soulagement est de plus en plus ressenti et l'excitation physiologique diminue. L'agressivité du prédateur (à droite) est proactive et intentionnelle. Elle recherche une récompense, qui peut être matérielle (proie) ou sociale, sous la forme du maintien d'une réputation ou de l'établissement d'une domination (pouvoir). L'anticipation de la proie attendue peut expliquer une partie de la motivation mais la chasse elle-même active et motive le système de récompense (on pense bien entendu à la chasse vue comme un « sport » mais aussi à un chat domestique qui chasse sans nécessairement consommer sa proie).*

A. : d'après (Elbert et al., 2017) ; B. : d'après (Elbert et al., 2017).

LHA : hypothalamus latéral (lateral hypothalamic area) ; VMH : noyau ventro-médian de l'hypothalamus.

L'agressivité proactive est généralement définie comme une agressivité intentionnelle, axée sur un objectif et caractérisée par une faible réactivité émotionnelle (« hypoarousal ») et l'absence de manifestations végétatives (Elbert et al., 2017; Flanigan & Russo, 2019). Dans certaines conditions, l'agressivité proactive s'apparente à l'addiction : l'agression est recherchée de manière compulsive malgré les conséquences néfastes (par exemple, l'emprisonnement) et la rechute après l'abstinence est fréquente (récidive) (Golden & Shaham, 2018). A contrario, l'agressivité réactive est induite par la peur : c'est une réaction comportementale impulsive et hostile en réponse à un stimulus extérieur perçu comme une menace et caractérisée par une forte réactivité émotionnelle (« hyperarousal ») et des manifestations végétatives sympathiques (Gregg & Siegel, 2001; Barratt & Felthous, 2003; Elbert et al., 2017; Flanigan & Russo, 2019). Cette agressivité réactive, ou « agressivité impulsive », devient pathologique lorsque son intensité est disproportionnée, menant à un comportement violent et destructeur, alors que le contexte extérieur ne justifie pas une telle réaction comportementale voire, lorsqu'il n'y a aucun stimulus pouvant expliquer ces conduites (Sluyter et al., 2014). Des niveaux inappropriés ou pathologiques d'agressivité impulsive peuvent être associés à certains troubles psychiatriques, notamment le trouble de la personnalité antisociale, le trouble explosif intermittent, la schizophrénie, le stress post-traumatique et les addictions (Lane et al., 2011; Weltens et al., 2021) ainsi que chez les patients atteints de trouble du spectre autistique (TSA) et/ou de retard mental (Rizzi et al., 2017; Torres et al., 2020). C'est cette agressivité impulsive, lorsqu'elle devient pathologique, qui va nous intéresser puis que c'est elle qui est éligible à un traitement neurochirurgical.

Alors que l'agressivité impulsive peut être un symptôme commun à un large éventail de maladies psychiatriques et neurologiques, il existe peu de traitements visant spécifiquement à le contrôler. L'arsenal thérapeutique comporte les médicaments antipsychotiques (neuroleptiques), les benzodiazépines, les hypnotiques et les thérapies comportementales. Cependant, une fraction des patients pathologiquement violents sont résistants au traitement médicamenteux même si la prévalence est mal connue (Frogley et al., 2012). Réfractaires à tout traitement, ces patients sont incapables de s'intégrer socialement et sont alors placés en institution (en Unité pour Malades Difficiles ou UMD, en France) en raison du risque important qu'ils présentent pour eux-mêmes et pour les autres. Aujourd'hui, la psychochirurgie de l'agressivité impulsive pathologique concerne presque exclusivement les formes d'hétéro- et/ou d'auto-agressivité sévères et pharmacorésistantes rencontrées notamment chez les patients schizophrènes et ceux atteints de TSA. Les critères de chronicité, de sévérité et de

pharmacorésistance sont bien sûr nécessaires pour poser l'indication neurochirurgicale. Même si le recours à ce traitement invasif ne fait pas l'objet d'un consensus, les experts s'accordent sur une évaluation des symptômes faite par au moins deux psychiatres différents et attestant d'une agressivité classée comme très grave selon un score validé pour l'évaluation des comportements maladaptatifs comme le score ICAP (Inventory for Client and Agency Planning) (score < −40), une durée d'évolution des symptômes d'au moins 5 ans, l'échec du traitement médical par au moins 5 médicaments psychotropes aux doses et durées adaptées et une qualité de vie gravement altérée et évaluée par une échelle validée telle le DSM-IV Global Assessment of Functioning (score < 21) (Torres et al., 2020).

1.2. Physiopathologie

La compréhension des mécanismes et des réseaux neuronaux qui sous-tendent l'agressivité a fait d'énormes progrès ces dernières années, notamment grâce à l'apport de nouvelles techniques expérimentales comme l'optogénétique. L'agression est un comportement social essentiel pour sécuriser les ressources, se défendre et défendre son accès à la reproduction et/ou sa famille. Grâce à sa fonction indispensable dans la compétition, et donc la survie, l'agressivité existe chez toutes les espèces animales, y compris les humains.

A la fin du XIXe et au début du XXe siècle, de nombreux travaux chez l'animal ont contribué à établir le rôle prépondérant de l'hypothalamus dans la genèse du comportement agressif. Chez le chien, quand le contrôle cortical sur les structures profondes est levé par décortication, l'animal présente des accès de rage spontanés (Goltz, 1892) alors qu'une hypothalamotomie postérieure associée à cette décortication permet une diminution du comportement agressif (Bard, 1928, 1939; Bard & Mountcastle, 1948). Ces premiers résultats ont révélé que l'hypothalamus est indispensable à la génération de ces comportements agressifs. La stimulation électrique de l'hypothalamus chez le chat montre que l'on peut générer plusieurs types de comportement agressif : la stimulation de l'hypothalamus médial génère un accès de rage avec comportement défensif (dit « intraspécifique »), même vis-à-vis d'une proie potentielle, alors que la stimulation de l'hypothalamus latéral déclenche une agressivité de type prédatrice (dite « interspécifique ») (Wasman & Flynn, 1962; Egger & Flynn, 1963; Flynn, 1967) (**Figures 29** et **30.A**). La stimulation ou la destruction de la partie postérieure de l'hypothalamus, rend le chat hyperactif et agressif tandis que la stimulation ou la destruction de la partie antérieure de l'hypothalamus le rend au contraire calme et placide (Beattie, 1932; Wheatley, 1944; Hess, 1947, 1949; Ingram et al., 1951; Ingram, 1952). Alors que selon les

études de Hess et Beattie (Beattie, 1932; Hess, 1945, 1947, 1949) l'hypothalamus est subdivisé dans le sens antéro-postérieur, mais sans confirmer une ségrégation nette entre les différentes zones hypothalamiques, Kurotsu a proposé une subdivision dans le sens médio-latéral, en se basant sur la conception de Grunthal de trois zones cellulaires (« Zellgebiete ») a, b et c (Grunthal, 1929) : à partir de la paroi du troisième ventricule, il définit une zone a-parasympathique médiale, une zone b-sympathique intermédiaire et une zone c-parasympathique latérale, séparée de la zone b par le fornix (Kurotsu, 1949, 1954). Selon Ban, la stimulation de la zone b-sympathique, chez le lapin, provoque des réactions d'agressivité, tandis que la stimulation de la zone c-parasympathique induit le sommeil (Ban et al., 1949; Ban, 1966). Il décrit également le faisceau longitudinal dorsal comme la voie de sortie de l'activité sympathique de la zone b de l'hypothalamus médial vers les centres végétatifs du tronc cérébral (Ban, 1966).

Au sein de cet hypothalamus médial, le rôle crucial du noyau ventro-médian de l'hypothalamus – ou VMH – dans la genèse du comportement agressif de type défensif a très tôt été identifié d'abord chez le chat, puis chez le poulet, le primate non humain, l'opossum et le rat (Wheatley, 1944; Putkonen, 1966; Roberts et al., 1967; Lipp & Hunsperger, 1978; Kruk et al., 1983; Kruk et al., 1984a et 1984b; Lammers et al., 1988; Siegel & Pott, 1988). La stimulation électrique de l'hypothalamus médial chez le rat a permis de définir une « zone d'agressivité hypothalamique » ou « hypothalamic attack area » (HAA) (**Figure 30.B**) qui recouvre la partie ventrolatérale du VMH (VMHvl), s'étend latéralement et en arrière jusqu'au MFB (ce dernier ne faisant pas partie de l'HAA) et contient de nombreux neurones exprimant le transporteur vésiculaire du glutamate de type 2 (vGluT2)[56] (Hrabovszky et al., 2005). La stimulation optogénétique des neurones du VMHvl chez la souris mâle a permis d'identifier une population de neurones nécessaires et suffisants pour induire un comportement agressif intraspécifique vis-à-vis d'un autre mâle mais aussi vis-à-vis d'un mâle castré, d'une femelle,

[56] Schématiquement, les neurones excitateurs (glutamatergiques) corticaux exprime le transporteur vésiculaire du glutamate de type 1 (vGluT1) alors que les neurones glutamatergiques sous-corticaux expriment le type 2 (vGluT2) (Herzog et al., 2001; Aihara et al., 2002). Cependant, vGluT2 se trouve également dans certains neurones corticaux (principalement la couche IV) tandis que vGluT1 est exprimé dans certains noyaux thalamiques, l'hippocampe, les noyaux du raphé ainsi que le noyau latéral de l'amygdale (Fremeau et al., 2001; Vigneault et al., 2015). Ensemble, les neurones exprimant vGluT1 et vGluT2 représentent la majeure partie des neurones glutamatergiques du cerveau, vGluT1 étant le sous-type majoritaire (80%) (Fremeau et al., 2004). Un troisième type, vGluT3, reste minoritaire et n'est exprimé que par une population discrète de neurones utilisant d'autres transmetteurs que le glutamate tels que les interneurones cholinergiques du striatum, des sous-populations de cellules paniers GABAergiques du cortex et de l'hippocampe ainsi que les neurones sérotoninergiques (Gras et al., 2002; Takamori et al., 2002; Fremeau et al., 2002; Schäfer et al., 2002).

ou même d'un objet inanimé (Lin et al., 2011) (**Figure 30.C**). A l'inverse, l'inhibition pharmacogénétique du VMHvl inhibe de manière réversible cette agressivité (Lin et al., 2011). Ces neurones sont distincts de ceux actifs pendant l'accouplement, et l'activation des uns entraine l'inhibition des autres, avec un chevauchement de ces sous-populations neuronales suggérant une interaction compétitive entre ces comportements sociaux adverses (Lin et al., 2011). Le locus identifié au sein du VMHvl de la souris est beaucoup plus petit que l'HAA décrit chez le rat, peut-être du fait de la spécificité des outils employés. L'observation d'une réduction des comportements agressifs chez des souris mâles knock-out pour le récepteur aux œstrogènes de type α (ERα ou Esr1) a orienté les recherche sur le rôle potentiel de ce récepteur au sein du VMHvl sur l'agressivité des souris mâles (Ogawa et al., 1997; Merchenthaler et al., 2004). L'inactivation par ARNi[57] de ERα dans le VMHvl ainsi que l'ablation des cellules du VMHvl exprimant le récepteur de la progestérone (PR), qui chevauche largement la population neuronale de l'ERα, ont entraîné une diminution spectaculaire de l'agressivité naturelle inter-mâles chez la souris (Sano et al., 2013; Yang et al., 2013). Ce lien de causalité a été confirmé pour ERα grâce à des manipulations optogénétiques qui ont montré que ce sont les neurones du VMHvl porteurs de ERα qui sont nécessaires et suffisants pour initier l'attaque, que leur activité est continuellement requise pendant le comportement agressif et que c'est l'augmentation de l'intensité de la photostimulation (qui augmente à la fois le nombre de neurones actifs et le niveau moyen d'activité par neurone) qui permet la transition d'un comportement d'investigation à un comportement sexuel puis à l'attaque, au sein d'une même rencontre sociale (Lee et al., 2014; Nair et al., 2023) (**Figure 30.D**). En revanche, l'activation optogénétique des neurones n'exprimant pas ERα ne provoque pas de comportement agressif (Lee et al., 2014). L'activation pharmacologique des neurones PR positifs du VMHvl a également entraîné des manifestations agressives chez les mâles solitaires, indépendamment de l'action des phéromones, des hormones gonadiques, des adversaires ou du contexte social (Yang et al., 2017). En revanche, ces neurones PR positifs ne peuvent pas provoquer de comportement agressif chez les mâles intrus placés dans la cage d'un autre mâle, à moins que leur détection des phéromones ne soit désactivée, ce qui confirme que ces neurones du VMHvl sont bien impliqués dans les comportements agressifs de type défensif – territorial, dans ce cas (Yang et al., 2017). Plus récemment, le séquençage de l'ARN à cellule unique, qui permet d'étudier le transcriptome de cellules individuelles, a révélé la composition moléculaire des neurones du VMHvl chez la souris et a identifié trois clusters majeurs, caractérisés par l'expression de ERα,

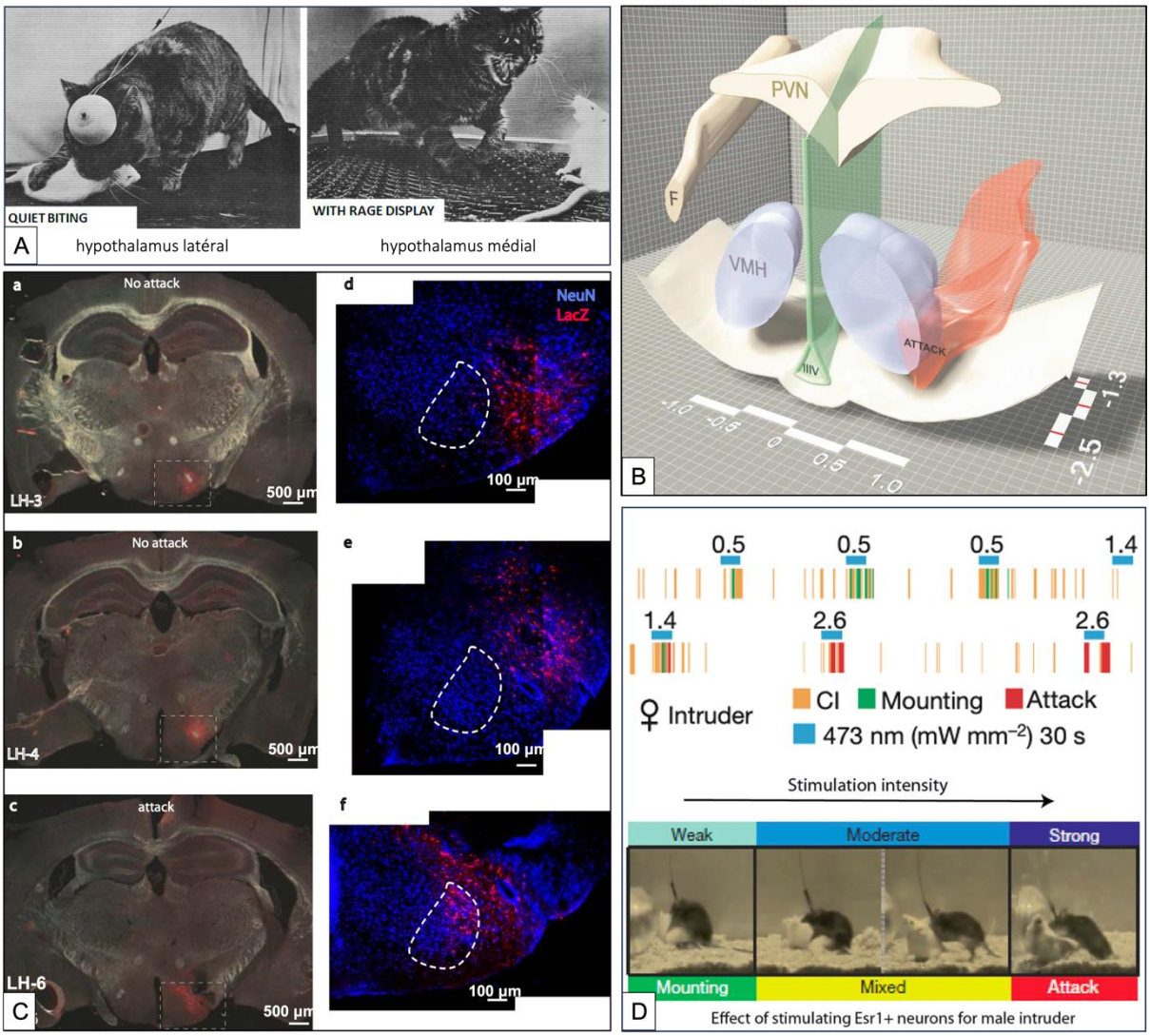
[57] Inactivation de gène par ARN interférent.

de Dlk1[58] ou Satb2[59] respectivement, et a démontré que l'agressivité des mâles active largement le cluster ERα, tandis que l'accouplement active le cluster Dlk1 (Kim et al., 2019). Ces expériences animales ont permis d'identifier le VMHvl comme la région clé, au sein de l'hypothalamus, dans la médiation du comportement agressif chez le mâle[60]. Ces neurones du VMHvl impliqués dans la genèse et le maintien du comportement agressif sont très probablement glutamatergiques de type 2 attendu que plus de 90% des neurones du VMH le sont (Choi et al., 2005). L'étude des populations cellulaires de l'« hypothalamic attack area » a montré que 88,3% des neurones du VMHvl, à partir duquel des attaques peuvent être déclenchées, exprimaient l'ARNm de vGluT2 tandis que seulement 11,7% étaient GABAergiques (Hrabovszky et al., 2005). L'identification d'une projection des neurones vGluT2 du VMHvl vers les neurones vGluT2 de la substance grise périaqueducale (PAG) sélectifs pour l'attaque et qui activent les muscles de la mâchoire pendant la morsure confirme cette hypothèse (Falkner et al., 2020).

[58] Le gène *Slk1* code pour une protéine transmembranaire qui fonctionne comme un régulateur de la croissance cellulaire.

[59] Le gène *Satb2* code pour la protéine du même nom qui est une protéine de liaison à l'ADN qui lie spécifiquement les régions d'attachement à la matrice nucléaire. La protéine codée est impliquée dans la régulation de la transcription et le remodelage de la chromatine.

[60] Chez la plupart des espèces, les mâles sont significativement plus agressifs que les femelles, et la grande majorité des études se sont concentrées sur le rôle du VMHvl dans l'agressivité inter-mâles. Cependant, bien que le VMHvl présente un dimorphisme sexuel, les mâles possédant un plus grand volume neuronal, plusieurs études ont cherché à savoir s'il existe un substrat hypothalamique analogue pour l'agressivité chez la femelle (Matsumoto & Arai, 1986). La stimulation électrique de l'hypothalamus chez les rats femelles suggère qu'une HAA fonctionnellement définie existe également dans le cerveau des femelles, superposable à celle observée chez les mâles (Kruk et al., 1983). Plus récemment, l'activation optogénétique de la sous-population des neurones ERα du VMHvl chez les souris femelles n'a pas provoqué de comportement d'attaque mais on a observé en revanche l'apparition d'un comportement sexuel de type mâle chez ces femelles stimulées (Lee et al., 2014). Bien que ces résultats puissent suggérer que les circuits neuronaux de l'agressivité chez la femelle soient différents de ceux des mâles, plusieurs explications alternatives restent possibles. Premièrement, chez les femelles, l'agressivité peut être médiée par des neurones non-ERα ou des neurones anatomiquement distincts, les neurones ERα du VMHvl étant en revanche essentiels pour le comportement sexuel chez la femelle (la suppression de l'expression de ERα ou la suppression des neurones exprimant PR dans le VMHvl des femelles réduit considérablement la réceptivité sexuelle des animaux (Sano et al., 2013; Yang et al., 2013). Deuxièmement, l'incapacité à provoquer un comportement agressif chez les femelles pourrait être lié au type d'animaux utilisés, puisque les niveaux d'agression naturelle des souris ou des rats femelles diffèrent considérablement entre les souches de laboratoire (par exemple, les rats femelles CPB WEzob utilisées pour la stimulation électrique présentent un niveau élevé d'agressivité envers les intrus même pendant les périodes sans lactation, alors que les souris femelles C57BL/6 sont peu agressives même pendant la lactation (Broida & Svare, 1982; Jones & Brain, 1987)).



<u>Figure 30</u> : Expériences animales sur les mécanismes neurobiologiques de l'agressivité impulsive

A. *Les expériences menées par Flynn dans les années 1960 ont montré que la stimulation de différentes régions de l'hypothalamus d'un chat pouvait l'amener à attaquer un rat avec deux attitudes distinctes. La stimulation de l'hypothalamus latéral occasionne une attaque prédatrice impliquant des morsures silencieuses sans aucun signe de peur ou d'autre émotion aversive de la part du chat ; on parle « d'agressivité prédatrice » ou « interspécifique ». En revanche, la stimulation de l'hypothalamus médial génère une forme d'attaque assez différente (décrite par Flynn comme accompagnée d'une manifestation de rage), révélatrice de la peur et ce, même vis-à-vis d'une proie potentielle ; on parle « d'agressivité défensive » ou « intraspécifique ».*

B. *Représentation 3D de l'aire d'agressivité hypothalamique ou « hypothalamic attack area » (HAA) chez le rat. Elle est située dans la section médiane antéro-postérieure de l'hypothalamus, ventralement au fornix, et n'est pas limitée à un noyau mais englobe notamment la partie ventro-latérale du noyau ventro-médian de l'hypothalamus (VMHvl). Les barres d'échelle médio-latérale et rostro-caudale montrent la distance par rapport à la ligne médiane et au bregma, respectivement.*

C. *L'activation optogénétique du VMHvl mais pas des régions environnantes est essentielle pour induire une attaque chez la souris.* ***a-c*** *: coupes coronales de cerveau de souris avec coloration anti-LacZ (rouge), l'activation*

de ce gène ayant lieu dans les cellules stimulées optogénétiquement. Un comportement d'attaque a été induit dans le dernier cas seulement (LH-6). ***d-f*** *: la double coloration immunohistochimique NeuN (bleu) et LacZ (rouge) identifie les neurones (NeuN) activés par la stimulation optogénétique (LacZ). On constate que c'est seulement quand la partie ventrolatérale du VMH (délimitée par un contour blanc en pointillés) est impliquée (****f*** *correspondant à* ***c****) que l'attaque se produit.*

D. *L'activation optogénétique des neurones ERα dans le VMHvl génère un comportement reproducteur de type mâle avec de faibles intensités de stimulation lumineuse et une attaque à haute intensité de stimulation. Des intensités de stimulation modérées produisent un mélange de comportements agressifs et sexuels. En haut : raster plot avec une femelle intruse (l'intensité de stimulation lumineuse est indiquée au-dessus des barres bleues marquant les moments où la stimulation est appliquée au mâle résident). En bas : illustration des différents comportements avec cette fois un mâle intrus dans la cage.*

A. : d'après (Flynn, 1967) ; B. : d'après (Hrabovszky et al., 2005) ; C. : d'après (Lin et al., 2011) ; D. : d'après (Lee et al., 2014).

IIIV : troisième ventricule ; CI : comportement d'investigation (close investigation) ; F : fornix ; PVN : noyau paraventriculaire ; VMH : noyau ventr-omédian de l'hypothalamus.

Les travaux classiques de Tinbergen et Lorenz ont conclu que les comportements instinctifs, incluant l'agressivité, sont médiés par des circuits cérébraux spécialisés dans le traitement de certaines entrées sensorielles et déclenchent des sorties motrices stéréotypées (Tinbergen, 1989; Lorenz et al., 2002). Ils suggèrent en outre que les comportements instinctifs ne sont pas uniquement déterminés par des stimuli extrinsèques, mais sont également influencés par un « état interne » et les expériences passées du sujet (Tinbergen, 1989; Lorenz et al., 2002). Cet « état interne » fait référence à « une émotion » ou un « sentiment » (Dolan, 2002; Anderson & Adolphs, 2014). Une variation de cet état émotionnel interne est déclenchée par des stimuli (extrinsèques ou intrinsèques à l'organisme) et codée par l'activité de circuits neuronaux particuliers qui donnent lieu, à des comportements observables accompagnés de réponses somatiques, physiologiques mais aussi psychologiques et cognitives (Anderson & Adolphs, 2014). Dans le cadre de l'agressivité, la détection d'un stimulus provoquant l'agressivité (input) modifie l'état interne de l'individu (route) qui, à son tour, affecte les processus d'évaluation et de décision qui conduisent à des résultats agressifs ou non agressifs (outcome). C'est le modèle général de l'agressivité (**Figure 31.A**) : lors de la détection d'un stimulus provoquant l'agressivité, par exemple l'intrusion d'un concurrent, l'excitation agressive – un état interne qui favorise l'agressivité – augmente jusqu'à atteindre un certain seuil, ce qui va déclencher l'exécution motrice du comportement agressif, par exemple l'attaque (Allen et al., 2018). Pour les humains, ces stimuli peuvent se présenter sous diverses modalités sensorielles, allant des actes physiques aux insultes verbales. Pour d'autres animaux, les stimuli provoquant l'agressivité sont souvent plus stéréotypés et transmis principalement par une

modalité sensorielle ; par exemple, des signaux olfactifs chez les rongeurs ou le chant d'un autre congénère chez les oiseaux chanteurs (Dulac & Torello, 2003; Hashikawa et al., 2016). L'état agressif peut, en outre, être influencé par de nombreux facteurs internes tels que l'état énergétique, le rythme circadien, le niveau de stress, l'état reproducteur, l'expérience du sujet (combats gagnés ou perdus) ou le contrôle cognitif (cadre culturel et légal, notamment). Dans toutes les espèces, les niveaux d'agressivité augmentent lorsque les animaux sont dans un état de carence énergétique, comme la faim (Rohles & Wilson, 1974; Hohmann et al., 2012; Fokidis et al., 2013). Au niveau de l'hypothalamus, le VMHvl et le noyau prémamillaire ventral sont riches en divers récepteurs détectant les peptides de signalisation énergétique (Berthoud, 2002; Donato & Elias, 2011). Le VMH est l'une des rares régions du cerveau qui contient des neurones sensibles au glucose, plus précisément les neurones ERα du VMHvl, ceux-là même dont l'activation ou l'inhibition peut initier ou stopper un comportement agressif[61], avec 60% de ces neurones inhibés par le glucose et 40% qui sont excités par le glucose (He et al., 2020). Tout au long de la journée, la propension à l'agressivité fluctue et est notamment majorée le soir et en début de nuit pour être minimale en début de journée, que ce soit chez les rongeurs ou chez l'homme comme souvent observé chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (Bitwise, 1994; Todd et al., 2018). Le contrôleur principal du rythme circadien au niveau du cerveau est le noyau suprachiasmatique, situé dans l'hypothalamus antérieur, et pour lequel on a découvert, chez la souris, que la variation diurne de l'agressivité est médiée par un circuit reliant ce noyau suprachiasmatique au VMHvl, les neurones du premier exprimant le polypeptide intestinal vasoactif et projetant vers la zone sous-paraventriculaire qui, à son tour, envoie des projections inhibitrices au VMHvl (Todd et al., 2018). Enfin, l'agressivité est très influencée par l'état reproducteur chez les mâles en période de reproduction, sous l'effet de la testostérone (Wingfield et al., 1990; Moore et al., 2020), ou chez les femelles ayant des petits (Hashikawa et al., 2016). Comment les stéroïdes sexuels modulent-ils le circuit de l'agressivité ? Il a été montré que gagner un combat s'accompagne d'une poussée de testostérone susceptible d'avoir un impact sur le circuit de l'agressivité et d'augmenter l'agressivité lors de futures rencontres (Moore et al., 2020). Cette modulation se produit probablement par l'activation de récepteurs à ces hormones au niveau de différentes structures connectées entre elles au sein du circuit de l'agressivité comme, par exemple, les récepteurs ERα et PR des neurones du VMHvl. Comme ces différents états (énergétique, circadien, reproducteur, etc…) varient sur différentes échelles de temps (par exemple, l'état énergétique varie au fil des heures tandis que l'état reproducteur

[61] Cf. **Partie III-D.** ***1.2 Physiopathologie de l'agressivité.***

varie au fil des jours ou des mois), il est probable que plusieurs mécanismes soient utilisés pour moduler l'agressivité : les états à variation lente induisent probablement des changements de longue durée alors que les états à variation rapide induisent des changements plus aigus mais transitoires dans le circuit (Lischinsky & Lin, 2020).

Une fois que le stimulus provoquant l'agression est détecté, il est transmis au circuit de circuit de l'agressivité ou « Core Aggression Circuit » (CAC) dont l'activité va déterminer l'état d'excitation agressive global et la probabilité d'attaque (Lischinsky & Lin, 2020) (**Figure 31.B**). Ce circuit de l'agressivité est composé de plusieurs noyaux interconnectés, dont le noyau amygdalien médial (MeA), les noyaux du lit de la stria terminalis (BNST), le VMHvl et le noyau prémamillaire ventral (PMv) (Lischinsky & Lin, 2020). Il chevauche partiellement le « réseau du comportement social » (Social Behavior Network) (Newman, 1999; Goodson, 2005). Le rôle du VMHvl a largement été décrit jusqu'à présent et il a été identifié comme une région clé (un « hub »), au sein du circuit de l'agressivité[62]. Le noyau amygdalien médial semble lui aussi avoir un rôle majeur dans la genèse d'un comportement agressif. Chez la souris, il est la principale aire de projection des informations olfactives (Dulac & Torello, 2003; Keshavarzi et al., 2015) et est fortement activé par les signaux olfactifs de congénères (Dulac & Torello, 2003; Lischinsky et al., 2017). Une population de neurones vGluT1+ dans l'amygdale postérieure projetant sur le VMHvl et modulant de manière bidirectionnelle les attaques territoriales a été identifiée (Zha et al., 2020). Des études récentes démontrent en outre son rôle direct dans la conduite de l'agressivité chez le rongeur : l'activation optogénétique des neurones GABAergiques dans la partie postéro-dorsale du noyau amygdalien médial est suffisante pour provoquer une attaque chez la souris mâle (Hong et al., 2014) et, inversement, l'inactivation de cette région supprime à la fois l'agression mâle et femelle (Hong et al., 2014; Unger et al., 2015; Padilla et al., 2016). Chez les primates, des études d'imagerie et de lésions ciblées indiquent que l'amygdale joue un rôle dans l'agressivité mais ces études ne tiennent généralement pas compte des sous-régions spécifiques de l'amygdale (Meunier et al., 1999; Coccaro et al., 2007). Le rôle des noyaux du lit de la stria terminalis dans l'agressivité a été identifié chez le rongeur mais pas encore chez le primate. Ces noyaux reçoivent également des projections olfactives (Dulac & Torello, 2003) et ont des connexions denses et bidirectionnelles avec le noyau amygdalien médial (Dong et al., 2001). L'activation optogénétique des terminaisons axonales des neurones du noyau amygdalien médial dans le BNST augmente la

[62] Cf. **Partie III-D.** ***1.2 Physiopathologie de l'agressivité.***

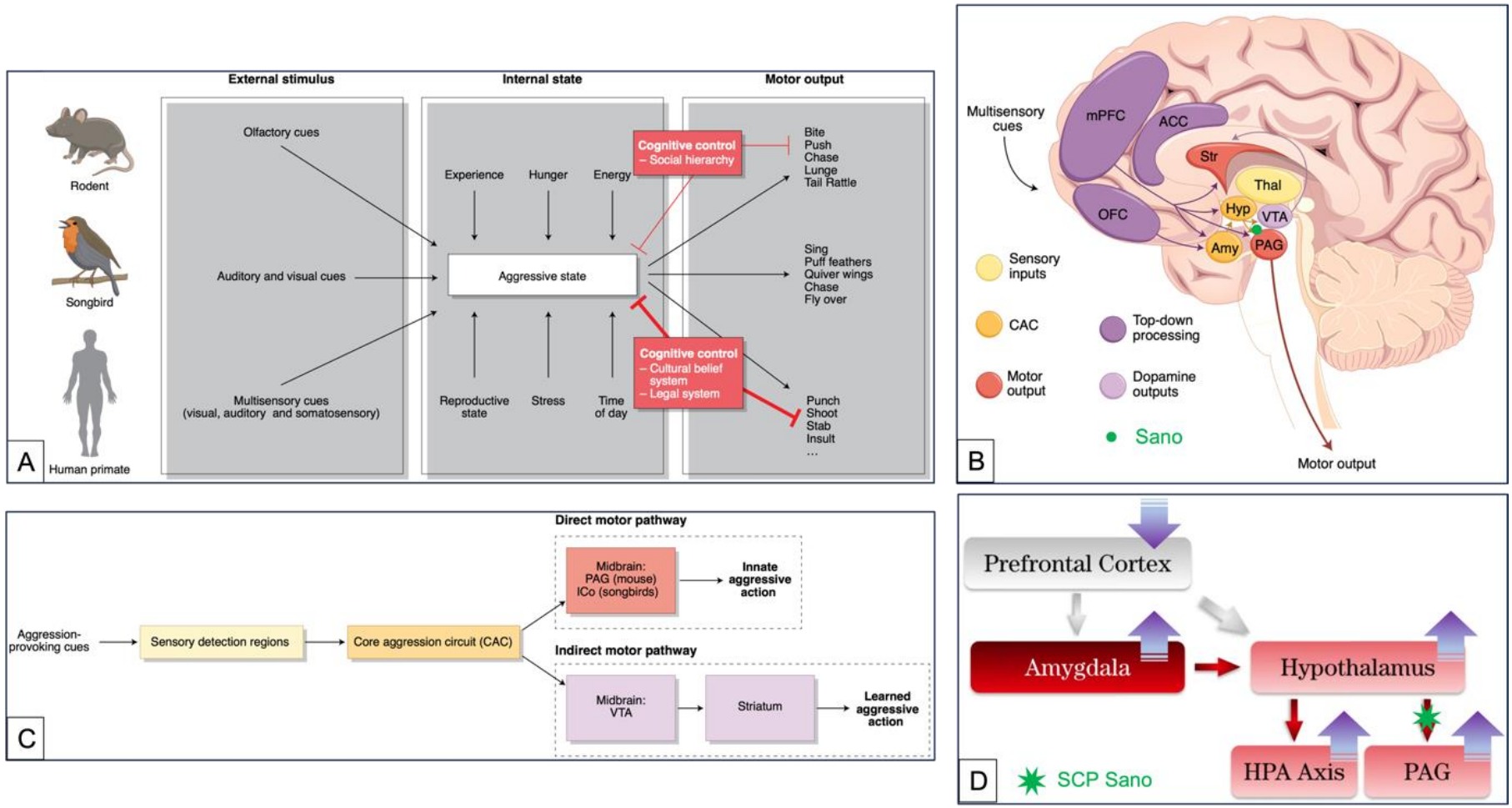
durée globale de l'attaque chez la souris (Padilla et al., 2016) tandis que l'inhibition ou l'ablation des neurones exprimant l'aromatase dans le BNST supprime l'agressivité inter-mâles mais n'affecte pas l'agression maternelle (Bayless et al., 2019). Enfin, l'enregistrement des neurones exprimant l'aromatase du BNST a montré une activation transitoire de ces cellules lors de l'introduction d'un mâle intrus mais pas lors des attaques ultérieures, ce qui suggère que le BNST pourrait être important pour l'excitation agressive mais pas pour l'attaque en elle-même (Bayless et al., 2019). Dernière structure clé du circuit de l'agressivité, le noyau prémamillaire ventral fournit de fortes projections excitatrices au VMHvl et est activé après des rencontres agressives chez la souris (Lin et al., 2011; Motta et al., 2013; Soden et al., 2016). La lésion du noyau prémamillaire ventral chez les rats femelles abolit l'activation du VMHvl, indiquant que l'activation de ce dernier dépend des projections du noyau prémamillaire ventral (Motta et al., 2013). De plus, l'activation optogénétique a révélé un rôle causal des neurones du noyau prémamillaire ventral exprimant le transporteur de dopamine (DAT) dans l'agression inter-mâles : ces neurones restent quiescents et hyperpolarisés chez les souris non agressives et deviennent actifs et dépolarisés chez les souris agressives (Stagkourakis et al., 2018). Cette découverte suggère que l'agressivité d'un animal peut être codée par les propriétés biophysiques des cellules dans le circuit de l'agressivité. Chez les oiseaux, les cellules du noyau prémamillaire ventral sont photosensibles et sensibles aux rythmes saisonniers endocriniens et métaboliques induits par la durée du jour qui varie au cours de l'année (Kang et al., 2007). Comme le niveau d'agressivité des reproducteurs saisonniers augmente au début de la saison de reproduction, ce noyau prémamillaire ventral pourrait jouer un rôle dans l'ajustement de l'agressivité d'un animal en fonction des saisons (Lischinsky & Lin, 2020).

Selon les espèces, l'exécution motrice de l'attaque peut être composée d'actions innées et stéréotypées telles que mordre, ou d'actions élaborées apprises telles que chanter (Lischinsky & Lin, 2020). Un site clé pour l'expression des actions agressives innées est la PAG, située dans le mésencéphale (Lischinsky & Lin, 2020) (**Figure 31.B**). Dans toutes les espèces, la PAG, et en particulier ses neurones vGluT2, reçoit des apports massifs de l'hypothalamus, en particulier des neurones vGluT2 du VMHvl (Yang et al., 2013; Lo et al., 2019; Falkner et al., 2020), et projette sur les neurones du contrôle moteur de la moelle épinière (Cameron et al., 1995). Une étude récente chez la souris a montré que les cellules de la PAG projettent sur les muscles de la mâchoire utilisés pour mordre et que leur activité augmente immédiatement avant de mordre, au cours d'une attaque (Falkner et al., 2020). Lorsque la PAG est inhibée pharmacologiquement chez les souris mâles, les souris continuent de montrer un intérêt marqué

pour l'opposant mais ne parviennent pas à mordre l'adversaire. En plus de mordre, diverses vocalisations innées menaçantes peuvent être provoquées par la PAG chez les rongeurs et les primates (Jürgens & Ploog, 1970; Tschida et al., 2019), indiquant un rôle conservé de la PAG dans la conduite d'actions agressives innées (Lischinsky & Lin, 2020).

Bien que les attaques chez les souris soient innées, ces dernières peuvent apprendre à effectuer des actions motrices arbitraires (par exemple : appuyer sur un levier) qui conduisent à l'opportunité d'attaquer (Golden et al., 2019b) et on remarque qu'en plus, elles développent une préférence pour les opportunités associées à la victoire (Golden et al., 2019b). Ce comportement appris de recherche d'agression est la clé pour distinguer l'agressivité réactive, ou impulsive, de l'agressivité proactive (Lischinsky & Lin, 2020). Là encore, le VMHvl est un locus important pour l'agressivité proactive puisque son inactivation réduit le nombre d'actions motrices conduisant à une opportunité d'attaquer (Falkner et al., 2016). Mais c'est la signalisation de la dopamine dans le striatum qui s'avère être un acteur essentiel de l'agressivité proactive. Chez des souris entraînées, le blocage des récepteurs dopaminergiques D1 ou D2 dans le noyau accumbens réduit le comportement moteur (comme l'appui sur un levier) menant à l'attaque (Couppis & Kennedy, 2008; Golden et al., 2019a). Le circuit de l'agressivité se connecte-t-il au striatum d'une manière ou d'une autre ? Des études de traçage axonal ont révélé que le VMHvl projette sur la VTA, la principale afférence dopaminergique du NAc, à la fois directement et indirectement via le noyau préoptique médian, dans l'hypothalamus antérieur (Fang et al., 2018; Lo et al., 2019). Les neurones dopaminergiques de la VTA sont essentiels à l'apprentissage basé sur la récompense (Glimcher, 2011) et des études récentes suggèrent qu'ils le sont également dans l'apprentissage médié par la victoire (Van Erp & Miczek, 2000; Aleyasin et al., 2018; Yamaguchi & Lin, 2018). En plus de soutenir l'apprentissage, la victoire renforce également l'agressivité elle-même, un phénomène appelé « l'effet gagnant » (winner effect) (Becker & Marler, 2015). Chez les oiseaux chanteurs, les neurones dopaminergiques semblent là aussi être le lien clé entre le circuit de l'agressivité et les régions du cerveau médiant l'action agressive apprise, dans ce cas, le chant (Lewis et al., 1981; Berk & Butler, 1981; Appeltants et al., 2000, 2002; Maney & Ball, 2003; Riters & Alger, 2004; Wild, 2017). Sur la base des données obtenues à la fois des rongeurs et des oiseaux chanteurs, l'organisation d'un circuit de l'agressivité en deux voies parallèles transformant l'excitation agressive en action agressive a été proposée (Lischinsky & Lin, 2020) (**Figure 31.C**). Dans la voie directe, le circuit de l'agressivité, et principalement le VMHvl, projette au niveau des régions motrices du mésencéphale pour provoquer des actions agressives innées (Dong & Swanson, 2004; Pardo-

Bellver et al., 2012; Soden et al., 2016; Lo et al., 2019). Dans la voie indirecte, le circuit de l'agressivité dynamise le circuit moteur striatal et favorise les actions agressives apprises en activant les systèmes neuromodulateurs du mésencéphale (en particulier celui de la dopamine mais probablement pas uniquement) (Lischinsky & Lin, 2020).



<u>Figure 31</u> : Circuits neuronaux de l'agressivité

A. *Modèle général de l'agressivité. Dans toutes les espèces, la détection d'indices pouvant provoquer l'agression vient modifier l'état interne qui est lui-même modulé par d'autres états internes et par le contrôle cognitif (par exemple, les expériences antérieures, le statut social d'un adversaire ou la conséquence juridique d'une agression). Une excitation agressive accrue favorise l'exécution motrice d'actions agressives. Bien que le processus général soit similaire, les espèces diffèrent par le déclencheur sensoriel,*

l'expression motrice et l'étendue du contrôle cognitif sur la sortie comportementale, c'est-à-dire l'acte agressif. La force du contrôle cognitif est indiquée par la largeur des lignes rouges.

B. *Circuit de l'agressivité (Core Aggression Circuit ou CAC) chez l'homme. Les entrées multisensorielles de l'environnement sont traitées par le thalamus puis atteindre le CAC et favoriser des actions agressives via son influence sur le circuit des ganglions de la base. Les projections du cortex préfrontal vers plusieurs régions du CAC jouent un rôle important dans le contrôle de l'activité du CAC et des actions agressives. Les flèches indiquent les connexions établies.*

C. *Organisation du circuit de l'agressivité en deux voies parallèles pour générer des actions agressives chez les vertébrés. Dans les deux voies, les signaux provoquant une agression sont traités par les régions de détection sensorielle (jaune) et transmis au circuit de l'agressivité (orange). Ensuite, par la voie directe, le circuit de l'agressivité envoie les informations au mésencéphale (rouge) pour générer des actions agressives innées ; par la voie indirecte, le circuit de l'agressivité active les cellules dopaminergiques de la VTA qui, à leur tour, facilitent l'activation du striatum (violet) pour favoriser les actions agressives apprises. La position anatomique du triangle de Sano est représentée au sein du circuit de l'agressivité.*

D. *L'agressivité impulsive est consécutive à un échec de la régulation des émotions due à une perte du contrôle inhibiteur cortical préfrontal sur le circuit de l'agressivité. Le PFC exerce un contrôle inhibiteur sur l'amygdale ; s'il est lésé ou déficient, l'amygdale est alors libérée de son contrôle inhibiteur entraînant une réponse amygdalienne inappropriée et une réponse impulsive au stimulus (les flèches bleues symbolisent les différentes cascades de réaction). Le comportement moteur agressif est médié par la PAG et les manifestations végétatives associées (sympathiques), par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Lors de la SCP du triangle de Sano dans l'agressivité pathologique, une des mécanismes d'action possibles est l'interruption des projections entre le VMHvl, dans l'hypothalamus, et la PAG, bloquant ainsi la sortie motrice du comportement agressif.*

A. et C. : d'après (Lischinsky & Lin, 2020) ; B. : modifié d'après (Lischinsky & Lin, 2020) ; D. : modifié d'après (Gouveia et al., 2019).

ACC : cortex cingulaire antérieur ; Amy : amygdale ; HPA axis : axe hypothalamo-hypophysaire ; Hyp : hypothalamus ; mPFC : cortex préfrontal médial ; OFC : cortex orbitofrontal ; PAG : substance grise périaqueducale ; PFC : cortex préfrontal ; Str : striatum ; Thal : thalamus ; VTA : aire tegmentale ventrale.

Enfin, le circuit de l'agressivité est bien entendu soumis à un contrôle cortical. L'agression peut être coûteuse et risquée et son expression doit donc être étroitement contrôlée. Les premières expériences chez le chien[63] avaient déjà montré la nécessité de lever le contrôle cortical sur les structures profondes par décortication pour libérer des accès de rage spontanés (Goltz, 1892). Chez les primates, et en particulier chez l'homme, c'est le cortex préfrontal médial (mPFC) – en particulier l'aire 25 (équivalente à la zone infralimbique chez les rongeurs) – qui exerce ce contrôle « top-down » sur le circuit sous-cortical de l'agressivité et fournit des projections denses sur l'hypothalamus médial, en particulier le VMHvl, et des projections plus modérées au noyau amygdalien médial (Ongür et al., 1998; Freedman et al., 2000) (**Figure 31.B**). Une première évidence est apportée par les cas de lésions cérébrales frontales rapportées chez des patients qui présentaient des niveaux accrus d'agressivité, le cas le plus célèbre étant celui de Phineas Gage qui, après avoir été blessé au lobe frontal par une barre de fer, est passé radicalement de « contremaître le plus efficace et capable » à « capricieux, hostile et irresponsable » (Damasio et al., 1994; Anderson et al., 1999). Les patients souffrant de troubles psychiatriques avec épisodes violents ont une hypotrophie du PFC ou présentent une hypoactivité de ce même PFC suite à la présentation de stimuli émotionnellement saillants tels que des visages en colère (Best et al., 2002; Soloff et al., 2003). En revanche, l'augmentation de l'activité du mPFC peut supprimer l'agressivité : une étude a montré que la stimulation bilatérale transcrânienne à courant continu du PFC diminuait l'agressivité autodéclarée chez des délinquants violents emprisonnés (Molero-Chamizo et al., 2019). Des études d'imagerie chez l'homme ont démontré une corrélation positive entre l'activité du PFC et le contrôle émotionnel auto-imposé ; par exemple, lorsque les participants à une étude ont reçu pour instruction de réévaluer les images susceptibles de causer des émotions très négatives, l'activation du PFC était corrélée à la diminution de l'affect négatif (Pietrini et al., 2000; Ochsner et al., 2002). On suppose que ces mécanismes de suppression d'une émotion négative se font via des projections inhibitrices du PFC (et en particulier de l'OFC) sur l'amygdale, une des portes d'entrée dans le circuit de l'agressivité (Davidson et al., 2000a et 2000b) mais également sur l'hypothalamus médial, en particulier le VMHvl. Le PFC exerce un contrôle inhibiteur sur l'amygdale ; s'il est lésé ou déficient, l'amygdale est alors libérée de son contrôle inhibiteur entraînant une extinction beaucoup plus lente des réponses aversives à une stimulus causant une émotion négative (peur, colère…) et pouvant causer une réponse comportementale impulsive au stimulus (Morgan et al., 1993; Gewirtz et al., 1997; Schaefer et al., 2002; Banks et al., 2007;

[63] Cf. **Partie III-D.** ***1.2 Physiopathologie de l'agressivité.***

Takahashi et al., 2014; Gouveia et al., 2019; Sukhodolsky et al., 2022) (**Figure 31.D**). L'inhibition optogénétique du mPFC est suffisante pour augmenter l'agressivité chez la souris, tandis que l'activation optogénétique du mPFC réduit l'agressivité inter-mâles (Takahashi et al., 2014; Biro et al., 2018). Enfin, le mPFC est un site clé de l'effet inhibiteur de la sérotonine sur l'agressivité. De premiers travaux avaient montré des taux de sérotonine – ou de ses métabolites – faibles dans le LCR de patients violents (Brown et al., 1979; Linnoila et al., 1983; Virkkunen, 1987, 1989, 1994; Linnoila et al., 1989; Roy et al., 1988; Coccaro, 1989; Kruesi, 1992) mais ces résultats étaient très discutables (Duke et al., 2013). Des études plus récentes ont confirmé une action de la sérotonine au niveau préfrontal. Des patients agressifs atteints de troubles de la personnalité borderline ont montré une réponse diminuée à la stimulation sérotoninergique dans les zones du cortex préfrontal associées à la régulation du comportement impulsif (Soloff et al., 2000). Chez le rongeur, les niveaux de sérotonine dans le mPFC diminuent après une attaque et des victoires répétées (Van Erp & Miczek, 2000; Caramaschi et al., 2008) et antagoniser les récepteurs sérotoninergiques 5HT1A ou 5HT1B dans le mPFC supprime l'agressivité des mâles et des femelles (Veiga et al., 2007; Centenaro et al., 2008). Chez la souris, l'inactivation spécifique des sous-types Drd1a/Pet1 et Drd2/Pet1 des neurones à sérotonine (5-HT) augmente l'agressivité inter-mâles et les neurones Drd2 présentent des réponses inhibitrices dépendantes du récepteur D2 à la dopamine, suggérant une interaction directe et spécifique entre ces deux systèmes monoaminergiques dans le contrôle de l'agressivité (Niederkofler et al., 2016). Une autre voie potentielle par laquelle le mPFC pourrait contrôler l'agressivité est la PAG : chez les rongeurs et les primates, il existe une connexion modérée et topographiquement organisée entre ces deux structures (Hardy & Leichnetz, 1981; An et al., 1998), ce qui suggère que l'activation de mPFC peut réduire la poussée excitatrice sur la PAG, diminuant l'activité de celle-ci et bloquant finalement l'attaque. En 2011, un modèle prédictif action-résultat a été proposé, dans lequel la fonction clé du mPFC est d'apprendre à anticiper les différents résultats possibles d'une action et à les représenter avec les probabilités correspondantes (Alexander & Brown, 2011). Si le résultat ne correspond pas à la prédiction initiale, le mPFC met à jour la probabilité des résultats pour les actions futures. Bien que la manière dont ces résultats anticipés de l'agression soient encodés dans le mPFC reste inconnue, des études récentes chez la souris révèlent que les neurones mPFC peuvent porter des informations concordantes avec ce modèle comme, par exemple, le statut social d'un adversaire conspécifique (Kingsbury et al., 2019).

2. Sano et l'hypothalamotomie postérieure

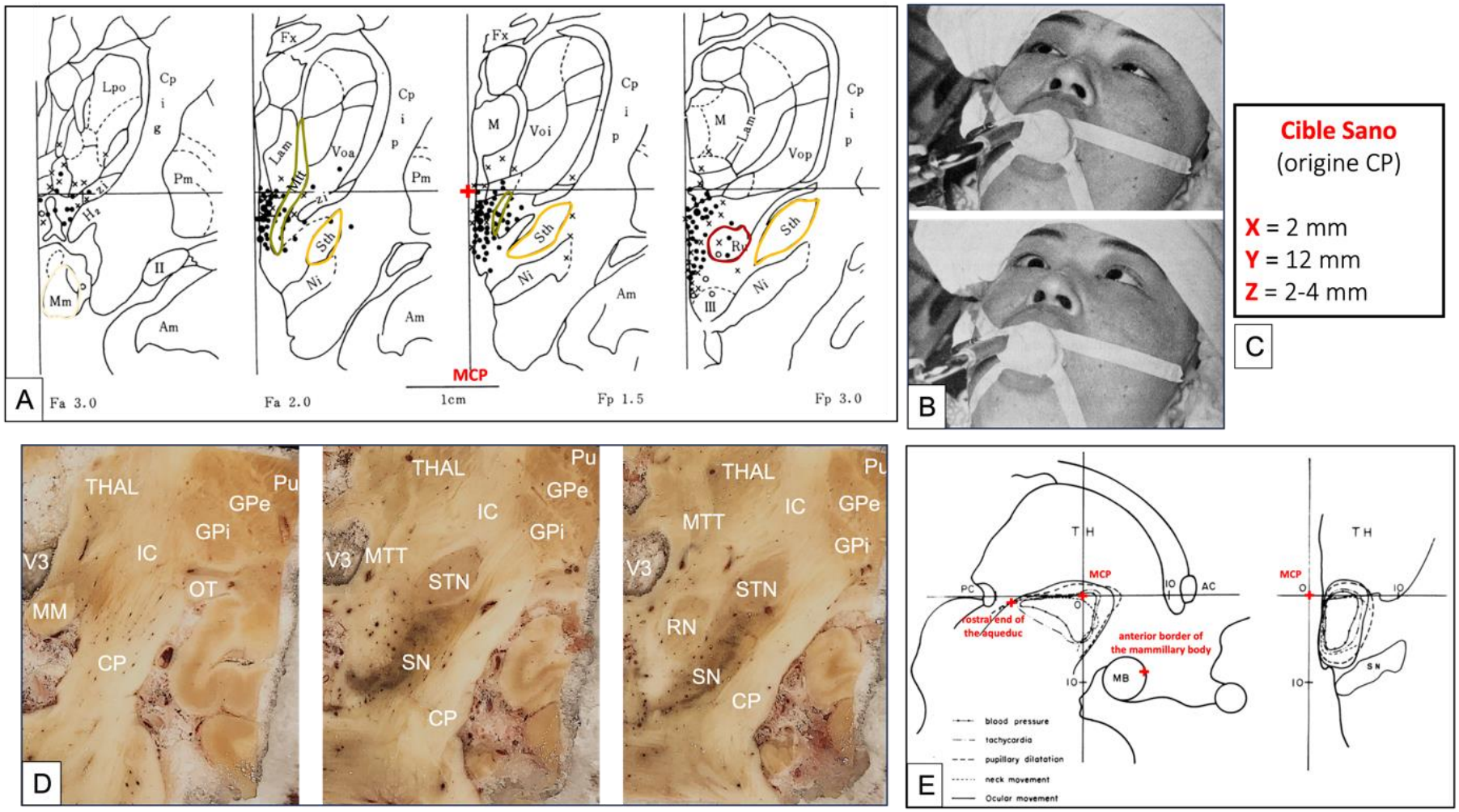
En se basant sur les premiers travaux expérimentaux[64] réalisés chez le chien (Goltz, 1892; Bard, 1928, 1939; Bard & Mountcastle, 1948) et le chat (Beattie, 1932; Wheatley, 1944; Hess, 1947, 1949; Ingram et al., 1951; Ingram, 1952; Wasman & Flynn, 1962; Egger & Flynn, 1963; Flynn, 1967) ainsi que sur l'observation clinique de la symptomatologie de 297 tumeurs cérébrales localisées dans le système limbique ou le diencéphale, le Neurochirurgien japonais Keiji Sano a observé une irritabilité accrue et des crise de rage lorsque la tumeur était située dans l'hypothalamus antérieur et, a contrario, une apathie associée à une hyporéactivité globale lorsqu'elle était localisée dans l'hypothalamus postérieur (Sano, 1962). Il a alors posé l'hypothèse qu'une lésion stéréotaxique bilatérale de l'hypothalamus postéro-médial – plus précisément, de la partie postérieure de la zone b[65] (Grunthal, 1929; Kurotsu, 1949, 1954; Ban et al., 1949; Ban, 1966), là où les manifestations végétatives sympathiques caractéristiques des accès d'agressivité / violence (augmentation de la FC et de la TA, augmentation de la FR, flush au niveau du visage, dilatation pupillaire etc..) étaient provoqués par la stimulation électrique peropératoire – pourrait rééquilibrer la balance dans le circuit du contrôle des émotions et normaliser le comportement agressif et violent (Sano, 1962) (**Figure 32.A**, **B** et **D**). Il a appelé cette procédure "hypothalamotomie postéromédiale" et l'a réalisée avec succès sur 51 patients schizophrènes ou atteints de TSA et présentant une agressivité impulsive pathologique résistante aux moyens thérapeutiques de l'époque (Sano et al., 1970).

La méthode consistait, sous anesthésie générale allégée pendant la phase de test, à insérer une électrode bipolaire de 0.8*0.5 mm dans l'hypothalamus postérieur, sous contrôle par pneumencéphalographie, et à réaliser des stimulations itératives de 10-20 V, 100 Hz, 1000 µs pendant 5-10 secondes à la recherche de signes végétatifs sympathiques (Sano et al., 1970) (**Figure 32.A**, **B** et **D**). Sano a réalisé une cartographie très précise et détaillée de cet « hypothalamus postérieur » que nous appelons maintenant « le triangle de Sano » (**Figure 32.A**), malgré les moyens limités dont il disposait pour pratiquer une chirurgie stéréotaxique. Les signes recherchés étaient : l'élévation de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et/ou de la fréquence respiratoire, une dilatation pupillaire (mydriase), des mouvements oculaires (convergence, plus importante du côté ipsilatéral à la stimulation) et une latéroflexion ipsilatérale du cou par contraction du muscle sterno-cléido-mastoïdien et des muscles

[64] Cf. **Partie III-D.** ***1.2 Physiopathologie de l'agressivité.***
[65] Cf. **Partie III-D.** ***1.2 Physiopathologie de l'agressivité.***

postérieurs du cou comme le trapèze (Sano et al., 1970) (**Figure 32.B**). A l'endroit de la décharge sympathique maximale, une destruction chirurgicale de la zone était réalisée par radiofréquence (2-3 W, 1 MHz, pendant 3-4 minutes) résultant en une lésion de 3 à 4 mm de diamètre (Sano et al., 1970). La procédure était répétée sur le côté controlatéral, généralement après un intervalle de 7 à 10 jours (Sano et al., 1970). Les coordonnées indirectes moyennes obtenues sur l'ensemble des patients étaient : X = $\pm$ 2 mm de latéralité par rapport au bord du troisième ventricule, Y = 1 mm en avant à 2 mm en arrière du milieu de CA-CP (ce qui correspond à Y= 12 en avant de CP, si l'on prend CP comme origine[66]) et Z = 2 à 4 mm sous CA-CP (Sano et al., 1970) (**Figure 32.C**). L'ensemble de ces réponses végétatives et motrices causées par la stimulation peropératoire a été colligée et Sano a constaté que toutes pouvaient être incluses dans une région délimitée en avant par le corps mamillaire, en arrière par l'extrémité de l'aqueduc du mésencéphale et, en haut, par le milieu de CA-CP (MCP). Il a nommé cette région fonctionnelle « le triangle ergotropique » le terme « ergotropique » étant utilisé à l'époque pour désigner la zone b de l'hypothalamus où des manifestations végétatives sympathiques étaient observées (Sano, 1962; Sano et al., 1970) (**Figure 32.E**).

[66] Cf. légende du **Tableau 2**.



<u>Figure 32</u> : Le triangle de Sano pour le traitement chirurgical de l'agressivité impulsive pathologique

A. *Cartographie peropératoire des manifestations végétatives (ici représentée : la dilatation pupillaire (●) vs constriction (○) vs absence de changement (X)) observées lors de la stimulation peropératoire du triangle de Sano et représentées sur l'atlas de Schaltenbrand-Bailey. Les points sur les coupes coronales à 2,5 mm ou plus en avant du milieu*

de la ligne intercommissurale (MCP) ont été cartographiés sur F.a. 3. ; ceux situés entre 0,1 et 2,4 mm en avant de MCP, sur F.a. 2.0 ; ceux situés de 0 à 2,4 mm en arrière de MCP, sur F.p. 1.5 et enfin, ceux situés à 2,5 mm ou plus en arrière de MCP ont été cartographiés sur F.p. 3.0.

B. *Effets sympathiques de la stimulation du triangle de Sano en peropératoire : en haut, avant stimulation ; en bas, après stimulation. On observe une dilatation pupillaire maximale (mydriase), une convergence des yeux et un flush cutané (rougeur) au niveau des joues bien qu'il soit difficile à apprécier sur les photographies d'époque en noir et blanc.*

C. *Coordonnées indirectes théoriques de la cible du triangle de Sano : X est 2 mm latéral par rapport au bord du V3, Y est 12 mm en avant de CP et Z est 2-4 mm sous CA-CP.*

D. *Coupes coronales correspondant aux niveaux représentés par Sano en* **A.**.

E. *Réponses végétatives et motrices suite à la stimulation peropératoire du triangle de Sano (coupe sagittale à gauche et coronale, à droite). Ces différentes manifestations sont localisées au sein d'une triangle (que Sano nommera « triangle ergotropique ») délimité en avant par le corps mamillaire, en arrière par l'extrémité de l'aqueduc du mésencéphale et, en haut, par le milieu de CA-CP (MCP).*

A. et E. : modifié d'après (Sano et al., 1970) ; B. : d'après (Sano, 1962) ; D. : spécimen humain H2 utilisé dans notre étude[67].

II : tractus optique ; III : nerf oculomoteur ; AC : commissure antérieure ; Am : amygdale ; CP : pédoncule cérébral ; IC : capsule interne ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; MB, Mm ou MM : corps mamillaire ; MCP : point mi-commissural (milieu de AC-PC) ; Mtt ou MTT : faisceau mamillo-thalamique ; Ni : substance noire ; OT : tractus optique ; PC : commissure postérieure ; Pu : putamen ; RN ou Ru : noyau rouge ; SN : substance noire ; Sth ou STN : noyau subthalamique ; TH ou THAL : thalamus ; V3 : troisième ventricule.

[67] Cf. **Études I**, **II** et **III.**

Sano a rapporté un effet majeur de cette chirurgie lésionnelle pour contrôler l'agressivité avec 95% des patients améliorés : « le patient devenait nettement calme, passif et docile, montrant une diminution de la spontanéité. Ces changements duraient longtemps, même si la spontanéité revenait en 1 mois. Parfois, une somnolence a été notée dans les 7 à 10 premiers jours après l'opération. L'intelligence n'a pas été altérée par cette opération, du moins par des tests d'intelligence (simples tests de quotient intellectuel ou QI) réalisés plus de 2 mois après l'opération. Au contraire, une amélioration du QI a même été notée dans la moitié des cas ; cela peut être dû au fait que les patients sont devenus coopératifs après l'hypothalamotomie » (Sano et al., 1970). 2 patients ont nécessité une réintervention en raison d'une recrudescence des symptômes (échec d'une première chirurgie) et 2 patients n'ont pas été améliorés (Sano et al., 1970). Sur les 42 patients qui ont pu être suivis sur une longue période postopératoire (2 à 8 ans), Sano confirmait un contrôle de l'agressivité satisfaisant à long terme avec 12 excellents résultats et 28 bons résultats (Sano et al., 1970). Dans les années 1970 et 1980, d'autres groupes ont répété cette procédure (Matera et al., 1972; Schvarcz et al., 1972; Balasubramaniam & Kanaka, 1975; Šramka & Nádvorník, 1975). Malgré les progrès permis par les neuroleptiques dans le traitement de ces patients, cette cible chirurgicale a continué d'être utilisée jusqu'à présent, mais au profit de la SCP.

3. Stimulation cérébrale profonde du triangle de Sano dans l'agressivité impulsive pathologique

3.1. Résultats

La SCP du triangle de Sano a d'abord été proposée pour le traitement de l'algie vasculaire de la face résistante. En 2001, Leone, Franzini et leurs collègues ont décrit pour la première fois des résultats remarquables dans le traitement de l'algie vasculaire chronique résistante aux médicaments (Leone et al., 2001; Franzini et al., 2010), suite à l'observation de l'activation en TEP de cette région lors des crises douloureuses (May et al., 1998).

Puis, la SCP du triangle de Sano a été proposée pour le traitement chirurgical des comportements impulsifs pathologiques réfractaires à tout traitement : 7 patients ont été opérés et ont connu une réduction des crises d'agressivité avec une période de suivi postopératoire allant de 3 à 11 ans (Franzini et al., 2005, 2010, 2013). Les paramètres de stimulation étaient les suivants : fréquence = 185 Hz, amplitude du courant = 1–3 V et largeur d'impulsion = 60-

90 µs, avec une configuration monopolaire (Franzini et al., 2013). Les résultats étaient prometteurs, avec notamment une amélioration moyenne de 65% sur l'échelle d'agression manifeste (« Overt Aggression Scale » ou OAS), amélioration qui est restée stable tout au long du suivi (Franzini et al., 2013; Messina et al., 2016; Rizzi et al., 2017). Les auteurs notaient également une amélioration du sommeil et une baisse de la tension artérielle (Franzini et al., 2013). Par ailleurs, ils observaient que les meilleurs résultats étaient obtenus chez les patients présentant un retard mental (Rizzi et al., 2017).

Ces dernières années, d'autres groupes ont reproduit ces résultats (Kuhn et al., 2008; Hernando et al., 2008; Torres et al., 2013, 2020; Benedetti-Isaac et al., 2015; Micieli et al., 2017; Gouveia et al., 2021; Contreras Lopez et al., 2021; López Ríos et al., 2022) (**Figure 33.A**). Récemment, une étude rétrospective a regroupé les données de 33 patients opérés par SCP du triangle de Sano à visée anti-agressive (Gouveia et al., 2023). Cette série collige les données de cinq centres dont les travaux avaient déjà été publiés individuellement (Torres et al., 2013, 2020; Benedetti-Isaac et al., 2015; Micieli et al., 2017; Gouveia et al., 2021; Contreras Lopez et al., 2021; López Ríos et al., 2022). A l'inclusion, les pathologies les plus fréquentes étaient l'épilepsie (50% des enfants et 62% des adultes) et le TSA (34% des enfants et 24% des adultes) avec une déficience intellectuelle chez tous les patients et considérée comme sévère dans 82% des cas (75% des enfants et 85% des adultes) (Gouveia et al., 2023). Les patients présentant une amélioration supérieure à 30% au score de sévérité choisi pour évaluer l'agressivité (différent en fonction des centres) étaient considérés comme répondeurs (Gouveia et al., 2023). 91% des patients (30 sur 33) ont été considérés comme répondeurs et le pourcentage moyen d'amélioration était de 75,25 ± 29,59% (Gouveia et al., 2023) (**Figure 33.B**). Les patients plus jeunes présentaient un bénéfice plus important, la population pédiatrique (patients ≤ 17 ans) présentant une plus grande amélioration des symptômes par rapport à la population adulte (93% contre 66%) (Gouveia et al., 2023) **Figure 33.C**). Enfin, un site de stimulation optimal (ou « sweet spot ») au sein du triangle de Sano pour l'amélioration de l'agressivité a été identifié par l'étude des localisations des VAT en fonction du pourcentage d'amélioration clinique des patients : la zone associée à la meilleure amélioration postopératoire (>90%) était située dans la région la plus postérieure, inférieure et latérale du triangle de Sano (Gouveia et al., 2023) (**Figure 34**). Le centroïde de cette zone très efficace se trouve dans l'espace MNI152[68] aux coordonnées X = 7.5 mm, Y = -15 mm, Z = −6.5 mm et

[68] https://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152NLin2009

dans l'espace de Talairach-Tournoux[69], aux coordonnées X = 6,5 mm, Y = -16 mm, Z = -1,5 mm. Cette position postérieure concorde avec les observations de Sano qui localisait la plus forte activité sympathique – et donc, la lésion qu'il allait faire – dans cette région (Sano et al., 1970; Gouveia et al., 2023) (**Figure 32.A**).

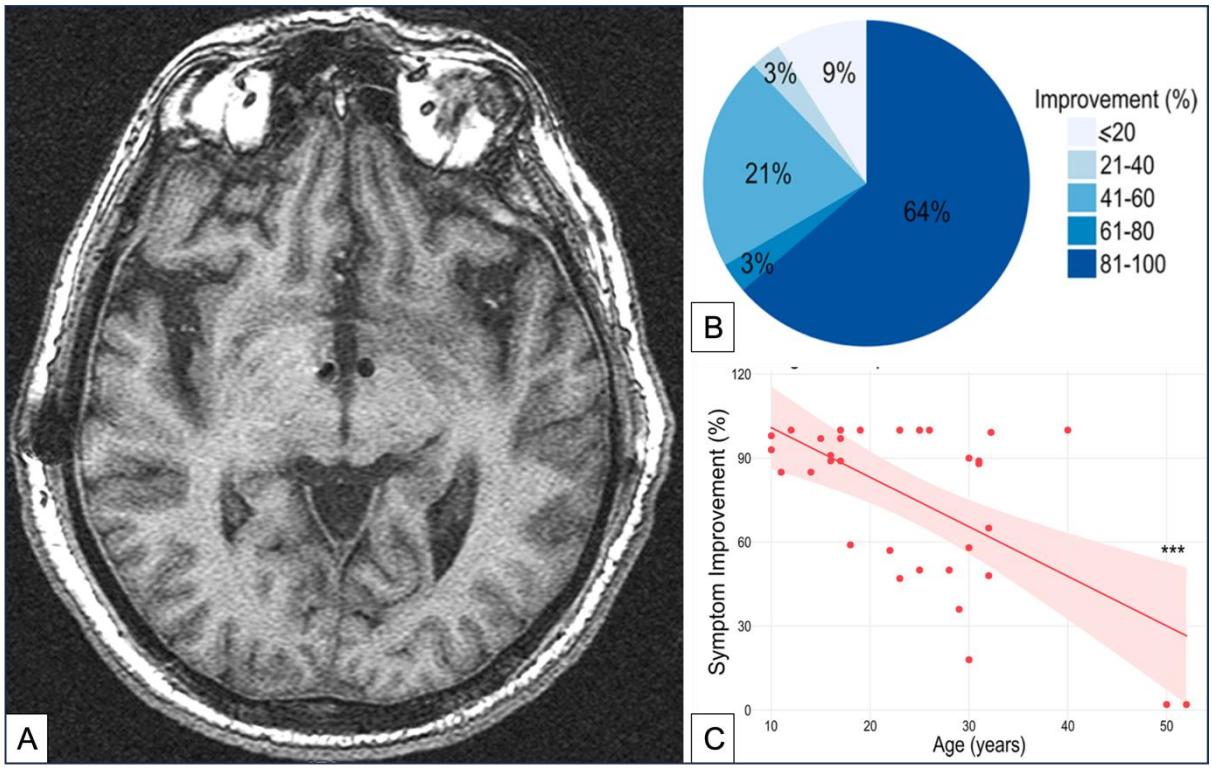


Figure 33 : La SCP du triangle de Sano dans l'agressivité impulsive pathologique

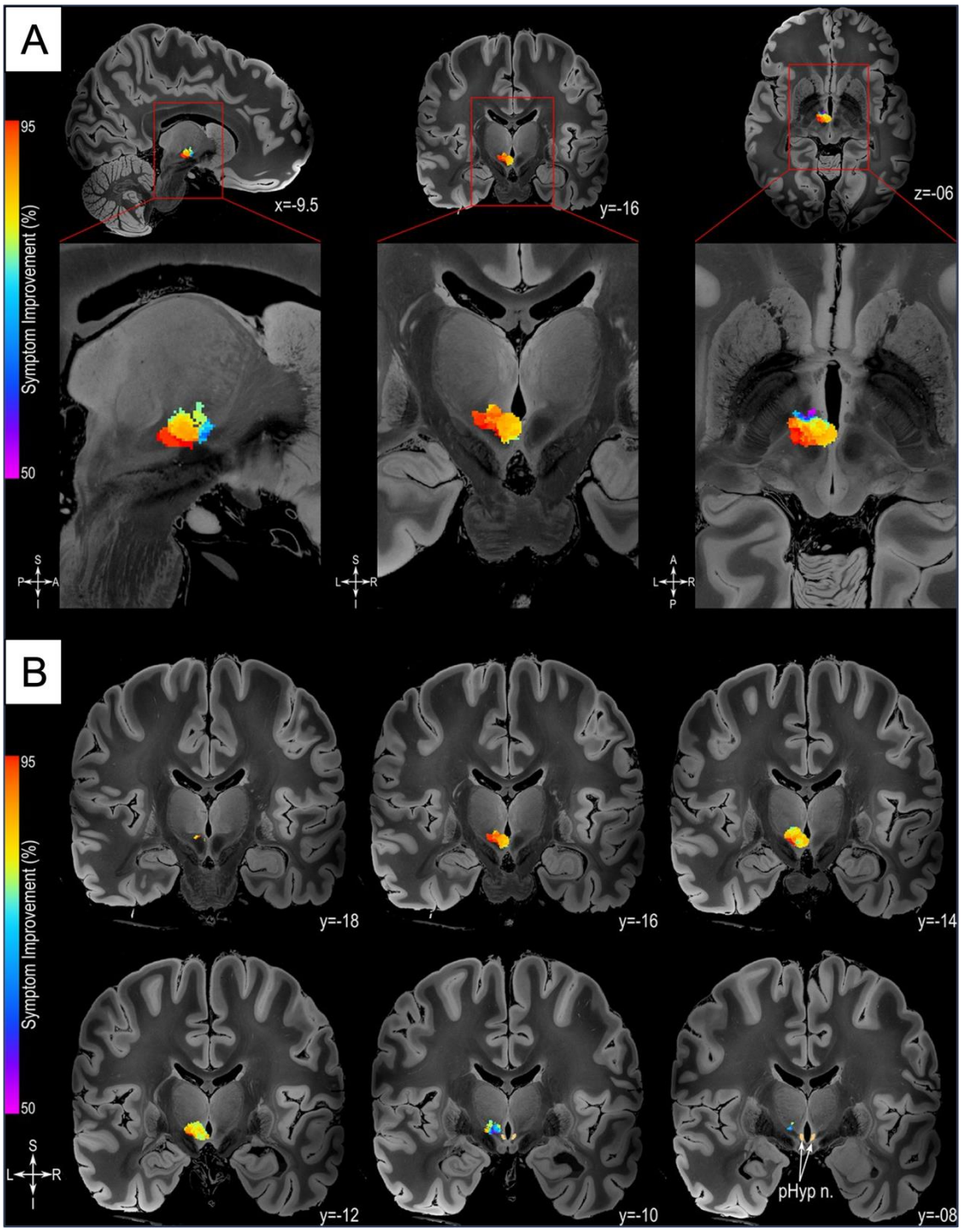
A. *Coupe axiale d'une IRM pondérée en T1 montrant l'extrémité distale de l'électrode de SCP implantée au niveau du triangle de Sano.*

B. *Répartition d'une série de 33 patients opérés selon le pourcentage d'amélioration postopératoire : ≤ 20% : 3 sur 33 ; 21–40% : 1 sur 33 ; 41–60% : 7 sur 33 ; 61–80% : 1 sur 33 ; 81– 100% : 21 sur 33. On remarque que la majorité des individus ont présenté une amélioration de plus de 30 % après le traitement (critère pour être considéré comme répondeur) et qu'une grande proportion de patients ont présenté une amélioration supérieure à 80 %.*

C. *Un âge jeune au moment de la chirurgie était significativement corrélé avec l'amélioration postopératoire (*** p<0,001).*

A. : d'après (Torres et al., 2013) ; B. et C ; : d'après (Gouveia et al., 2023).

[69] http://www.talairach.org/



<u>Figure 34</u> : Sweet spot idéal pour l'agressivité impulsive pathologique au sein du triangle de Sano

A. *La zone de stimulation associée à une plus grande amélioration symptomatique (rouge) est située dans la région la plus postérieure, inférieure et latérale du triangle de Sano (de gauche à droite : vues sagittale, coronale et axiale).*

B. *L'étendue des VAT responsables de l'obtention d'au moins 50 % d'amélioration est indiquée dans les tranches d'IRM coronales successives (de gauche à droite et de haut en bas : postérieur à antérieur).*

Les données ont été obtenues à partir des IRM préopératoires et IRM ou tomodensitométrie (scanner) postopératoires des patients qui ont par la suite été normalisées dans l'espace MNI pour l'estimation de la VAT. Tous les résultats sont illustrés sur des coupes de FLASH brain, un cerveau humain post-mortem scanné à l'IRM 7 Tesla, en coupes de 100 µm (https://openneuro.org/datasets/ds002179/versions/1.1.0), dans l'espace MNI152 (https://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152NLin2009). La représentation du noyau hypothalamique postérieur (pHyp n., en beige) provient d'un atlas IRM haute résolution précédemment publié de la région hypothalamique humaine (https://zenodo.org/record/3903588#.YHiE7pNKiF0).
D'après (Gouveia et al., 2023).

3.2. Mécanismes d'action proposés

Actuellement, très peu d'études se sont penchées sur les mécanismes d'actions possibles de la SCP du triangle de Sano pour l'agressivité. Une première étude en tractographie déterministe cherchant à identifier les structures et les fibres recrutées par les VAT chez deux patients implantés a conclu à une implication de l'hypothalamus postérieur, de la VTA, du MFB et du faisceau longitudinal dorsal (« dorsal longitudinal fasciculus ») (Torres et al., 2020). S'il est difficile de savoir à quoi correspond réellement cette région hypothalamique postérieure identifiée, l'implication des autres structures est intéressante, notamment celle de la VTA et du MFB, en regard de ce que nous savons de la physiopathologie de l'agressivité[70]. Ainsi, la SCP du triangle de Sano pourrait avoir une action sur la voie indirecte du circuit de l'agressivité qui implique le circuit VTA-NAc et favorise les actions agressives apprises en activant les systèmes neuromodulateurs du mésencéphale, en particulier celui de la dopamine (**Figure 31.C**) (Lischinsky & Lin, 2020). A ce titre, elle pourrait avoir à la fois une action locale sur la VTA elle-même et sur les fibres dopaminergiques mésolimbiques qui en sortent, à destination notamment du NAc, via le MFB. Cette modulation pourrait se faire de manière indirecte, comme ce que nous avons vu pour la dépression[71], les fibres dopaminergiques du MFB étant principalement des axones courts non myélinisés qui ne sont que peu recrutés par une courte largeur d'impulsion (60-100 µs), et pourquoi pas de manière directe puisque les largeurs d'impulsions moyennes utilisées dans la SCP du triangle de Sano sont plus élevées : 219,3 µs (de 60 à 450 µs) pour l'hémisphère droit et 142,3 µs (de 60 à 257 µs) pour l'hémisphère gauche, sur une série de 33 patients (Gouveia et al., 2023). Le MFB est un faisceau complexe comprenant pas moins d'une cinquantaine de neurotransmetteurs parmi lesquels, outre la dopamine, la sérotonine (Nieuwenhuys et al., 1982; Nieuwenhuys, 1996) ; la SCP du triangle de Sano pourrait donc neuromoduler de nombreux autres circuits au sein du cerveau et

[70] Cf. **Partie III-D.** ***1.2 Physiopathologie de l'agressivité***.
[71] Cf. **Partie III-C.** ***3.3 Mécanismes d'action proposés pour la SCP du MFB dans la dépression.***

notamment, les projections sérotoninergiques au niveau préfrontal qui jouent un rôle essentiel dans le contrôle cortical du circuit de l'agressivité. Enfin, le faisceau longitudinal dorsal est un faisceau de fibres de substance blanche situé dans le tegmentum dorsal du tronc cérébral, qui transite à travers la PAG et est composé de fibres sensorielles viscérales ascendantes et d'axones descendants de l'hypothalamus (Paxinos, 2015; Rea, 2015; Haines & Mihailoff, 2018). Il pourrait jouer un rôle crucial dans les manifestations autonomes de l'agressivité et être responsable de certains effets indésirables sympathiques rares observés chez les patients stimulés. La neuromodulation, directe ou indirecte, de ce faisceau pourrait diminuer voire abolir les manifestations neuro-végétatives de l'agressivité ce qui conforte l'hypothèse ancienne d'une forme d'addiction aux manifestations neuro-végétatives qui accompagnent un comportement agressif, chez certains patients. Sur la série des 33 patients, une cartographie normative de la connectivité structurelle et fonctionnelle a été réalisée à partir des VAT des patients et des données d'imagerie DTI et fonctionnelle du Human Connectome Project[72] (Gouveia et al., 2023). Bien que les résultats puissent être discutés puisque ne provenant pas des données individuelles des patients eux-mêmes mais de sujets sains, cette étude a permis d'identifier un certain nombre de structures et de faisceaux de fibres potentiellement impliqués dans les mécanismes d'actions de la SCP du triangle de Sano. Tout d'abord, l'analyse de la connectivité structurelle a mis en évidence des faisceaux de fibres connectés aux VAT et associés à une amélioration significative de l'agressivité chez les patients. Ces faisceaux étaient impliqués dans la somesthésie (par exemple, le lemnisque médial et le tractus spinothalamique), la régulation émotionnelle (par exemple, la voie amygdalofugale, l'ALIC et le MFB) et la signalisation motrice (par exemple, les projections motrices et le tractus tegmental central) (Gouveia et al., 2023). Ensuite, l'analyse de la connectivité fonctionnelle a montré que les VAT associées à l'amélioration clinique postopératoire étaient fonctionnellement connectées à plusieurs régions clés du circuit de l'agressivité, notamment l'amygdale, le noyau accumbens, l'hypothalamus, la PAG et l'ACC. (Gouveia et al., 2023).

La caractérisation anatomique du triangle de Sano et son lien avec les circuits hypothalamiques permettrait de mieux comprendre pourquoi la chirurgie du triangle de Sano peut être une cible thérapeutique intéressante pour traiter l'agressivité pathologique.

[72] https://www.humanconnectome.org/study/hcp-young-adult/data-releases

Objectifs

L'objectif de mon travail de thèse est de fournir une caractérisation précise de l'organisation morphologique et cellulaire des cibles utilisées en psychochirurgie au sein de la région subthalamique médiale chez le primate. Cette meilleure connaissance pourrait également contribuer à formuler des hypothèses physiopathologiques permettant une meilleure sélection des patients pouvant bénéficier de ce type de traitement. Aussi, des données morphologiques détaillées en 3D, associées à une tractographie par IRM de diffusion et à des images morphologiques à haute résolution, pourraient améliorer le ciblage individuel afin d'espérer obtenir de meilleurs résultats cliniques.

Dans une première étude (**Étude I**), nous avons cherché à identifier les principaux types de neurones et de fibres présents dans la région subthalamique, avec un intérêt particulier pour les trois cibles neurochirurgicales qu'elle contient : le NST antéro-médial, le medial forebrain bundle (MFB) et le triangle de Sano. Notre but était de délimiter et cartographier les différentes cibles en fonction de leurs principales caractéristiques morphologiques et histologiques, avec pour objectif de réaliser un atlas histologique 3D déformable de la région subthalamique, véritable outil de ciblage neurochirurgical. Ce travail a fait l'objet d'une publication originale.

Dans une deuxième étude (**Étude II**), nous avons mis en évidence les analogies et les différences entre l'hypothalamus et le triangle de Sano. En effet, depuis la description de cette cible dans les années 1960, il existe une confusion structurelle entre ces deux régions et l'appartenance anatomique du triangle de Sano à l'hypothalamus n'a pas été clairement démontrée ni infirmée. L'étude des différentes populations neuronales, des terminaisons axonales et des faisceaux de fibres présents au sein de du triangle de Sano et de l'hypothalamus postérieur nous ont donné des éléments de réponse à cette controverse.

Dans une troisième étude (**Étude III**), nous avons cherché à identifier les populations cellulaires et les faisceaux de fibres présents au sein des lésions chirurgicales stéréotaxiques réalisées chez un patient présentant une agressivité pathologique. Mon travail de thèse a permis d'élaborer des hypothèses physiopathologiques pour expliquer l'efficacité de la neuromodulation du triangle de Sano dans le traitement de l'agressivité pathologique.

Nous avons aussi conçu un protocole de recherche clinique afin de pouvoir évaluer la SCP du triangle de Sano chez 6 patients présentant une agressivité pathologique sévère et résistante, au sein d'un essai contrôlé. Cette étude sera la première en France.

Étude I

Caractérisation anatomique de la région subthalamique

Introduction et objectif

La région subthalamique contient trois cibles de psychochirurgie : le NST antéro-médial pour le traitement du TOC (Mallet et al., 2008; Chabardes et al., 2020), le MFB pour le traitement de la dépression (Schlaepfer et al., 2013; Coenen et al., 2019) et du TOC (Coenen et al., 2017; Meyer et al., 2022) et le triangle de Sano pour le traitement de l'agressivité pathologique (Sano, 1962; Sano et al., 1966, 1970; Torres et al., 2013, 2020; Micieli et al., 2017). Ces trois cibles sont proches les unes des autres au sein du diencéphale et la plupart des études souffrent d'un manque de caractérisation anatomique et d'une délimitation claire des structures qui sont incluses dans le VAT généré par le contact thérapeutique des électrodes de SCP.

Notre objectif était d'identifier les populations neuronales, les terminaisons axonales et les faisceaux de fibres de la région subthalamique du primate afin de déterminer des caractéristiques anatomiques pour chacune des trois cibles neurochirurgicales mentionnées ci-dessus. Identifier ces cibles de manière multimodale devrait permettre la création d'un atlas 3D.

L'ensemble de ces résultats, complété par des données obtenues en microcopie électronique (travail du Dr Hayat Belaid), a fait l'objet d'une publication originale dans *Brain Structure and Function*.

Matériel et Méthode

Deux cerveaux humains (H1 et H2) ont été perfusés et fixés dans du paraformaldéhyde (PFA). Un bloc contenant toute l'étendue de l'hypothalamus médial et postérieur, le NST et la RMS des deux côtés, ainsi que les commissures antérieure (CA) et postérieure (CP) a été extrait de chacun de ces cerveaux. Une IRM 11.7 Tesla a été réalisée puis, ces blocs ont été congelés et coupés en coupes coronales de 50 µm. Des marquages immunohistochimiques ont été réalisés sur des séries de coupes adjacentes afin de mettre en évidence la tyrosine hydroxylase (TH),

l'orexine (OxA), la Choline Acétyltransférase (ChAT), le transporteur de la sérotonine (SERT), le transporteur vésiculaire du glutamate 1 (vGluT1) et le récepteur aux œstrogènes de type alpha (ERα), ce dernier étant notamment connu pour être un marqueur des régions cérébrales impliquées dans l'homéostasie des comportements émotionnels.

Les mêmes marquages ont été réalisés sur deux cerveaux de macaque (M1 et M2), prélevés et fixés selon la même procédure que pour le cerveau humain, afin d'obtenir une cartographie comparée. Les corps cellulaires glutamatergiques et GABAergiques de la région subthalamique ont été révélés par hybridation in situ fluorescente (FISH) sur des coupes de deux autres cerveaux frais de macaque (M3 et M4), cette technique n'étant pas réalisable sur le tissu cérébral humain puisqu'il était fixé dans le PFA.

L'utilisation de l'immunohistochimie et de la FISH sur des coupes régulièrement espacées nous a ainsi permis de fournir des cartes 2D et 3D des corps cellulaires et des fibres marquées ainsi qu'une délimitation précise du NST antéro-médial, du MFB et du triangle de Sano.

Le détail des anticorps primaires utilisés ainsi que les différents protocoles d'immunohistochimie validés à l'occasion de ce travail de thèse sont présentés en **Annexes** et dans l'**Article** attaché à cette étude (**Supplementary method 1: Details for immunohistochemical methods**). La FISH a été réalisée en collaboration avec le Dr Sylvie Dumas, Oramacell, Paris, France, selon le protocole déjà détaillé dans (Dumas & Wallén-Mackenzie, 2019).

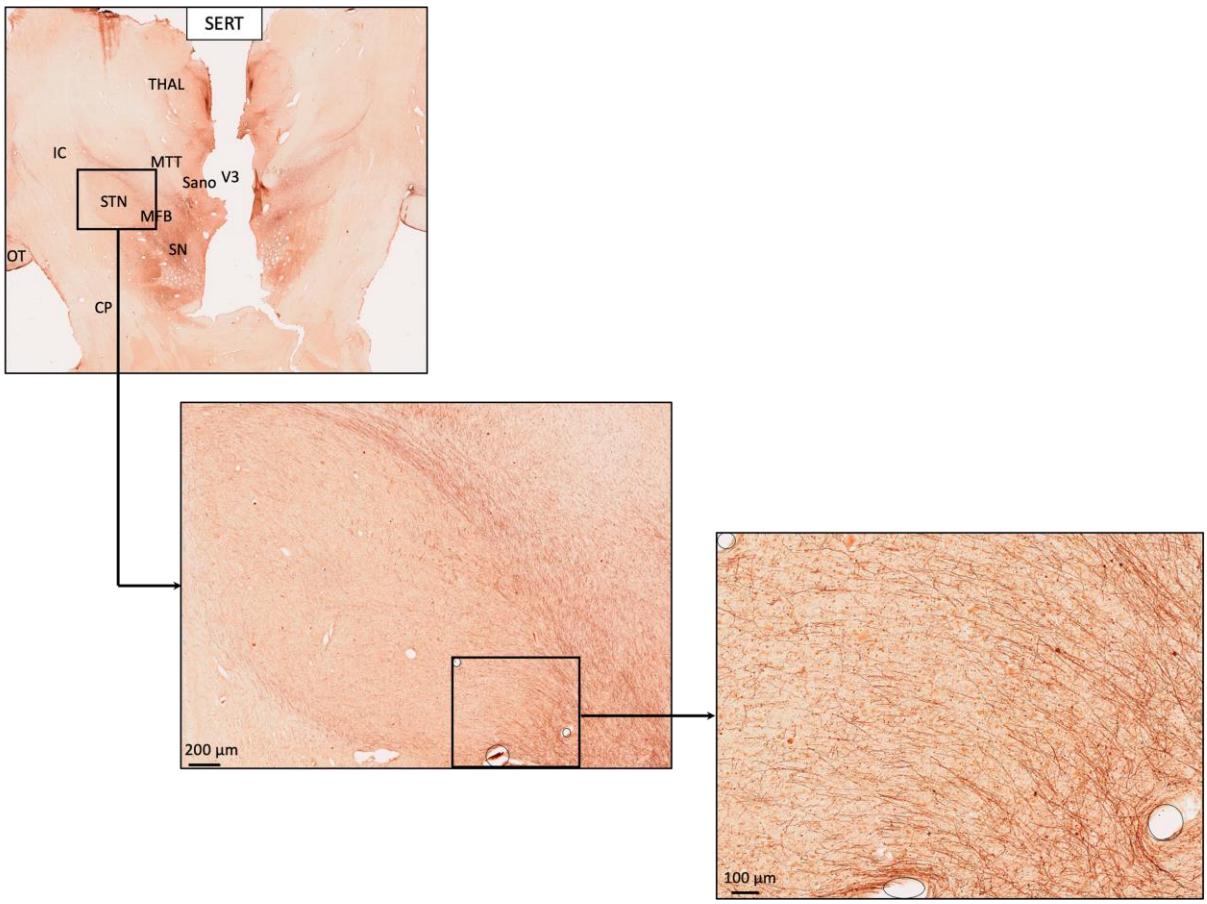
La quantification des terminaisons marquées TH, SERT (ou 5-HT) et ChAT positifs a été réalisée sur le NST subdivisé en 6 sous-parties dessinées à l'intérieur des trois territoires fonctionnels sensorimoteurs, associatifs et limbiques du NST délimités par les projections pallidales externes : n°1 = NST antéro-médial, n°2d = NST dorso-médial, n°3d = NST dorso-latéral, n°2v : NST ventro-médial, n° 3v = NST ventro-latéral et n°4 = NST dorso-latéral (**Figure 2** de l'**Article** présenté ci-après). Nous avons compté les terminaisons axonales marquées situées à l'intérieur ou traversant les frontières de trois volumes de 50 x 50 µm de côté x 50 µm d'épaisseur, espacés de 200 µm, et distribués de manière aléatoire dans chaque sous-partie du NST. La densité des terminaisons a été exprimée en nombre de terminaisons/mm^3 (moyenne et écart type) (**Tableau 1** de l'**Article** présenté ci-après). Les

résultats obtenus chez l'homme et le macaque ont été regroupés, aucune différence statistique n'ayant été observée ($p > 0,05$; test de la somme des rangs de Mann – Whitney).

En l'absence de mention contraire, l'ensemble des **Figures** présentées ci-après provient des coupes réalisées sur le cerveau humain.

Résultats

La région subthalamique a été délimitée arbitrairement à partir des structures cérébrales adjacentes. Elle est délimitée latéralement par le NST, dorsalement, par la zone incerta, ventralement, par l'aire tegmentale ventrale (VTA), par l'hypothalamus postérieur en avant et la paroi du troisième ventricule médialement (**Figure 1** de l'**Article** présenté ci-après). Le triangle de Sano, tel que décrit par Sano lui-même (Sano et al., 1970), peut être délimité arbitrairement à partir des structures cérébrales adjacentes : le MTT latéralement, le troisième ventricule médialement, la zona incerta dorsalement, la VTA ventralement, le corps mamillaire en avant et le noyau rouge en arrière. La limite médiale du NST d'avec la RMS adjacente, et plus particulièrement le MFB, est impossible à tracer avec précision, le NST antéro-médial n'ayant pas de limite avec la RMS adjacente (**Figures I-1** et **I-6**). Nous avons donc cherché une identification histologique pour chacune des trois cibles (**Figure I-2**) afin de pouvoir ensuite visualiser ces caractéristiques en 3D (**Figure 8** de l'**Article** présenté ci-après).



<u>Figure I-1</u> : Délimitation des cibles de psychochirurgie de la région subthalamique chez l'homme

Exemple, ici, avec la limite médiale du NST d'avec la RMS, en utilisant le marquage SERT.

CP : pédoncule cérébral ; IC : capsule interne ; MFB : medial forebrain bundle ; MTT : faisceau mamillo-thalamique ; OT : tractus optique ; SERT : transporteur de la sérotonine ; SN : substance noire ; STN : noyau subthalamique ; THAL : thalamus ; V3 : troisième ventricule.

Le NST antéro-médial

L'étude des corps cellulaires en FISH sur le cerveau de macaque a confirmé que la grande majorité des neurones du NST sont glutamatergiques de type 2 avec un gradient de densité croissant postéro-latéral à antéro-médial et qu'une petite population de neurones GABAergiques est répartie de manière homogène dans l'ensemble du NST, sans que le gradient croissant postéro-latéral vers antéro-médial décrit dans d'autres études ne soit retrouvé (**Figure 3** de l'**Article** présenté ci-après). On met aussi en évidence quelques neurones à faible coloration nucléaire ERα dans la partie antéro-médiale du NST (**Figure I-5.A**) ainsi que quelques neurones TH positifs (**Figure I-3.A**). Nos résultats ont montré que le NST antéro-médial présente une organisation morphologique particulière par rapport au reste du noyau. Elle est caractérisée par la présence de quelques neurones dopaminergiques dans les régions proches

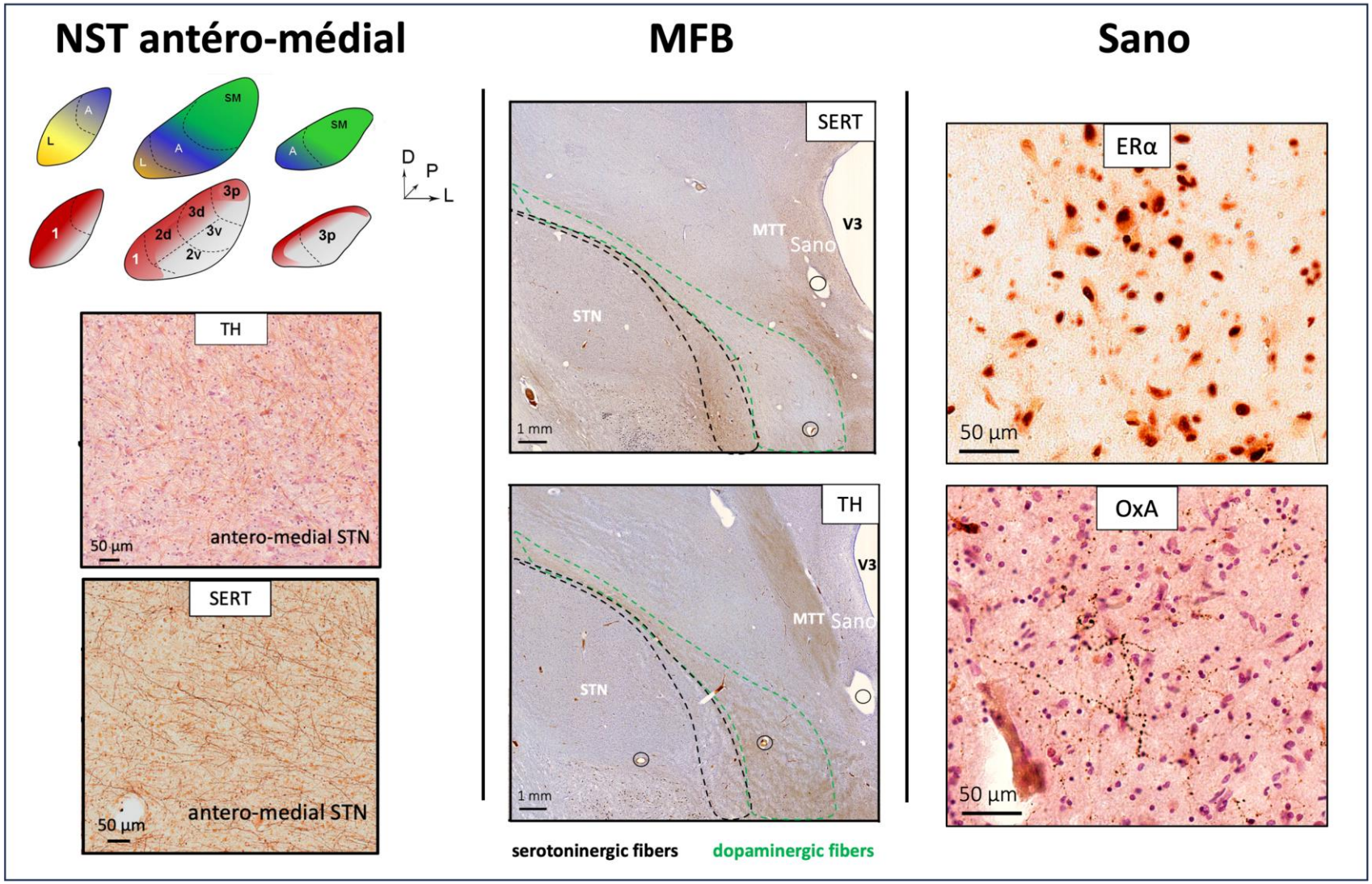
de la SNc et surtout par une innervation dopaminergique et sérotoninergique dense, avec la présence d'un gradient médio-latéral et dorso-ventral décroissant de la densité des terminaisons TH et d'un gradient médio-latéral décroissant SERT similaires pour les deux neurotransmetteurs, chez le singe et chez l'homme (**Figures I-2**, **I-3.A** et **B** ; **Tableau 1** de l'**Article** présenté ci-après). A contrario, les innervations cholinergique et orexinergique sont homogènes dans le NST des primates et ne permettent donc pas de différencier la cible du NST antéro-médial des autres sous-parties du noyau (**Figure I-3.C** et **D** ; **Tableau 1** de l'**Article** présenté ci-après).

Le MFB

La RMS, jusqu'ici essentiellement vue comme une zone de passage de faisceaux de fibres, s'est avérée être riche en corps neuronaux, principalement la région du MFB (**Figure 3** de l'**Article** présenté ci-après). Ceux-ci sont majoritairement glutamatergiques de type 2 mais il existe aussi quelques neurones GABAergiques. La densité de ces neurones, et surtout des neurones GABA, est plus faible dans le triangle de Sano que dans la RMS. Au sein de la RMS, le MFB peut être identifié par sa double composante de fibres dopaminergiques et sérotoninergiques qui montent le long du bord supérieur du NST, telle que déjà décrite chez le primate (Parent et al., 2010, 2011) (**Figure I-4.A** et **B**). Ces fibres TH et SERT positives ne sont pas mélangées ni distribuées aléatoirement au sein du MFB mais présentent une organisation topographique avec des positions distinctes : les fibres TH forment un faisceau compact ascendant vers l'avant à partir de la SNc et de la VTA et se situent dorsalement aux fibres SERT (**Figure I-4.A**), surtout dans les niveaux postérieurs (au niveau du noyau rouge), tandis que les fibres SERT sont issues de régions plus postérieures, dans le noyau du raphé dorsal (tronc cérébral), ont une orientation postéro-antérieure pour traverser en partie la VTA et dorso-médialement jusqu'à la SNc et se situent ventralement aux fibres TH (**Figure I-4.B**). Ce faisceau SERT est plus dense et étendu plus dorso-latéralement que le faisceau TH. Nous avons également mis en évidence pour la première fois une composante de fibres cholinergiques ainsi que de nombreuses vésicules vGluT1 positives réparties de manière homogène et dense dans l'ensemble de la RMS, et en particulier au niveau du MFB, sans former de faisceaux de fibres identifiables (**Figure I-4.C**).

Le triangle de Sano

Enfin, le triangle de Sano est caractérisé par de nombreuses terminaisons orexinergiques (**Figure I-2**) et par une forte concentration de neurones exprimant ERα (**Figures I-2**, **I-5.A** et **I-6**), principalement dans sa région antéro-médiale, confirmant ainsi son caractère limbique. Ces neurones sont en continuité avec la coloration des corps cellulaires présents dans l'hypothalamus et le thalamus (**Figure I-5.B**) et selon un gradient d'intensité croissant latéro-médial et postéro-antérieur conduisant à une coloration dense antéromédiale dans le triangle de Sano (**Figure I-6.A** versus **B**).



<u>Figure I-2</u> : Caractéristiques anatomiques pour chacune des trois cibles de psychochirurgie de la région subthalamique chez l'homme, basées sur les données immunohistochimiques

On obtient une identification histologique 2D pour chacune des trois structures :

- *le NST antéro-médial (n°1, correspondant au territoire limbique en jaune) est caractérisé par une innervation dopaminergique et sérotoninergique dense (***Figure I-3***) ;*
- *le MFB est caractérisé par des fibres dopaminergiques et sérotoninergiques compactes organisées en faisceaux (***Figure I-4***) ;*
- *le triangle de Sano est caractérisé par une forte densité de neurones exprimant ERα (***Figures I-5.A** *et* **I-6***) et de nombreuses projections orexinergiques en provenance de l'hypothalamus latéral et postérieur.*

A : territoire associatif ; L : territoire limbique ; MFB : medial forebrain bundle ; MTT : faisceau mamillo-thalamique ; NST : noyau subthalamique ; SM : territoire sensorimoteur ; STN : noyau subthalamique ; V3 : troisième ventricule.

Discussion

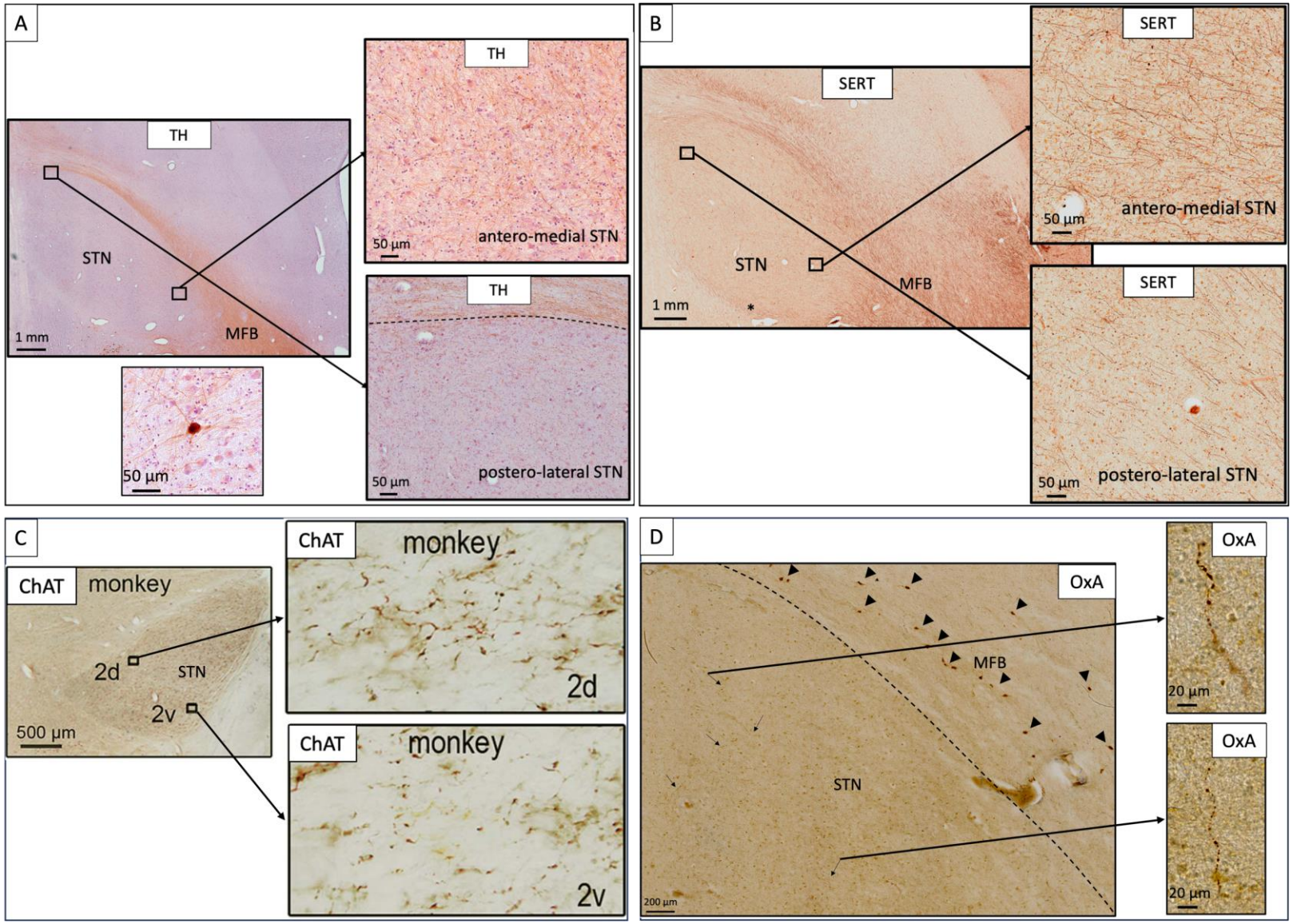
Notre étude fournit la première description détaillée de la diversité neurale du NST antéro-médial, du MFB et du triangle de Sano en utilisant l'immunohistochimie et la FISH dans le cerveau des primates.

Ces résultats confirment que le NST antéro-médial, utilisé pour le traitement chirurgical des TOC sévères (Mallet et al., 2008; Chabardes et al., 2020), a des caractéristiques morphologiques spécifiques qui sont différentes des autres sous-parties du noyau, en particulier la cible médiale et postéro-latérale de la Maladie de Parkinson. La présence d'une riche innervation dopaminergique du NST antéro-médial soutient l'hypothèse de la dysfonction du circuit de la récompense comme un des mécanismes physiopathologiques du TOC (Figee et al., 2011). Dans ce cadre, la modulation des niveaux de dopamine dans le noyau accumbens induite par la SCP du NST antéro-médial pourrait rétablir le traitement anormal de la récompense dans le TOC (Bourne et al., 2012). Cependant, la mise en évidence d'une riche innervation sérotoninergique au niveau du NST antéro-médial suggère un rôle possible de la sérotonine dans le traitement émotionnel et motivationnel au sein du NST, conjointement à celui de la dopamine. Une autre caractéristique morphologique du NST antéro-médial mise en évidence est l'absence de limite médiale avec la RMS adjacente. Ceci suggère que le NST limbique antéro-médial a le double avantage d'appartenir aux ganglions de la base et de partager sa limite médiale avec la RMS où se trouvent les voies limbiques telles que le MFB. Ces caractéristiques anatomiques font du NST antéro-médial une cible de SCP idéale pour le traitement du TOC, un trouble qui implique un dysfonctionnement des habitudes et des réseaux émotionnels.

Le MFB est une cible récente de SCP pour traiter les patients souffrant notamment de dépression résistante aux traitements (Coenen et al., 2011, 2012, 2019; Fenoy et al., 2021) et potentiellement le TOC (Coenen et al., 2017). L'action de la stimulation à haute fréquence du MFB peut activer les axones dopaminergiques identifiés en son sein, et en particulier ceux issus de la VTA et se terminant au sein du NAc (Miguel Telega et al., 2022). En effet, des expériences chez le rongeur ont montré que la stimulation optogénétique du MFB induisait un relargage de dopamine dans le NAc (Miguel Telega et al., 2022). Il est possible que l'activation de ce noyau à partir des fibres dopaminergiques du MFB puisse médier à la fois l'amélioration de l'humeur et les effets anti-TOC. Cependant, ces fibres dopaminergiques ne sont pas exclusivement en provenance de la VTA mais également de la SNc – donc motrices – et d'autre part, nos résultats montrent que le MFB est également formé par un large faisceau sérotoninergique suivant une

voie à peu près similaire (Parent et al., 2011), ainsi que par des fibres cholinergiques (Eid et al., 2016) et glutamatergiques. L'hypothèse de la modulation des fibres sérotoninergiques par la SCP du MFB est particulièrement intéressante si l'on considère le rôle de la sérotonine dans la physiopathologie de la dépression et que le traitement médical de la dépression est en premier lieu basé sur les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Cette complexité anatomique du MFB rend l'hypothèse physiologique très large et peu spécifique. La stimulation du MFB doit donc probablement activer tous ces différents types de fibres. De plus, il est probable que d'autres fibres telles que les projections corticales à destination du tronc cérébral ou d'autres microfibres et corps cellulaires présents dans le champ de stimulation puissent également être recrutées par la SCP du MFB (Haber et al., 2021). Leur rôle spécifique dans les résultats cliniques obtenus après la chirurgie est encore débattu et difficile à déterminer.

L'étude de l'expression d'ERα dans les neurones de la région subthalamique a révélé la présence de ces récepteurs dans le NST antéro-médial et sur toute l'étendue de la RMS, et notamment dans la partie médiale et antérieure du triangle de Sano, entité initialement décrite comme cible pour traiter l'agressivité pathologique. L'expression de ERα est donc présente dans les trois cibles de psychochirurgie de la région subthalamique et est maximale dans le triangle de Sano. Dans la littérature, des niveaux élevés d'expression d'ERα ont été rapportés dans les régions cérébrales impliquées dans l'homéostasie des comportements émotionnels tels l'hypothalamus, l'amygdale, le prosencéphale basal et le corps mamillaire (Österlund et al., 1999; Kruijver et al., 2002; Perez et al., 2004; Ter Horst, 2010). Cela suggère que la RMS, et en particulier le triangle de Sano, peut être considéré comme une structure limbique *per se* et illustre le caractère limbique du pôle antéro-médial du NST. De plus, la présence de ce gradient d'intensité de marquage pour ERα croissant depuis le pôle antéro-médian du NST jusqu'au triangle de Sano peut être mis en correspondance avec le gradient de densité du marquage de la calbindine, un autre marqueur des régions limbiques, observée dans la RMS chez la souris (Lein et al., 2007; Chometton et al., 2016) (**Figure 21.F**). Ces éléments confirment que la RMS est de plus en plus limbique à mesure que l'on se rapproche de la ligne médiane et renforcent l'hypothèse comme quoi la région subthalamique constitue une deuxième interface entre le système limbique et le système des ganglions de la base.



<u>Figure I-3</u> : Caractéristiques immunohistochimiques de la cible du NST antéro-médial

A. *Innervation dopaminergique : le NST reçoit une innervation dopaminergique dense. On observe des terminaisons variqueuses arborescentes fines et denses dans la partie antéro-médiale du NST et des terminaisons beaucoup plus clairsemées dans sa partie ventrale et postéro-latérale. On met aussi en évidence quelques corps cellulaires dopaminergiques dans la partie antéro-médiale du NST.*

B. *Innervation sérotoninergique : le NST reçoit une innervation sérotoninergique dense. Les axones sérotoninergiques montent du tronc cérébral dans le MFB, le long du bord supérieur du NST, mais on identifie également un petit faisceau le long du bord médio-ventral du noyau (*). Les terminaisons sérotoninergiques sont beaucoup plus nombreuses dans la partie antéro-médiale du NST par rapport à toutes les autres sous-parties.*

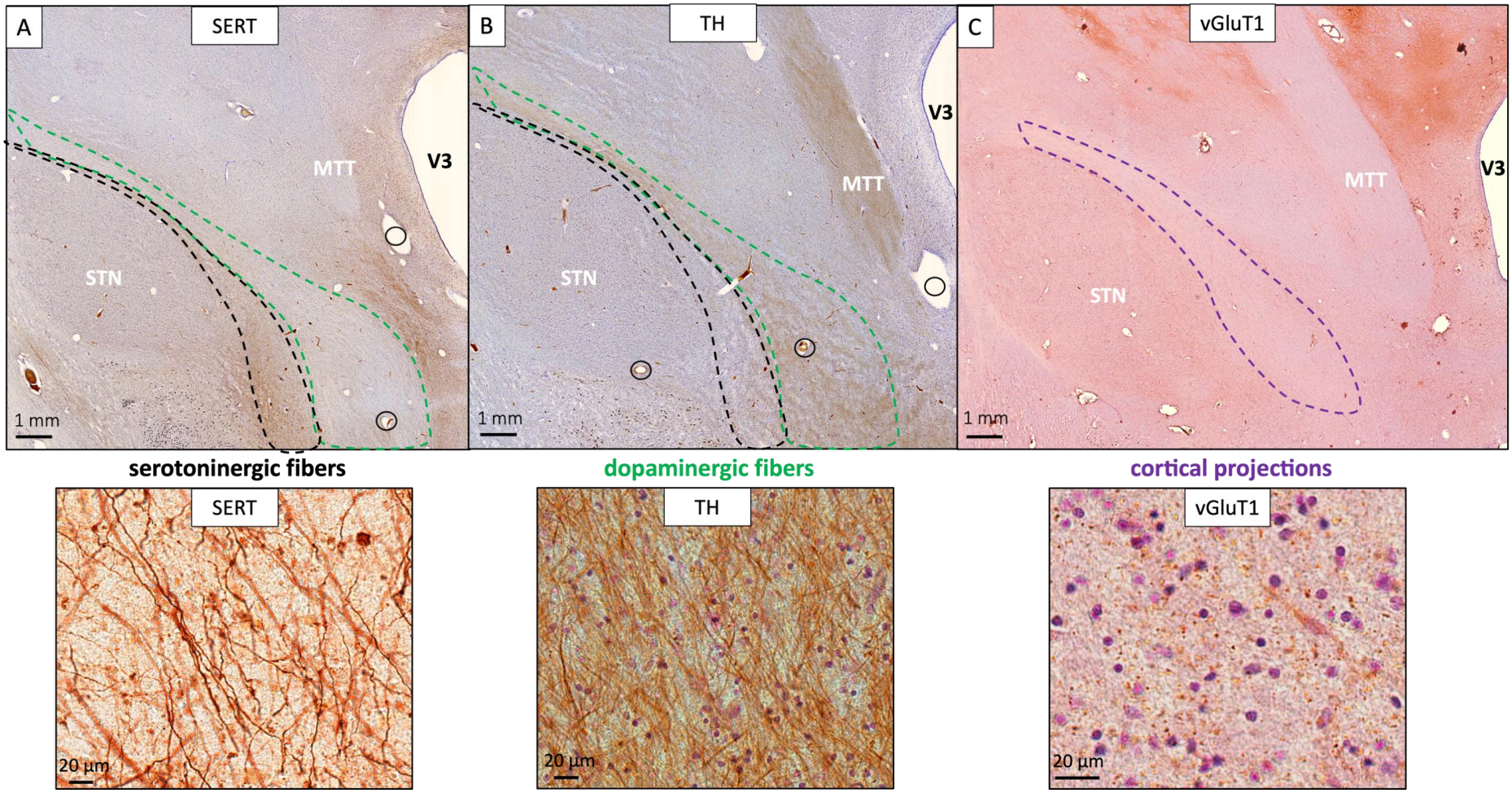
C. *Innervation cholinergique : le NST reçoit une innervation cholinergique homogène.*

D. *Innervation orexinergique : le NST reçoit de rares terminaux variqueux orexinergique (flèche), répartis de manière homogène dans l'ensemble du noyau. Des neurones orexinergiques sont visibles dans les régions antérieures du MFB (têtes de flèches).*

A., B. et D. : NST humain. C. : NST de macaque.

A. : immunohistochimie TH et contre-coloration hématoxyline-éosine mettant en évidence les corps cellulaires ; B. : immunohistochimie SERT ; C. : immunohistochimie ChAT ; D. : immunohistochimie Orexine A.

MFB : medial forebrain bundle ; STN : noyau subthalamique.



<u>Figure I-4</u> : Caractéristiques immunohistochimiques de la cible du MFB

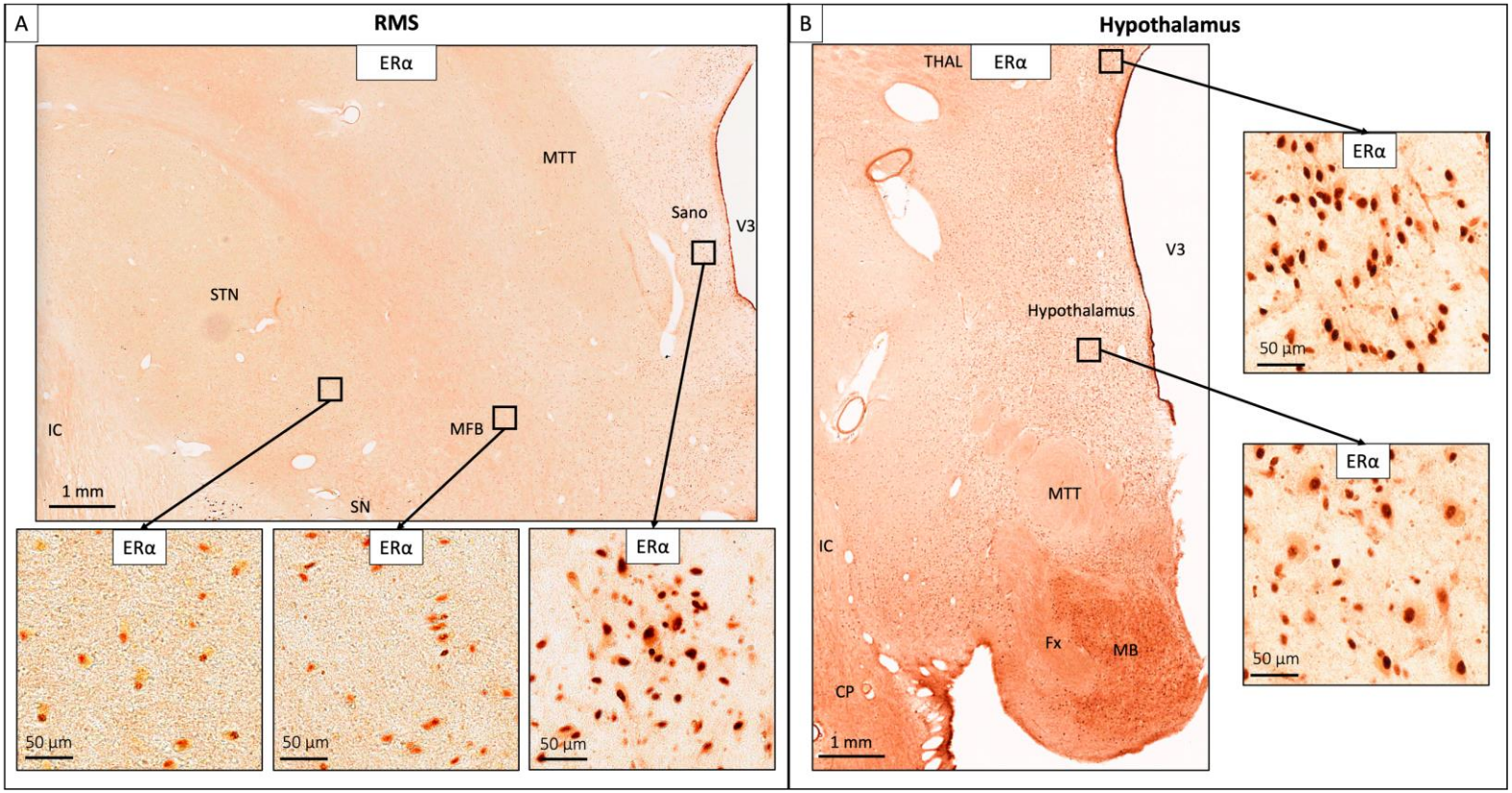
Le MFB est principalement constitué de fibres dopaminergiques et sérotoninergiques, organisées en faisceaux (pour comparaison, voir une organisation réticulaire sur la **Figure II-5***). Ces faisceaux ne sont pas mélangés ni distribués aléatoirement au sein du MFB mais présentent une organisation topographique avec des positions distinctes.* **A.** *Les fibres sérotoninergiques se situent ventralement aux fibres dopaminergiques, le long du bord dorsal du NST.*

B. *Les fibres dopaminergiques forment un faisceau compact et se situent dorsalement aux fibres sérotoninergiques.*

C. *La région du MFB reçoit également de nombreuses projections glutamatergiques de type 1 visibles sous la forme de petites vésicules et réparties de manière homogène et dense dans l'ensemble de la RMS.*

A. : immunohistochimie SERT et contre-coloration crésyl violet (Nissl) mettant en évidence les cors cellulaires ; B. : immunohistochimie TH et contre-coloration crésyl violet (Nissl) ; C. : immunohistochimie vGluT1 et contre-coloration hématoxyline-éosine.

MTT : faisceau mamillo-thalamique ; STN : noyau subthalamique ; V3 : troisième ventricule.



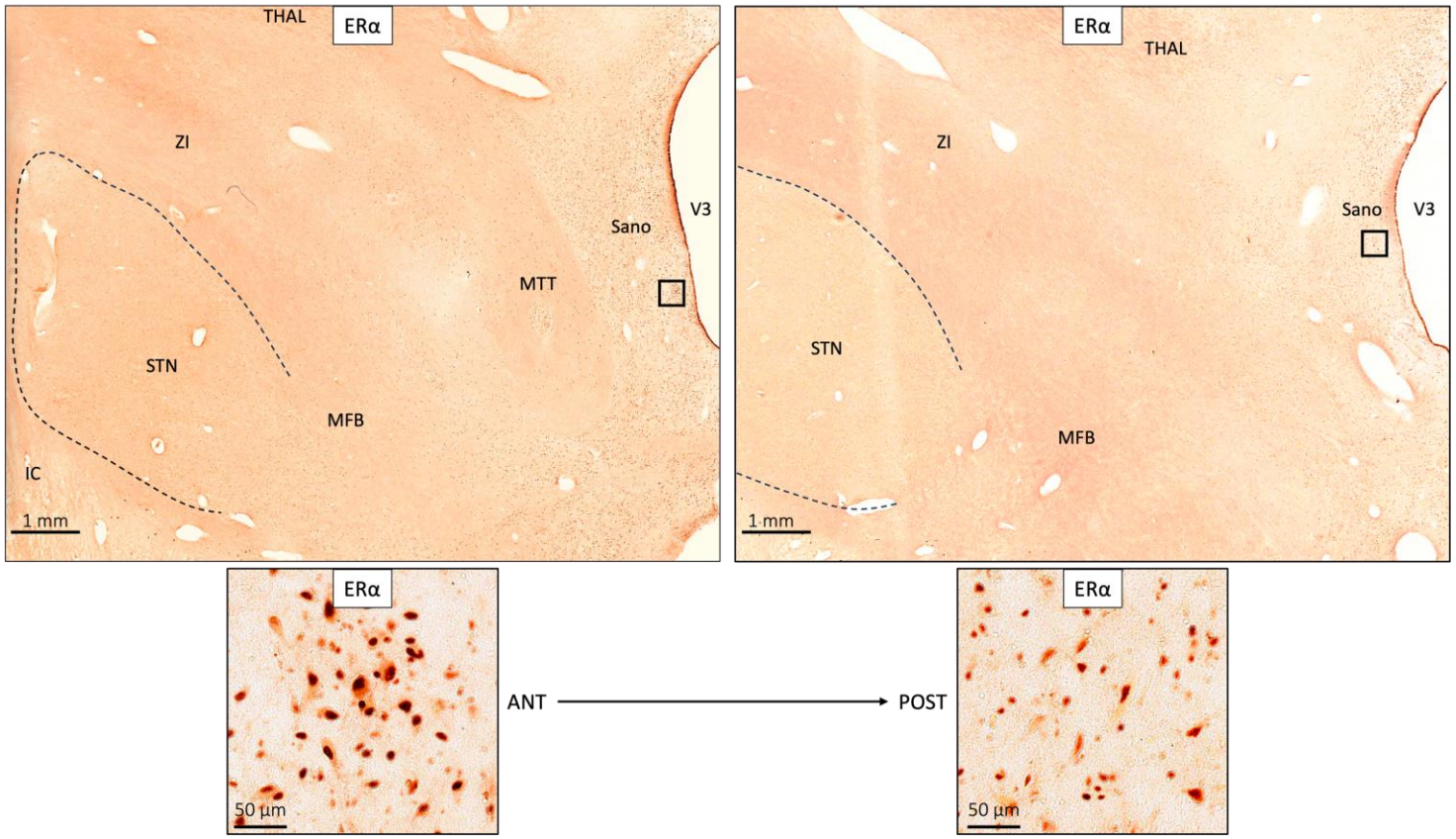
<u>Figure I-5</u> : Présence de neurones ERα dans la région subthalamique

A. *L'ensemble de la RMS contient de nombreux corps cellulaires avec une forte coloration nucléaire ERα. On observe un gradient d'intensité croisant à mesure que l'on se rapproche de la ligne médiane : le NST contient quelques neurones à faible coloration nucléaire ERα tandis que le triangle de Sano présente de nombreux neurones marqués avec une coloration beaucoup plus dense, similaire à celle que l'on peut observer dans l'hypothalamus et le thalamus (***B.***).*

B. *Exemple de populations de neurones ERα situés dans les noyaux limbiques du thalamus et dans l'hypothalamus.*

Immunohistochimie ERα.

CP : pédoncule cérébral ; IC : capsule interne ; Fx : fornix ; MB : corps mamillaire ; MFB : medial forebrain bundle ; MTT : faisceau mamillo-thalamique ; SN : substance noire ; STN : noyau subthalamique ; THAL : thalamus ; V3 : troisième ventricule.



<u>Figure I-6</u> : Neurones ERα dans le triangle de Sano

Le triangle de Sano est riche en neurones ERα, principalement dans sa région antérieure et médiale. On observe également l'absence de limite médiale évidente entre le NST et la RMS adjacente.

Immunohistochimie ERα.

IC : capsule interne ; MFB : medial forebrain bundle ; MTT : faisceau mamillo-thalamique ; STN : noyau subthalamique ; THAL : thalamus ; V3 : troisième ventricule ; ZI : zona incerta.

Conclusion

Ces résultats fournissent de nouvelles informations sur l'organisation morphologique, la spécialisation cellulaire et les fibres de ces trois cibles importantes pour la psychochirurgie, objectivant la RMS comme une zone de transition entre les ganglions de la base et le système limbique. Ces caractéristiques morphologiques et histologiques nous ont permis de faire des reconstructions 3D des trois cibles de psychochirurgie de la région subthalamique (**Figure 8** de l'**Article** présenté ci-après). Ceci permettra la création d'un atlas 3D de la région subthalamique qui pourra être recalé sur l'IRM individuelle du patient afin de localiser avec précision la structure ou sous-structure que l'on souhaite cibler et moduler.

Brain Structure and Function
https://doi.org/10.1007/s00429-023-02691-2

ORIGINAL ARTICLE

Anatomical characterisation of three different psychosurgical targets in the subthalamic area: from the basal ganglia to the limbic system

Marie des Neiges Santin[1] · Nicolas Tempier[1] · Hayat Belaid[2] · Matthieu Zenoni[1] · Sylvie Dumas[3] · Åsa Wallén-Mackenzie[4] · Eric Bardinet[1] · Christophe Destrieux[5,6] · Chantal François[1] · Carine Karachi[1,7]

Received: 3 February 2023 / Accepted: 24 July 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023

Abstract
Effective neural stimulation for the treatment of severe psychiatric disorders needs accurate characterisation of surgical targets. This is especially true for the medial subthalamic region (MSR) which contains three targets: the anteromedial STN for obsessive compulsive disorder (OCD), the medial forebrain bundle (MFB) for depression and OCD, and the "Sano triangle" for pathological aggressiveness. Blocks containing the subthalamic area were obtained from two human brains. After obtaining 11.7-Tesla MRI, blocks were cut in regular sections for immunohistochemistry. Fluorescent *in situ* hybridisation was performed on the macaque MSR. Electron microscopic observation for synaptic specialisation was performed on human and macaque subthalamic fresh samples. Images of human brain sections were reconstructed in a cryoblock which was registered on the MRI and histological slices were then registered. The STN contains glutamatergic and fewer GABAergic neurons and has no strict boundary with the adjacent MSR. The anteromedial STN has abundant dopaminergic and serotoninergic innervation with very sparse dopaminergic neurons. The MFB is composed of dense anterior dopaminergic and posterior serotoninergic fibres, and fewer cholinergic and glutamatergic fibres. Medially, the Sano triangle presumably contains orexinergic terminals from the hypothalamus, and neurons with strong nuclear oestrogen receptor-alpha staining with a decreased anteroposterior and mediolateral gradient of staining. These findings provide new insight regarding MSR cells and their fibre specialisation, forming a transition zone between the basal ganglia and the limbic systems. Our 3D reconstruction enabled us to visualize the main histological features of the three targets which should enable better targeting and understanding of neuromodulatory stimulation results in severe psychiatric conditions.

Keywords Subthalamic nucleus · Sano triangle · Medial forebrain bundle · Immunohistochemistry · Psychiatric disease · Deep brain stimulation

✉ Carine Karachi
carine.karachi@gmail.com

[1] Sorbonne Université, Institut du Cerveau–Paris Brain Institute- ICM, Inserm, CNRS, APHP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, 75013 Paris, France

[2] Service de Neurochirurgie, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, 29 rue Manin, Paris, France

[3] Oramacell, Paris, France

[4] Department of Organismal Biology, Unit of Comparative Physiology, Uppsala University, S-756 32 Uppsala, Sweden

[5] UMR Inserm U1253, IBrain, Université de Tours, Tours, France

[6] Laboratoire d'Anatomie, Faculté de Médecine, Université François Rabelais, Tours, France

[7] AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Service de Neurochirurgie, Paris, France

Introduction

Using neuromodulation of specific brain networks to treat psychiatric disorders is gaining interest, with both selective lesions and deep brain stimulation (DBS). Even though encouraging results have been obtained using neuromodulation of limbic brain networks, around half of patients remain poor responders or even treatment resistant without any clear explanations. From an anatomical point of view, therapeutic targets remain poorly defined and no surgical tool seems to be precise enough to reach the individually defined targets. This is especially true for the subthalamic area which comprises the subthalamic nucleus (STN) and its adjacent medial subthalamic region (MSR) which extends to the wall of the third ventricle. Three different surgical targets for psychosurgery have

Published online: 05 September 2023

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

been proposed within the MSR,: the anteromedial STN, used to treat severe obsessive compulsive disorders (OCD) (Mallet et al. 2008; Chabardes et al. 2020), the medial forebrain bundle (MFB) to treat resistant depression (Schlaepfer et al. 2013; Coenen et al. 2019) and recently OCD (Coenen et al. 2016), and the so-called "Sano triangle" to treat pathological aggressiveness (Sano 1962; Sano et al. 1966, 1970, Torres et al. 2013, 2020; Micieli et al. 2017). These three regions are anatomically close to each other with no clear-cut boundaries, and their different neuronal and fibre types remain largely unknown in humans. This may explain the difficulty in interpreting psychiatric effects of neuromodulation in this area and to formulate physiological hypotheses regarding the effects obtained.

High frequency stimulation of the STN in some patients with Parkinson's disease (PD) has been reported to induce psychiatric symptoms such as hypomania (Welter et al. 2014), and to alleviate significantly OCD when stimulating the anteromedial part of the nucleus (Mallet et al. 2007). Following this finding in PD, an initial randomised double-blind trial was done in refractory OCD patients that demonstrated the ability for STN-DBS to significantly alleviate obsessions and compulsions. However, about a quarter of patients were unresponsive without obvious predictive factors (Mallet et al. 2008; Chabardes et al. 2020), whereas roughly half of the patients had a significant alleviation that surprisingly necessitated only a very small volume of activated tissue within the anteromedial STN. One possible explanation for these unpredictable results was that the optimal target is so small that DBS placement is very difficult to achieve, especially in the light of individual anatomical variability. Moreover, at present, no imaging tools could answer this question with high enough accuracy and especially if the goal is to reach neurons and pathways that could only be identified at the microscopic level.

Anatomically, the STN is not a homogeneous nucleus, with the highest density of its glutamatergic neurons being observed in its ventromedial part with a small population of GABAergic interneurons (Lévesque and Parent 2005). The STN receives two main projections from the cortex and from the external pallidum, with the anteromedial STN receiving mainly inputs from the limbic ventral pallidum (Karachi et al. 2005; Haynes and Haber 2013). The STN also receives multiple sources of innervation, with a sparse dopaminergic projection from the substantia nigra pars compacta and the ventral tegmental area as reported in monkeys (Lavoie et al. 1989; François et al. 2000) and humans (Augood et al. 2000), and an important serotoninergic and cholinergic innervation (Parent et al. 2011; Eid et al. 2016). Whether these different modulatory inputs homogeneously innervate the whole extent of the STN or are restricted to specific functional territories of the nucleus, is still to be determined and has important relevance for the understanding of the clinical effects observed following DBS, and would shed some light on the physiology basis of OCD.

Lying between the STN and the third ventricle, the MSR is poorly defined anatomically with numerous fibres of passage and sparse cell bodies (Temiz et al. 2019; Barbier and Risold 2021). The MFB constitutes the biggest fibre bundle of the MSR, and contains both ascending and descending fibres of the mesolimbic pathways. These fibres are mainly dopaminergic and serotoninergic and lie along the dorsal border of the STN (Parent et al. 2011). The MFB, and especially its supero-lateral branch, is a relatively new target and its stimulation seems efficacious to alleviate depression (Schlaepfer et al. 2013; Coenen et al. 2016, 2019) and has shown interesting recent results in bipolar disorders (Gippert et al. 2017) and resistant OCD (Coenen et al. 2016; Oldani et al. 2021). The hypothetical mechanism of such therapy is that MFB high frequency stimulation activates basal forebrain structures and prefrontal cortex and may explain the clinical benefit obtained. Whether DBS of the MFB also modulates other neurotransmitters such as descending glutamatergic projections from the PFC remains to be determined (Schlaepfer et al. 2013).

In the most medial part of the MSR, the Sano triangle has been used as a target to treat pathological aggressiveness in schizophrenic and autism-spectrum disorders patients with stereotactic lesions in the 70's (Sano 1962; Sano et al. 1966, 1970), and more recently with DBS (Torres et al. 2013, 2020; Micieli et al. 2017; Yan et al. 2022). The target first defined by Sano was within the posterior hypothalamus (Sano 1962; Sano et al. 1966, 1970). However, anatomically the Sano triangle is located posterior to the mammillary body which is actually defined as the posterior limit of the hypothalamus (Swaab 2003; Schaltenbrand et al. 2005; Nieuwenhuys et al. 2008). Due to this discrepancy and to the lack of clear boundaries, defining the Sano triangle is challenging. Its morphological organisation is not well-known in primates but roughly located between surrounding structures such as the posterior hypothalamus and the midbrain periaqueductal grey (Nauta and Haymaker 1969; Carpenter 1991).

All these data highlight the fact that improved targeting for treatment-resistant psychiatric disorders needs a precise characterisation of the morphological organisation of targets within the subthalamic area in the primate brain. In this study, we aim to identify the main neuronal and fibre types present in the primate MSR. Using immunohistochemistry and fluorescent *in situ* hybridisation (FISH) in regularly spaced sections, we provide 2D and 3D maps of labelled fibres and cell bodies to allow precise delineation of the three targets: the anteromedial STN, the MFB and the Sano triangle. Our final aim is to be able to identify the neuronal populations, the axon terminals and the fibre bundles included in lesions or volume of activated tissue (VTA) induced by DBS to better understand the physiology basis of

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

the effects of neuromodulation in these severe and resistant psychiatric diseases in a given patient.

Methods

Human brain samples

Four human brains were used for this study. Brain samples came from subjects who previously consented for organ donation: two brains (H1 and H2) were acquired from the Anatomy Department of University Paris 5–Descartes School of Medicine: Case 1: female, 65 years old, postmortem interval (from time of death to fixation) = 120 hours. Case 2: male, 73 years old, postmortem interval = 55 hours. We also acquired two brain samples (H1h and H2h) from Anatomy Department of University of Tours School of Medicine: Case 3: male, 88 years old, postmortem interval = 36 hours. Case 4: female, 78 years old postmortem, interval = 48 hours. All died without any characterized neurological or psychiatric diseases. The brain samples were obtained following the guidelines approved by The National Consultative Ethics Committee for Health and Life Sciences, according to current French law for organ donation. The neurosurgeon performing the extraction (CK, CD) examined the whole brain macroscopically to check that no obvious lesions, including tumours, traumatic or vascular lesions. We also verified that the substantia nigra was well pigmented for the four specimens. For immunohistochemical characterisation, the 2 brains H1h and H2h were carotid perfused with 4% paraformaldehyde (PFA) in phosphate buffer (PB). After extraction, blocks containing the whole extent of the STN, MSR and Sano triangle on both sides were fixed by immersion in 4% PFA for 8 days (H1h) and 11 days (H2h) at 4°C. The blocks scanned using a 11.7-Tesla scanner (Biospec 117/16, Bruker Biospin) equipped with a 72 mm transceiver. A 1:200 gadolinium MR contrast agent was added to the PB 48 hours prior to imaging. A T2*-weighted image was acquired with FOV 5.63*6.33*6.68 cm^3; matrix size 512*576*608 leading to an isotropic resolution of 110 µm, with a TE/TR=7.5/17 ms, using 12 signal averages for a total of 6h 57min acquisition time.

After the MRI acquisition, the blocks of H1h and of H2h were cryoprotected in 10, 20 then 30% sucrose in PB 0.1M and cut on a freezing microtome in 151 slices with a width of 50 µm. Each slice of H2h was photographed during sectioning, using a camera fixed on top of the microtome. Fiducial markers on the freezing microtome were held constant across all images. A 3D reconstruction was made loading all the images to 3D Slicer and included a visual quality check and correction when needed as previously described (Yelnik et al 2007). The cryoblock was cropped and the intensity differences between slices was reduced using MATLAB image histogram matching algorithm. The cryoblock voxel spacings were measured based on the slice holder and the T2* structure size equivalents.

For electron microscopic analyses, 2 other human brains (H1 and H2) were removed from the skull and each hemisphere and cut into blocks containing the entire extent of the STN (cube with 18 mm sides). Blocks were immediately post-fixed by immersion in 4% PFA in 0.1M PBS for 72h at 4°C and then rinsed in 0.1M PBS. Tissue blocks were cut into 40 µm coronal sections using a vibratome (Microm HM 650 U) and collected in PBS 0.1M.

Macaque brain samples

We used 4 adult macaque brains, 3 *Macaca mulatta* and 1 *Macaca fascicularis*. The use of two different species of macaques that belong to the same genus Macaca is unlikely to have influenced our results as, for example, the catecholaminergic system is known to be remarkably similar in old world and new world monkeys (Felten and Sladek 1983). Animal care was carried out in strict accordance with the European Union Directive of 2010 (Council Directive 2010/63/EU) for care and use of laboratory animals. The authorisation for conducting our experiments was approved by the Ethics Committee in Animal Experiment Charles Darwin (agreement no. Ce5/2011/014). The protocol was designed to minimize the number of animals and reduce their suffering and distress. The animals were tranquilised with ketamine 500 (10 mg/kg), received morphine (dolorex, 0.04 mg/kg) and were then deeply anesthetized with isoflurane (3%) and oxygen (50%). For immunohistochemical and electron microscopic analyses, 2 macaques (M1 and M2) were intracardially perfused with 4% PFA in PB. Similar to human brains, small blocks containing the entire extent of the STN (cube with 18 mm sides) were cut, post-fixed by immersion in PFA, rinsed and cut on a vibratome into 40 µm coronal sections. For *in situ* fluorescence hybridisation (FISH), the brains of 2 other macaques (M3 and M4) were removed from the skull and cut on a cryostat at 16 µm. Sections were mounted on slides and stored at – 80 °C.

Immunohistochemistry

Adjacent series of regularly spaced sections (1/10, 500 µm) of humans and macaques brains were immunohistochemically processed for tyrosine hydroxylase (TH), orexin A (OX), anti-serotonin transporter (SERT), vesicular glutamate transporter 1 (VGluT1), choline acetyl transferase (ChAT), and estrogen receptors of α type (ERα) and were incubated with secondary antibodies from the appropriate species (see Supplementary method 1 for details). Some sections were counterstained with cresyl violet. All sections were digitised

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

using a Hamamatsu Nano Zoomer (Hamamatsu Photonics, France).

The subthalamic area was delineated by the subthalamic nucleus laterally, the zona incerta dorsally, the ventral tegmental area ventrally, the posterior hypothalamus anteriorly, and the wall of the third ventricle medially. Within the subthalamic area, the MFB was delineated using TH and SERT immunostained fibres and the Sano triangle using adjacent structures such as the mammillothalamic tract laterally and the third ventricle medially, the zona incerta dorsally and the ventral tegmental area ventrally, the mammillary body anteriorly and the red nucleus posteriorly (Fig 1).

Quantification of dopaminergic and serotoninergic terminals in the STN of human and macaque brains

To confirm that TH innervation is dopaminergic and not noradrenergic, two coronal sections in two brains were processed for TH and dopamine transporter (DAT) (Eid and Parent 2015) (supplementary method 2, and supplementary Fig. 1).

Sections were examined and imaged with a Leica DM4000B fluorescent microscope (Leica Microsystems, Nanterre, France). Quantification of TH-positive (TH+), ChAT+ and SERT+ terminals in the STN was performed on two human and two monkey brains using a semi-automatic image analysis system. To quantify the distribution of thin, varicose labelled terminals and to correct for variations in the alignments of sections, the STN (Fig. 2A) was subdivided into six subparts (Fig. 2B), drawn inside the three anatomo-functional sensorimotor, associative and limbic territories of the STN provided by external pallidal projections (Fig 2C). Three squares of 50 µm side spaced by 100 µm were randomly distributed by the computer within the 6 STN subparts. We then counted all labelled terminals that were fully inside or crossed borders with the squares, focusing specifically on thin and varicose labelled axons that corresponded to axon terminals. The number of squares randomly selected in each STN subparts was previously determined to ensure that the addition of another square would lead to a <5% variation in the mean number of terminals per square. The thickness of the sections being 50 µm, the density of fine labeled terminals was then expressed as the number of labeled fibers per mm^3 and was compared across the different subparts of the STN using a Kruskal–Wallis one-way ANOVA followed by Dunn's post-hoc test.

Fluorescence in situ hybridisation (FISH) in macaque

To label with certainty glutamatergic and GABAergic cell bodies, we used FISH in fresh macaque brains. FISH was performed using antisense RNA probes directed towards the mRNA of the VGluT2 (NM_020346.3 sequence 1592-2014) and Gad1 (NM_000817.3: sequence 168-1064) genes (see detailed protocol in Dumas and Wallén-Mackenzie 2019). Briefly, 16 µm sections are prepared, dried, fixed with 4%

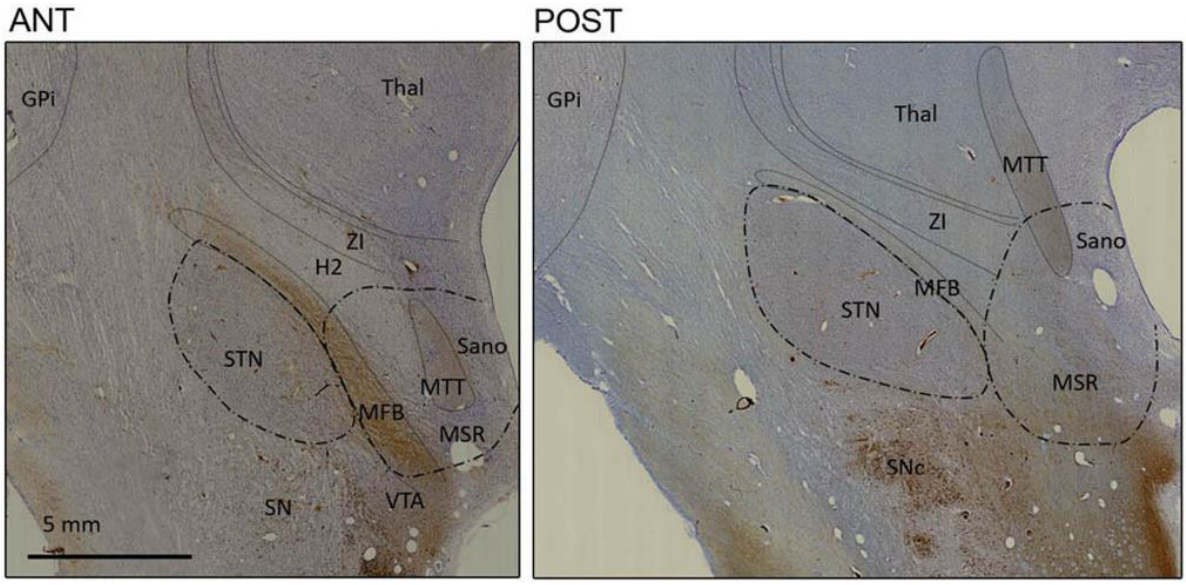


Fig. 1 Delineation of three surgical targets in the human subthalamic areas. The three surgical targets: the STN, the MFB and the Sano triangle were delineated on two anterior (ANT) and posterior (POST) coronal human sections stained for tyrosine hydroxylase. *GPi* internal globus pallidus, *H2* Forel's field H2, *MFB* medial forebrain bundle, *MSR* medial subthalamic region, *MTT* mammillothalamic tract, *Sano* Sano triangle, *SNc* substantia nigra pars compacta, *Thal* thalamus, *VTA* ventral tegmental area, *ZI* zona incerta

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

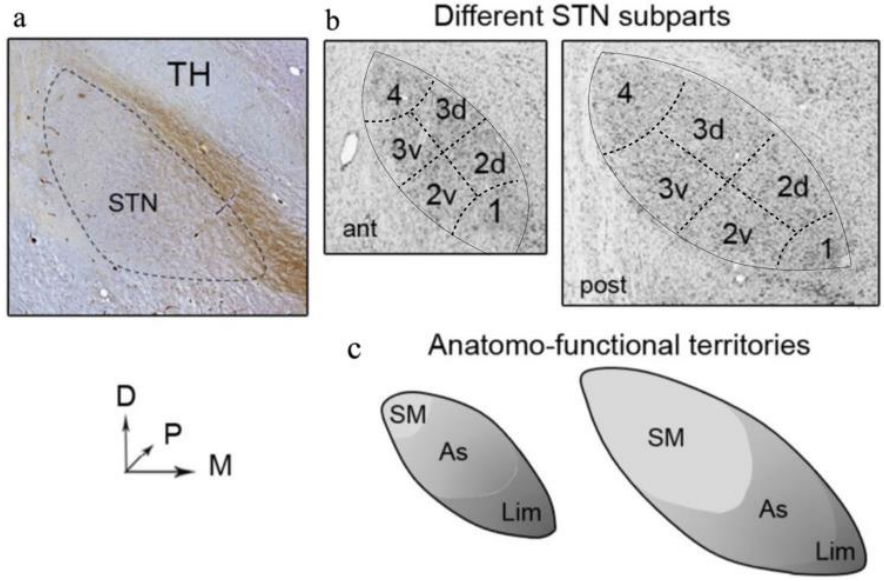


Fig. 2 STN subparts in human and macaque brains **A** TH immunostained coronal section of the STN in human. **B** Light microscopic images of coronal STN sections counterstained with cresyl violet illustrating the subdivision of the STN into six subparts: No 1 for the anteromedial part, No 2 for the central part subdivided in a centrodorsal (No 2d) and a centroventral (No 2v) subparts, No 3 for the lateral part subdivided in a laterodorsal (No 3d) and a lateroventral (No 3v) subparts, and No 4 for the posterolateral part. Dashed lines delineate the STN subdivisions. **C** Schematic representation of the associative (As), sensorimotor (SM) and limbic (Lim) STN anatomo-functional territories based on external pallidal projections on two antero-posterior coronal sections of the STN in macaque. *D* dorsal, *M* Medial, *P* posterior

paraformaldehyde, acetylated (0.25% acetic anhydride/100 mM triethanolamine (pH=8)) and rinsed in PBS. Sections were hybridised for 18 hours at 65 °C. in 100 µl of formamide hybridisation buffer containing 1µg/ml of digoxigenin and 1µg/ml of probes labelled with fluorescein for the detection of mRNA. Sections were washed at 65 °C with saline-sodium citrate buffer (5X and 0.2X), followed by blocking with 20% heat-inactivated foetal bovine serum and 1% blocking solution (Sigma–Aldrich #11096176001). Fluorescein epitopes were detected with horseradish peroxidase (HRP) conjugated anti-fluorescein antibody at 1:5000 and revealed using Cy2-tyramide at 1:250. HRP-activity was terminated by incubation of sections in 0.1 M glycine followed by a 3% H2O2 treatment. DIG epitopes were detected with HRP anti-DIG Fab fragments at 1:3000 and revealed using Cy3 tyramide at 1:100. DAPI was used for nuclear staining. All slides were scanned at 20x magnification on a NanoZoomer 2.0-HT. Ndp2.view software (Hamamatsu) was used to view the images.

Electron microscopy in human and macaque STN

After immunohistochemical development of TH or ChAT using diaminobenzidine with no addition of Triton X-100 to solutions, adjacent spaced sections were post-fixed in 1% (w/v) osmium tetroxide, incubated in 1% uranyl acetate, dehydrated and embedded in Epon 812. Ultrathin sections (70 nm thick) were cut, contrasted with uranyl acetate and lead citrate, and analysed on a JEOL (Akishima, Japan) 1200EX II electron microscope. All the six STN subregions have been examined.

2D map and 3D visualisation in the human brain

The T2* MRI was chosen as a reference 3D space to which all the data were registered (the cryoblock, the morphological and diffusion images and the immunostained histological slices). The cryoblock was registered to the T2* using a block-matching algorithm (Ourselin et al. 2000) using first a rigid and then a non-rigid method. The histological slices were first registered to their corresponding cryoblock slices using the block-matching algorithm with a rigid transform. After a 3D reconstruction of the histological slices using 3D slicer (Yelnik et al. 2007), the resulting 3D bloc was cropped to reduce its size while covering all the regions of interest. The 3D histological image was then deconstructed into slices. Each slice was registered to its corresponding cryoblock slice using the Landmark-based 2D thin-plate spline image registration algorithm to account for deformation generated by the immunohistochemistry process (temperature

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

and cutting) (Sébille et al. 2019). The resulting images were 3D reconstructed to overlay with the cryoblock. These data (T2*, cryoblock and masks) will be shared on the OpenNeuro platform.

Results

Organisation of labelled MSR cell types in human and macaque brains

We found that the great majority of STN neurons observed in macaque brain expressed VGluT2 mRNA with a posterolateral to anteromedial density gradient, the anteromedial STN being the densest (Fig. 3A, B). We also found a small population of neurons expressing Gad mRNA homogeneously distributed within the STN (Fig. 3B).

Numerous neurons expressing VGluT2 mRNA were observed over the whole extent of the macaque MSR, sometimes even within the MFB (Fig. 3C). The same observation was made for neurons expressing Gad mRNA, which were less numerous than the VGluT2 mRNA neurons. The density of these two types of neurons was lower in the Sano triangle than in the rest of the MSR, especially for neurons expressing Gad mRNA.

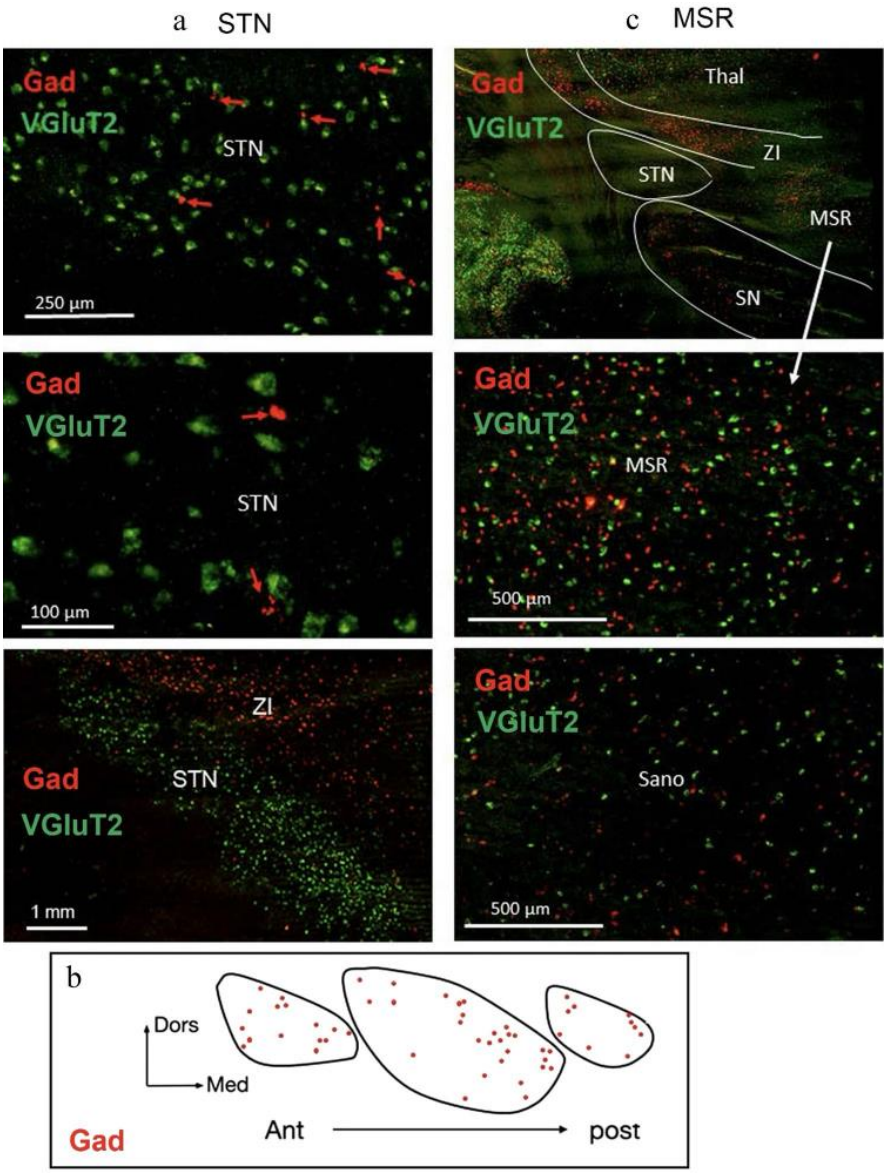


Fig. 3 VGluT2 and Gad cell bodies in the macaque STN: **A** STN section showing the small population of neurons expressing Gad mRNA among neurons expressing VGluT2 mRNA stained using fluorescence *in situ* hybridisation. Qualitatively, we observed that the majority of STN neurons expressed VGluT2 mRNA with a lateral to medial density gradient, the medial STN being the densest. **B** The cartography of these GABAergic neurons (red points) on three anteroposterior coronal sections shows their homogeneous distribution in the STN. **C** Sections double-stained for Gad and VGluT2 show that these neurons are present in both the MSR and the Sano triangle, but they are less numerous in the later. *Ant* anterior, *Dors* dorsal, *Med* medial, *MSR* medial subthalamic area, *Post* posterior, *Sano* triangle of Sano, *SN* substantia nigra, *Thal* thalamus, *ZI* zona incerta

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

We detected a few TH+ cell bodies in the anteromedial human STN, close to the SN pars compacta (Fig. 4A) and in the anterior part of the Sano triangle (Fig. 4B) which correspond to the dopaminergic group A11, and none in the MSR.

As expected, OX+ cell bodies were predominantly found anteriorly within the perifornical area of the human hypothalamus (Fig. 4C). These OX+ cell bodies extend posteriorly along the most anterodorsal border of the STN and within the anterior part of the MFB (Fig. 4D).

We found numerous cell bodies with strong nuclear Erα staining within the whole human MSR in continuity with the cell body staining in the hypothalamus and thalamus. There was a clear mediolateral and anteroposterior decreasing intensity gradient of staining in the MSR leading to dense stain anteromedially within the Sano triangle (Fig. 4E). Some neurons with low nuclear Erα staining extended up to the medial STN.

Organisation of labelled MSR axon terminals in human and macaque brains

At low magnification, VGluT1 staining appeared much weaker in the MSR than in other surrounding structures such as the thalamus or the striatum (Fig. 5A). At higher magnification, the staining appeared punctiform (Fig. 5A). VGluT1+ terminals were distributed over the whole extent of the MSR and were slightly more numerous in the Sano triangle.

In the human and macaque brains, numerous thin, varicose, meandering TH+ axons of passage and branching terminals coursed throughout the STN following a density gradient, with densely packed thin arborizing varicose terminals in the anteromedial STN, and much sparser terminals in its ventral part (Fig. 5B). TH+ terminal quantification was highest in the anteromedial part (No 1) ($p < 0.001$ when compared with other subparts), and then in the two dorsal subparts of the STN (n° 2d/3d) ($p < 0.001$ when compared with No 2v/3v), in the posterolateral subpart (No 4) ($p < 0.001$ when compared with No 3v), and the ventral subparts of the central and dorsal STN (n° 2v/3v) (Table 1; Fig. 5A). This quantification follows a decreasing mediolateral and dorsoventral gradient of TH+ terminal density. Under the electron microscope, numerous TH+ axons contained electron-dense DAB reaction product that was occasionally very dense (Fig. 6). They predominated in the anterior-ventromedial (n°1) and dorsal (2d/3d) parts. Many

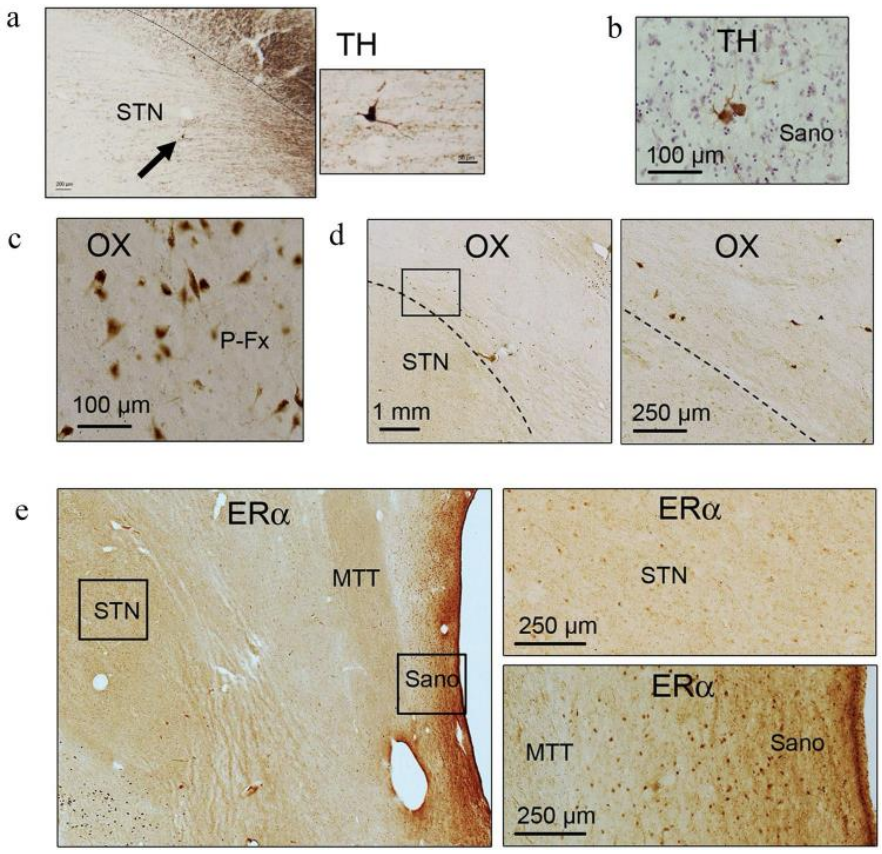


Fig. 4 Various cell bodies in the human MSR. **A** A TH+ cell body (arrow) observed in the anterior and ventromedial part of the STN at a low and high magnification. **B** 2 TH+ cell bodies observed in the triangle of Sano. **C** OX+ cell bodies at the dorsolateral border of the STN. The rectangle delineates the area shown at higher magnification at right. **D** Numerous OX+ cell bodies labelled in the peri-fornical area (P-Fx). **E** Cell bodies with strong estrogen receptor (ERα) staining were dispersed over the whole MSR, with a decreased mediolateral and anteroposterior gradient of density leading to dense staining anteromedially within the Sano triangle and to low staining in the medial STN subpart. *MTT* mammillo-thalamic tract

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

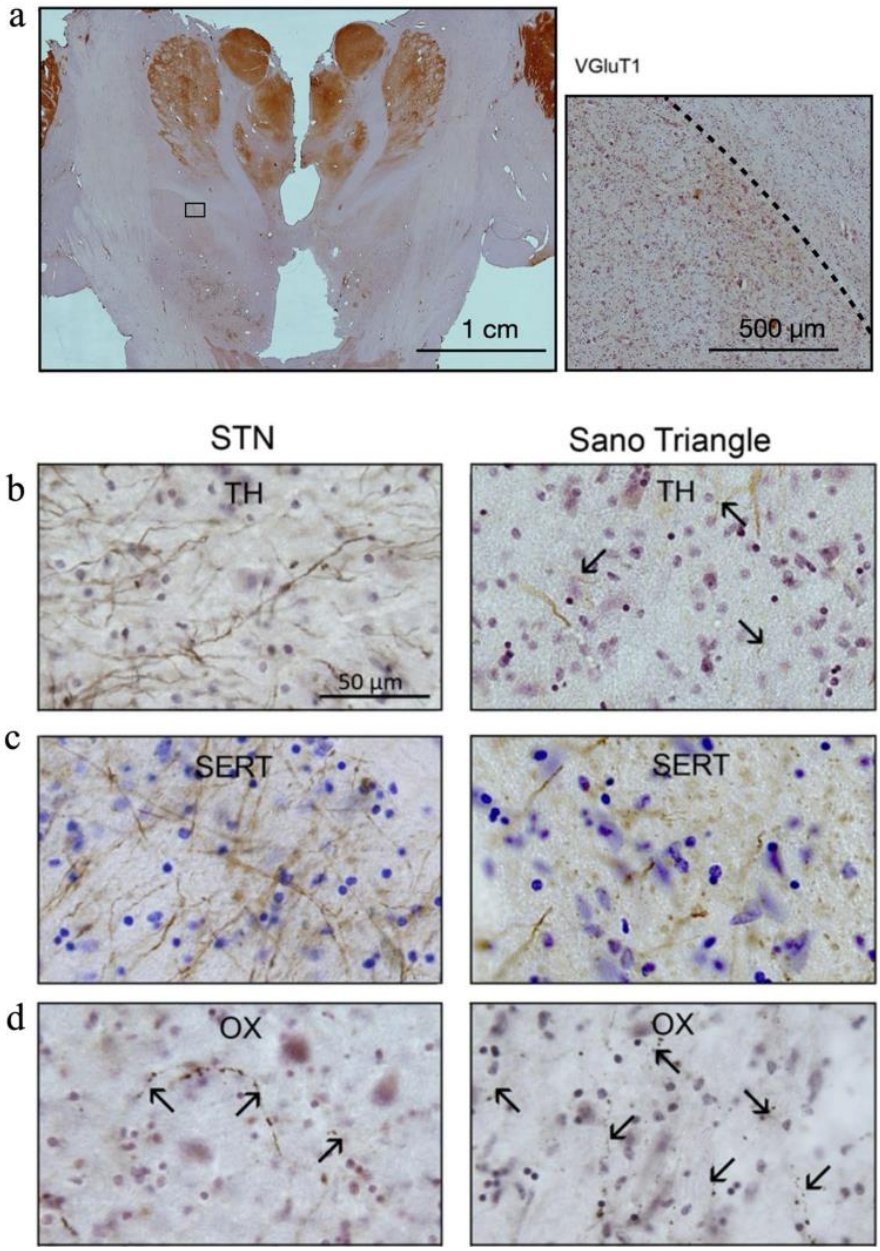


Fig. 5 Various terminal axons in the human MSR. **A** Low magnification photography showing that VGluT1 labelling appeared weaker in the STN compared to the strong labelling of the thalamus and striatum. VGluT1 labelling appears punctiform, as observed in the STN at high magnification. Examples of TH+ **B** SERT+ **C** and OX+ **D** axons seen in the medial STN (left), and in the Sano triangle (right)

of these TH+ axons were myelinated, especially in humans, observed both within the dorsal bundle to the STN as well as within the anteromedial and dorsal parts of the nucleus (Fig. 6A, B). TH+ varicosities often established non-synaptic contacts in the STN. Symmetric synapses were also frequently observed in the anteromedial and dorsal subparts of the STN (Fig. 6C), while less numerous asymmetric synapses were also seen (Fig. 6D). Few TH+ terminals was also detected in the whole MSR, with the Sano triangle being poorly innervated (Fig. 5B).

Compared to TH+ innervation, the regional distribution of ChAT immunostaining was homogenous in the human and macaque STN. Under the electron microscope, numerous unmyelinated ChAT+ axons were observed (Fig. 6E, F). Numerous ChAT+ varicosities containing small and clear vesicles and frequently mitochondria were observed in apposition to cell bodies and dendrites throughout the STN, whereas only a minority of ChAT+ terminal varicosities were engaged in synaptic contacts mainly with unlabelled

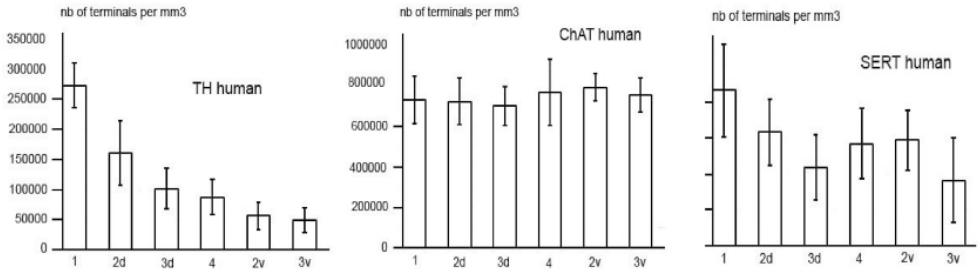
Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

Table 1 Number of TH+ and ChAT+ terminals per mm3 in the different STN subparts per individuals

Individual	n° 1 (x 10^3)	n° 2d (x 10^3)	n° 3d (x 10^3)	n° 4 (x 10^3)	n° 2v (x 10^3)	n° 3v (x 10^3)
TH M1	434 ± 75	285 ± 68	285 ± 37	194 ± 39	135 ± 44	121 ± 16
TH M2	385 ± 61	296 ± 58	282 ± 31	168 ± 64	124 ± 34	106 ± 18
TH H1	270 ± 26	174 ± 48	117 ± 27	87 ± 33	50 ± 26	41 ± 15
TH H2	275 ± 38	147 ± 58	85 ± 32	85 ± 28	61 ± 22	56 ± 14
ChAT M1	953 ± 84	942 ± 109	909 ± 91	974 ± 90	932 ± 88	1056 ± 139
ChAT M2	954 ± 61	957 ± 87	902 ± 121	992 ± 77	928 ± 71	994 ± 145
ChAT H1	752 ± 172	694 ± 163	694 ± 105	780 ± 178	786 ± 93	710 ± 70
ChAT H2	701 ± 61	741 ± 64	699 ± 88	747 ± 148	789 ± 40	789 ± 95
SERT M1	216 ± 33	123 ± 22	84 ± 28	105 ± 23	148 ± 28	123 ± 24
SERT M2	224 ± 27	187 ± 48	83 ± 25	134 ± 42	149 ± 29	80 ± 35
SERT H1	217 ± 37	147 ± 39	129 ± 15	120 ± 40	156 ± 42	120 ± 66
SERT H2	213 ± 64	168 ± 45	88 ± 45	162 ± 49	136 ± 41	61 ± 58

Data are presented as mean ± SD. M1, monkey n°1; M2, monkey n°2; H1, human n°1; H2, human n°2.

Data are also represented as histograms in the humans STN. Please note that the scale of the numbers of terminals is different from one immunostaining to another and cannot be directly compared. However, the anteromedial STN (subpart 1) contains the richest density of TH+ and SERT+ terminals.



dendrites (Fig. 6G, H) and occasionally cell bodies, and were of the asymmetrical and more rarely of symmetrical type.

SERT+ terminals ascended from the brainstem and arborized within the human STN (Fig. 5C). The number of SERT+ axons of passage and branching terminals were quantified in the STN subparts. The highest density of labelled axons was found in the anteromedial subpart (No 1) (p<0.001 when compared with No 3d/3v), and then in the two central STN subparts (No 2d/2v), in the postero-lateral subpart (n° 4), and in the two lateral STN subparts (No 3d/3v) (Table 1). This indicates a decreased mediolateral gradient of SERT+ terminal density in the STN. SERT+ fibres and varicose terminals were densely distributed in the MSR and especially within the Sano triangle (Fig. 5C).

In summary, the anteromedial STN subpart contains the highest density of TH+ elements such as synapses, non-synaptic contacts, cell bodies and myelinated fibers, as well as that the highest density of SERT+ terminals. All these dopaminergic elements were more numerous in human samples compared to samples from macaque. Rare OX+ varicose terminals were found homogeneously in the whole human STN (Fig. 5D), and even more numerous in the Sano triangle but rare in the other part of the MSR (Fig. 5D). Even

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

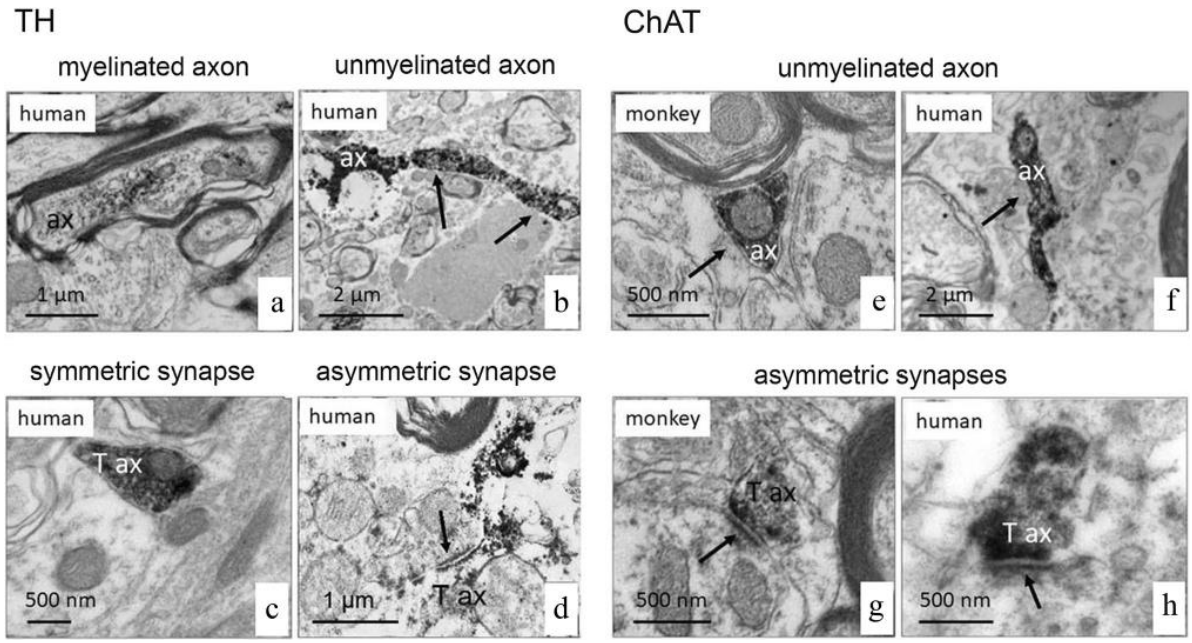


Fig. 6 Electron microscopy of TH (left) and ChAT (right) immunostaining in the human and macaque STN. Left: Examples of a myelinated axon **A**, an unmyelinated long TH+ axon forming non-synaptic contacts (arrows) **B**, and a terminal axon forming a symmetric **C** and an asymmetric synapse in human **D**. The asymmetric synapses are characterized by a postsynaptic density thicker than the presynaptic part (arrows), whereas symmetric synapses present a postsynaptic density similar in width to the presynaptic membrane. Right: Examples of small unmyelinated ChAT+ in monkey **E** and human **F**, and a terminal axon forming asymmetric synapses (arrows) in both species **G**, **H**. *Ax* axon, *Den* dendrite; *T ax* terminal axon

if OX+ axons terminals are numerous in the Sano triangle, the presence of axons in passage cannot be excluded.

Organisation of MFB labelled axons in the human brain

A massive TH+ bundle ascended anteriorly from the ventral tegmental area and the substantia nigra pars compacta (SNc), coursed along the dorsal STN border and constitutes the dopaminergic bundle of the MFB (Fig. 7). SERT+ fibres, originating posteriorly in the dorsal raphe nucleus, coursed posteroanteriorly, passed partly through the ventral tegmental area and dorsomedially to the SNc, and ascended within the MFB dorsomedially to the STN (Fig. 7). This SERT+ bundle was denser more posteriorly and extended more dorsolaterally than the TH+ bundle. ChAT+ fibres run along the dorsal border of the STN on their way to the thalamus and are thus part of the MFB. We also observed that VGluT1+ fibres were homogeneously distributed within the MFB without forming any fibre bundles.

Tridimensional visualisation of the STN, MFB and Sano triangle in the human brain

The three surgical targets located in the subthalamic area are difficult to draw because of the lack of closed boundaries. Their delineations are based, at least partly, on adjacent brain structures. Even the medial limit of the anteromedial STN is impossible to draw with accuracy whatever the immunohistochemical staining. Here, we delineated the three different targets in 2D based on the main morphological and histological features to visualize these main features in 3D. In general, we found that the anteromedial STN is characterized by a dense dopaminergic and serotoninergic innervation. The MFB is mainly constituted by compact dopaminergic and serotoninergic fibres. The Sano triangle showed numerous OX+ fibres and numerous neurons expressing Erα with a mediolateral and anteroposterior decreasing density of staining (Fig. 8).

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

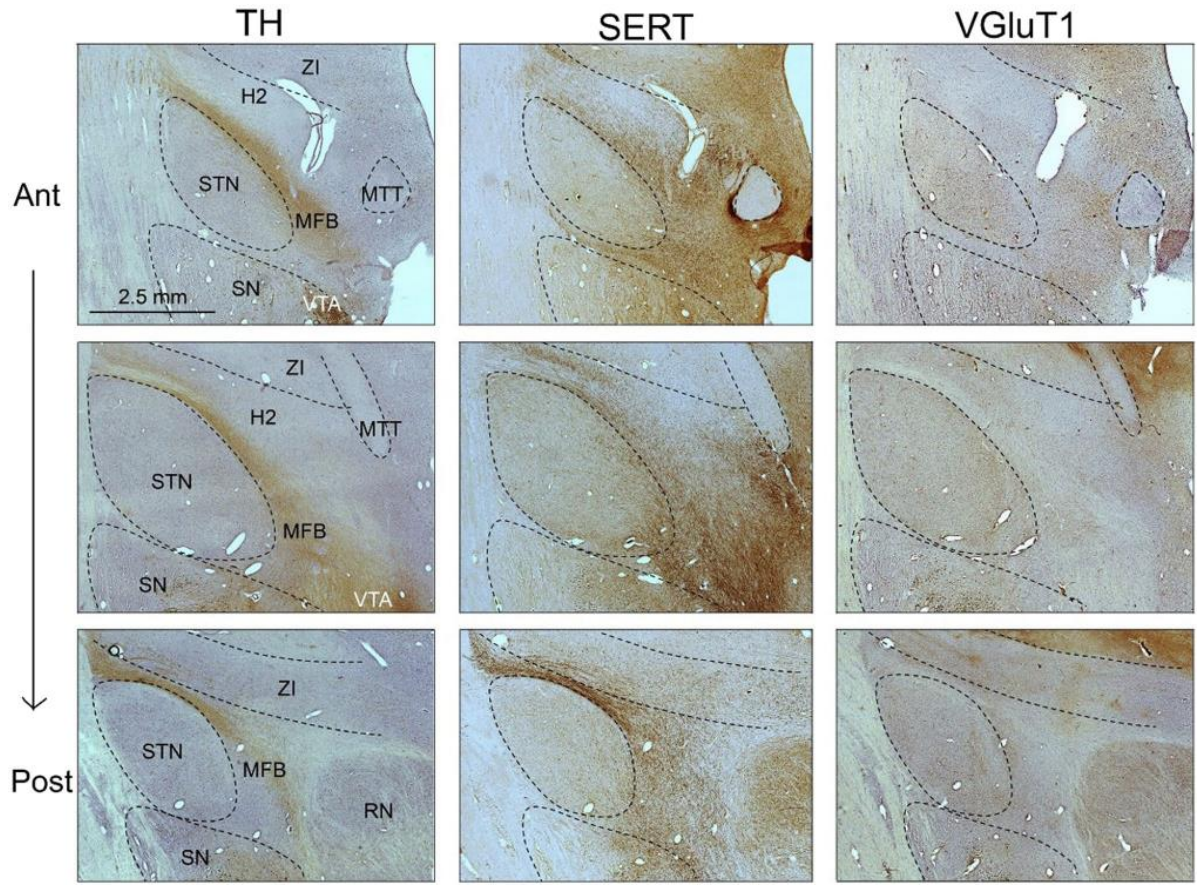


Fig. 7 Various fibres in the MFB in the human brain. Comparison of the distribution of TH (left), SERT (middle), and VGluT1 (right) immunostained axons on three adjacent sections from anterior (Ant) to posterior (Post) level of the MSR. Anteriorly, bundle of labelled TH+ fibres that mainly originates from the ventral tegmental area (VTA) and substantia nigra pars compacta (SN), together with a bundle of labelled SERT+ fibres course along the dorsal STN through the MFB. Posteriorly, at the level of the red nucleus (RN), numerous SERT+ fibres originating in the posterior raphe nucleus course postero-anteriorly and tend to be ventromedially located relative to TH+ fibres. Comparatively, VGluT1+ fibres are more diffusely distributed in the MFB, and more generally within the whole extent of the MSR

Discussion

Our study provides the first detailed description of the neural diversity of the anteromedial STN, the MFB and the Sano triangle using immunohistochemistry and FISH in the primate brain.

The entire MSR that extends from the STN to the midline contains a majority of glutamatergic and GABAergic neurons and receives glutamatergic cortical terminals. The Sano triangle is characterized by the presence of numerous ERα receptors neurons and orexinergic terminals. The MFB is predominantly composed of dopaminergic, serotoninergic and cholinergic fibres organized in compact bundles, containing cholinergic and cortical glutamate fibres. The most striking characteristic of the anteromedial STN is its important dopaminergic and serotoninergic innervation compared to the other STN subparts. Moreover, its anteromedial part has no strict anatomical boundary with the adjacent MSR. These findings provide new insights regarding the morphological organization and the cell and fibre specialization of these three important targets for psychosurgery, highlighting the MSR as a transition zone between the basal ganglia and the limbic systems.

The anteromedial STN

The anteromedial STN appears to have a particular morphological organisation within the nucleus, with its medial border impossible to delineate from the MSR with the staining used. It has also already been shown that the dendrites of the STN neurons cross this anteromedial border in rats (Hammond and Yelnik 1983). It thus appears that the

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

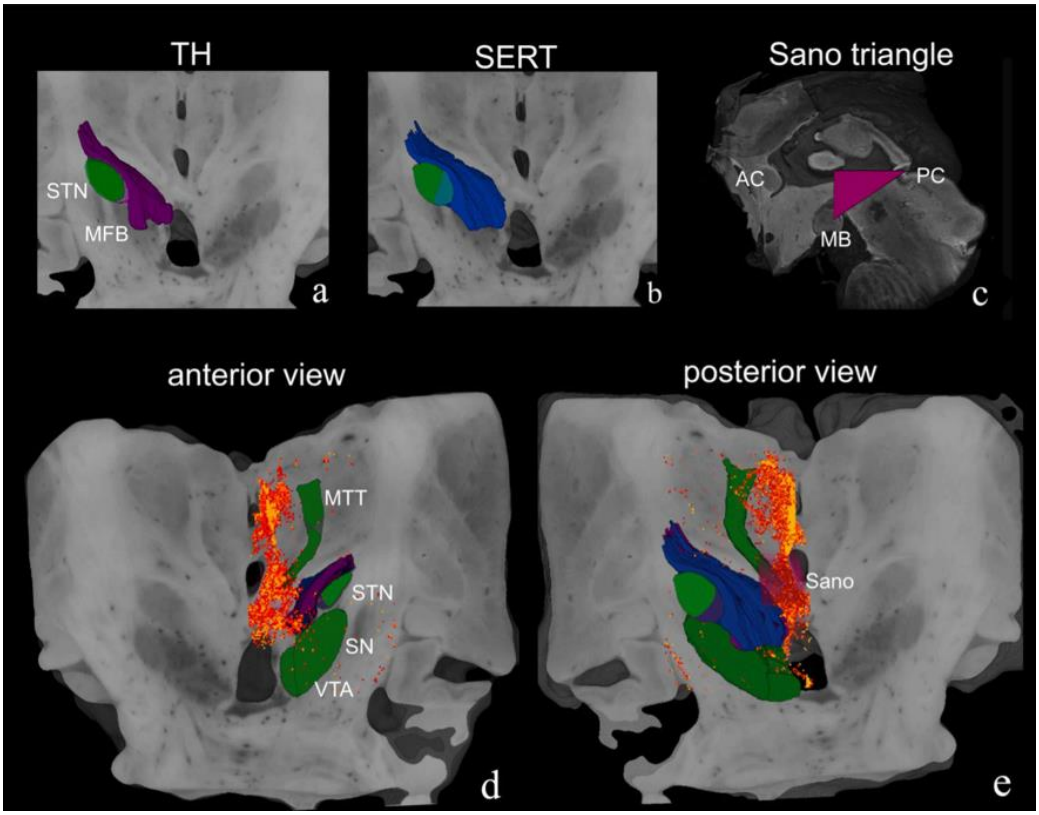


Fig. 8 3D reconstruction illustrating the topographic relationships between the different major structures of the human MSR. **A** Manual segmentation based on histological staining of TH+ fibres (purple) and axon terminals (light purple). **B** SERT+ fibres in the MFB (blue) and SERT+ axon terminals in the STN (light blue) superimposed on a 3D coronal view of a representative coronal section of the cryoblock. **C** The triangle of Sano (pink) is delineated between the posterior commissure (PC), the mid commissural point, and the anterior mammillary body (MB) on a sagittal view of the T2* MRI. **D** Anterior **E** and posterior 3D view of manually segmented structures based on histological staining overlaid on a representative coronal section of the cryoblock. *MTT* Mammillo-thalamic tract, *SN* substantia nigra, *STN* subthalamic nucleus, *VTA* ventral tegmental area, are represented in green, and the Sano triangle in pink. The difference in the density of neurons expressing Erα is represented in **D** and **E**, with brighter colours indicating higher neuron density

STN shares an indistinct border with the MSR, with possible shared axons terminals coming from the limbic GPe (Karachi et al. 2005). Moreover, tract tracing in monkeys and diffusion weighted imaging (DWI) in humans showed that limbic cortical axons project to the anteromedial STN, straddling its border and extending densely to the MSR (Haynes and Haber 2013; Temiz et al. 2019). Our results confirm that the anteromedial STN has specific morphological characteristics that are different from the other parts of the STN. We confirmed that globally the STN has a low density of TH+ terminals (Augood et al. 2000; François et al. 2000) and low concentrations of dopamine (Pifl et al. 1990). However, we observed a heterogeneous and graduated dopaminergic innervation, with a high density of terminals anteromedially within the STN. We also found sparse dopaminergic cell bodies only in this anteromedial part. Moreover, ultrastructural observation showed the presence of TH+ axon varicosities without synaptic specializations mainly located in this anteromedial subpart, which suggests the existence of a volumic transmission of dopamine from the anteromedial to the other STN subparts (Fuxe et al. 1988). The dopaminergic innervation of the STN is notable due to the presence of myelinated axons within the nucleus, particularly in the human anteromedial STN. The existence of unmyelinated DA axons was previously reported in the striatum of rodent (Descarries et al. 1996) as well as in the rat STN (Cragg et al. 2004). In contrast, myelinated TH+ axons have only described in the substantia nigra and the striatum in macaques and humans (Arsenault et al. 1988; Kung et al. 1998; Roberts et al. 1997) and in the macaque globus pallidus (Eid and Parent 2015). Here, we demonstrate that myelinated TH+ fibers are also found in macaque and human STN, with more myelinated dopaminergic fibers in the human STN. Myelinization and saltatory conduction

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

represent an important evolutionary strategy that could explain this difference. The speed of conduction along a myelinated axon scales relatively linearly with axon diameter (Hursh 1939), and axon size distributions account for the scaling of white matter volume with respect to brain size (Wang et al. 2008). The STN serotoninergic innervation is also heterogeneous (Mori et al. 1985; Parent et al. 2011) and follows a decreasing mediolateral gradient similar to that of dopaminergic innervation. Conversely, cholinergic innervation is homogeneous throughout the nucleus. We found that GABAergic neurons, which are considered as interneurons, were distributed homogeneously throughout the whole STN, whereas they have been reported to be significantly more numerous in the anteromedial part in humans (Hardman et al. 2002; Levesque and Parent 2005). The fact that we did not find this distribution could be explained by the fact that we only mapped (and did not quantify) these neurons in monkeys and not at all in humans. Nevertheless, our data showed that the anteromedial STN is different from the other nucleus subparts, and suggest that dopamine and serotonin could play a specific role in emotional and motivational processing within the STN.

In the context of DBS in PD patients, the psychiatric adverse effects that may occur are commonly attributed to misplacing electrodes too anterior and ventromedial within the STN or to selecting ventral stimulating contacts (Somma et al. 2022). Moreover, recent electrophysiological experiments performed in PD and OCD patients that underwent STN-DBS confirmed that STN activity varies according to the location of the recording contacts within the nucleus, with a strong emotion-related and a weak motor-related modulation of oscillatory activity in the anterior-ventromedial compared to the posterior-dorsolateral STN subparts (Buot et al. 2013; Eitan et al. 2013). Interestingly, the magnitude of the emotional effect recorded varies according to the valence of the stimulus, with pleasant stimuli only encoded by OCD patients, without dopaminergic depletion, that were implanted into the anteromedial STN (Buot et al. 2021). Here, we suggest that the anteromedial limbic STN has the dual advantage of belonging to the basal ganglia and sharing its medial boundary with the MSR where limbic pathways such as the MFB are located. These anatomical features make the anteromedial STN an ideal theoretical DBS target to alleviate OCD, a disorder that involves dysfunction of the habit-formation and emotional networks.

The MFB

The MFB passes through the posterior MSR, located between the STN and the substantia nigra, the red nucleus, and the mammillo-thalamic tract (Coenen et al. 2019). The MFB comprises a large dopaminergic bundle originating in both the SNc and the ventral tegmental area. This dopaminergic branch of the MFB runs along the dorsal border of the STN on its way to the striatum (Lavoie et al. 1989). Interestingly, we showed, within the dorsal border of the human STN, the presence of dopaminergic myelinated axons, a characteristic that has only previously been described in the basal ganglia of primates (Kung et al. 1998; Eid and Parent 2015). The MFB is a recent target for DBS to treat patients suffering first from treatment-resistant depression (Coenen et al. 2011, 2019; Fenoy et al. 2021) and second from severe OCD (Coenen et al. 2016). The action of high frequency stimulation of the MFB may activate these dopaminergic axons, including those arising from the VTA and terminating within the nucleus accumbens (Miguel Telega et al. 2022). It is possible that the activation of this structure from its dopaminergic fibres could mediate both alleviation of mood and anti OCD effects. However, our results show that the MFB is also formed by a broad serotoninergic bundle following a roughly similar pathway (Parent et al. 2011), as well as by cholinergic (Eid et al. 2016) and glutamatergic fibres. This anatomical complexity makes the physiological hypothesis very wide and with poor specificity. Stimulating the MFB must thus probably activate all these different types of fibres. Moreover, it is probable that other fibres such as cortico-brainstem fibres or other microfibres and cell bodies present in the field of stimulation may also be recruited by the MFB-DBS (Haber et al. 2021). Their specific role regarding clinical results is still debated and difficult to determine.

The Sano triangle

We observed the presence of numerous neurons with a strong nuclear ERα labelling over the whole extent of the MSR, and especially in the medial and anterior part of the Sano triangle, an entity that was first described as a target to treat pathological aggressiveness. In the literature, high levels of ERα expression have been reported in the hypothalamus, and in other limbic brain areas such as the amygdala, the basal forebrain and the mammillary body (Osterlund et al. 2000; Kruijver et al. 2002; Perez et al. 2004). This suggests that the Sano triangle can be considered as a limbic structure *per se*. Previous experimental studies have shown the role of ERα hypothalamic neurons in aggressive behaviour, the lack of ERα gene severely reducing the production of aggressive behaviour in male mice (Ogawa et al. 1997). Interestingly, the use of optogenetic techniques within the ventrolateral subdivision of the ventromedial hypothalamus (VMHvl) of mice, has shown that activation of ERα+ neurons are sufficient to initiate attack, and their activity is continuously required during ongoing agonistic behaviour. Surprisingly, weaker optogenetic activation of these same neurons were shown to promote sexual behaviour, rather than attack, towards both males and females (Lee et al. 2014).

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

Another characteristic of the Sano triangle is its orexinergic innervation which is denser relative to other parts of the MSR. Orexin being a hypothalamic neuropeptide, this demonstrates direct projection from the hypothalamus to the Sano triangle. It is interesting to note that orexin is reported as playing a role in regulating complex emotional responses (Soya and Sakurai 2020), in particular in pathological anxiety and stress responses (Suzuki et al. 2005; Johnson et al. 2010). Another reason for considering the Sano triangle as limbic is the fact that it receives dense limbic cortical inputs (Temiz et al. 2019), assessed here by the presence of VGluT1 terminals. Finally, the Sano triangle also contains a small dopaminergic neuronal population, which corresponds to the A11 group (Kitahama et al. 1998). These neurons, which project to the spinal cord (Barraud et al. 2010) are thought to be involved in painful conditions such as restless leg syndrome (Clemens et al. 2006) and particular headaches (Charbit et al. 2009). However, how neuromodulation of which specific pathways within the Sano triangle could reduce pathological aggressive behaviour has still to be elucidated.

3D histological and deformable atlas for individual targeting

These three surgical targets within the MSR are particularly small and difficult to reach for a given patient. Improving targeting accuracy necessitates the development of high-quality imagery tools to take into account anatomical delineation using histological findings and diffusion sequences. The present study provided new insights into the 3D morphological organisation of cell and fibre components that are involved in the volume of activated tissue induced by DBS or in surgical lesions. In the near future, it would be useful to register this 3D atlas of the MSR to the individual MRI of patient to accurately localise the structure or substructure that we wish to target and stimulate. We believe that detailed morphological observations in 3D, together with new individual diffusion MRI tractography and high-resolution morphological images, could improve the results of neuromodulation to alleviate severe and resistant psychiatric condition in the future.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1007/s00429-023-02691-2.

Acknowledgement We are grateful to Marie-Paule Muriel for her help and expertise for the electron microscopy. We are grateful to the anatomy department of "le Fer à Moulin" for providing human brain samples. We thank Max Westby for English editing.

Author contributions We confirm that the manuscript has been read and approved by all named authors.

Funding Histological analyses were supported by a grant from the Fondation de France. MS is supported by Boston Scientific. NT is supported by through a grant from a private foundation. The non-human primate brains acquired through support from an ATIP-Avenir (INSERM) grant to Brian Lau.

Data Availability Enquiries about data availability should be directed to the authors.

Declarations

Conflict of interest The other authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose. CK receives fees from Boston Scientific and Medtronic for conferences and meetings organization. HB receives fees from Boston Scientific for workshops organization.

References

Arsenault MY, Parent A, Seguela P, Descarries L (1988) Distribution and morphological characteristics of dopamine-immunoreactive neurons in the midbrain of the squirrel monkey (Saimiri sciureus). J Comp Neurol 267:489–506

Augood J, Hollingsworth ZR, Standaert DG, Emson C, Penney JB (2000) Localization of dopaminergic markers in the human subthalamic nucleus. J Comp Neurol 421(2):247–255

Barbier M, Risold PY (2021) Understanding the Significance of the Hypothalamic Nature of the Subthalamic Nucleus. eNeuro. 8(5):ENEURO.0116-21.2021. https://doi.org/10.1523/ENEURO.0116-21.2021

Barraud Q, Obeid I, Aubert I et al (2010) Neuroanatomical study of the A11 diencephalospinal pathway in the non-human primate. PLoS One. 5(10):e13306. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013306

Buot A, Welter ML, Karachi C et al (2013) Processing of emotional information in the human subthalamic nucleus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 84(12):1331–1338. https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-302158

Buot A, Karachi C, Lau B et al (2021) Emotions Modulate Subthalamic Nucleus Activity: New Evidence in Obsessive-Compulsive Disorder and Parkinson's Disease Patients. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimag 6(5):556–567

Carpenter MB (1991) Core text of neuroanatomy. In: Carpenter MB (ed) Williams and Wilkins. USA

Chabardes S, Krack P, Piallat B et al (2020) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in obsessive–compulsive disorders: Long-term follow-up of an open, prospective, observational cohort. JNNP 91(12):1349–1356. https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323421

Charbit AR, Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ (2009) Neurons of the dopaminergic/calcitonin gene-related peptide A11 cell group modulate neuronal firing in the trigeminocervical complex: an electrophysiological and immunohistochemical study. J Neurosci 29(40):12532–12541. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2887-09.2009

Clemens S, Rye D, Hochman S (2006) Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. Neurology 67(1):125–130. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000223316.53428.c9

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

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

Coenen VA, Schlaepfer TE, Goll P et al (2016) The medial forebrain bundle as a target for deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. CNS Spectr 493:1–8. https://doi.org/10.1017/s1092852916000286

Coenen VA, Bewernick BH, Kayser S et al (2019) Superolateral medial forebrain bundle deep brain stimulation in major depression: a gateway trial. Neuropsychopharmacology 44(7):1224–1232. https://doi.org/10.1038/s41386-019-0369-9

Cragg SJ, Baufreton J, Xue Y, Bolam JP, Bevan MD (2004) Synaptic release of dopamine in the subthalamic nucleus. Eur J Neurosci 20:1788–1802

Descarries L, Watkins KC, Garcia S, Bosler O, Doucet G (1996) Dual character, asynaptic and synaptic, of the dopamine innervation in adult rat neostriatum: a quantitative autoradiographic and immunocytochemical analysis. J Comp Neurol 375:167–186

Dumas S, Wallén-Mackenzie Å (2019) Developmental Co-expression of Vglut2 and Nurr1 in a Mes-Di-Encephalic Continuum Preceeds Dopamine and Glutamate Neuron Specification. Front Cell Dev Biol 28(7):307. https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00307

Eid L, Parent M (2015) Morphological evidence for dopamine interactions with pallidal neurons in primates. Front Neuroanat 9:111. https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00111

Eid L, Parent A, Parent M (2016) Asynaptic feature and heterogeneous distribution of the cholinergic innervation of the globus pallidus in primates. Brain Struct Funct 221:1139–1155. https://doi.org/10.1007/s00429-014-0960-0

Eitan R, Shamir RR, Linetsky E et al (2013) Asymmetric right/left encoding of emotions in the human subthalamic nucleus. Front Syst Neurosci 7:69. https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00069

Felten DL, Sladek JR Jr (1983) Monoamine distribution in primate brain V Monoaminergic nuclei: anatomy, pathways and local organization. Brain Res Bull 10(2):171–284. https://doi.org/10.1016/0361-9230(83)90045-x

Fenoy AJ, Quevedo J, Soares JC (2021) Deep brain stimulation of the "medial forebrain bundle": a strategy to modulate the reward system and manage treatment-resistant depression. Mol Psychiatry 27(1):574–592. https://doi.org/10.1038/s41380-021-01100-6

François C, Savy C, Jan C (2000) Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in MPTP-treated monkeys, and in Parkinson's disease patients. J Comp Neurol 425(1):121–129. https://doi.org/10.1002/1096-9861(20000911)425:1%3c121::aid-cne10%3e3.0.co;2-g

Fuxe K, Cintra A, Agnati LF, Härfstrand A, Goldstein M (1988) Studies on the relationship of tyrosine hydroxylase, dopamine and cyclic amp-regulated phosphoprotein-32 immunoreactive neuronal structures and d1 receptor antagonist binding sites in various brain regions of the male rat-mismatches indicate a role of d1 receptors in volume transmission. Neurochem Int 13(2):179–197. https://doi.org/10.1016/0197-0186(88)90054-x

Gippert SM, Switala C, Bewernick BH (2017) Deep brain stimulation for bipolar disorder-review and outlook. CNS Spectr 22(3):254–257. https://doi.org/10.1017/S1092852915000577

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. https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90009-x

Haber SN, Yendiki A, Jbabdi S (2021) Four deep brain stimulation targets for obsessive-compulsive disorder: are they different? Biol Psychiatry 90(10):667–677. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.06.031

Hardman CD, Henderson JM, Finkelstein DI (2002) Comparison of the basal ganglia in rats, marmosets, macaques, baboons, and humans: volume and neuronal number for the output, internal relay, and striatal modulating nuclei. J Comp Neurol 445(3):238–255. https://doi.org/10.1002/cne.10165

Haynes WIA (2013) Haber SN (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. https://doi.org/10.1523/jneurosci.4674-12

Hursh JB (1939) Conduction velocity and diameter of nerve fibres. Am J Physiol 127:131–139

Johnson PL, Truitt W, Fitz SD et al (2010) A key role for orexin in panic anxiety. Nat Med 16(1):111–115. https://doi.org/10.1038/nm.2075

Karachi C, Yelnik J, Tandé D et al (2005) The pallidosubthalamic projection: an anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. Mov Dis 20(2):172–180. https://doi.org/10.1002/mds.20302

Kitahama K, Ikemoto K, Jouvet A (1998) Aromatic L-amino acid decarboxylase- and tyrosine hydroxylase-immunohistochemistry in the adult human hypothalamus. J Chem Neuroanat 16(1):43–55. https://doi.org/10.1016/s0891-0618(98)00060-x

Kruijver FP, Balesar R, Espila AM, Unmehopa UA, Swaab DF (2002) Estrogen receptor-alpha distribution in the human hypothalamus in relation to sex and endocrine status. J Comp Neurol 454(2):115–139. https://doi.org/10.1002/cne.10416

Kung L, Force M, Chute DJ, Roberts RC (1998) Immunocytochemical localization of tyrosine hydroxylase in the human striatum: a postmortem ultrastructural study. J Comp Neurol 390:52–62

Lavoie B, Smith Y, Parent A (1989) Dopaminergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey as revealed by tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. J Comp Neurol 289(1):36–52. https://doi.org/10.1002/cne.902890104

Lee H, Kim DW, Remedios R et al (2014) Scalable control of mounting and attack by Esr1+ neurons in the ventromedial hypothalamus. Nature 509(7502):627–632. https://doi.org/10.1038/nature13169

Lévesque JC, Parent A (2005) GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. Mov Disord 20(5):574–84. https://doi.org/10.1002/mds.20374

Mallet L, Schüpbach M, N'Diaye K et al (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 U S A 104(25):10661–10666. https://doi.org/10.1073/pnas.0610849104

Mallet L, Polosan M, Jaafari N et al (2008) Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. N Engl J Med 359(20):2121–2134. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708514

Micieli R, Rios AL, Aguilar RP et al (2017) Single-unit analysis of the human posterior hypothalamus and red nucleus during deep brain stimulation for aggressivity. J Neurosurg 126(4):1158–1164. https://doi.org/10.3171/2016.4.JNS141704

Miguel Telega L, Ashouri Vajari D, Stieglitz T et al (2022) New insights into In vivo dopamine physiology and neurostimulation: a fiber photometry study highlighting the impact of medial forebrain bundle deep brain stimulation on the nucleus accumbens. Brain Sci 12(8):1105. https://doi.org/10.3390/brainsci12081105

Mori S, Takino T, Yamada H, Sano Y (1985) Immunohistochemical demonstration of serotonin nerve fibers in the subthalamic nucleus of the rat, cat and monkey. Neurosci Lett 62(3):305–309. https://doi.org/10.1016/0304-3940(85)90566-x

Nauta WJ, Haymaker W (1969) Hypothalamic nuclei and fiber connections. In: Thomas CC (ed) The hypothalamus. Thomas Books, Springfi eld, Illinois, USA, pp 136–200

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C (2008) The human central nervous system. Springer, New York

Ogawa S, Lubahn DB, Korach KS, Pfaff DW (1996) Behavioral effects of estrogen receptor gene disruption in male mice. Proc Natl Acad Sci USA 94(4):1476–1481. https://doi.org/10.1073/pnas.94.4.1476

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

Oldani L, Benatti B, Macellaro M et al (2021) A case of treatment-resistant bipolar depression and comorbid OCD treated with deep brain stimulation of the medial forebrain bundle: 5 years follow-up results. J Clin Neurosci 89:103–105. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.04.033

Osterlund MK, Keller E, Hurd YL (2000) The human forebrain has discrete estrogen receptor alpha messenger RNA expression: high levels in the amygdaloid complex. Neuroscience 95(2):333–342. https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00443-1

Ourselin S, Roche A, Prima S, Ayache N (2000) Block Matching: A General Framework to Improve Improve Robustness of Rigid Registration of Medical Images. In: DiGioia A and Delp S (Eds), Third International Conference on Medical Robotics, Imaging And Computer Assisted Surgery (MICCAI 2000), Lectures Notes in Computer Science, pages 557–566, Pittsburgh, Penn, USA. Springer

Parent M, Wallman MJ, Descarries L, Parent A (2011) Serotonin innervation of basal ganglia in monkeys and humans. J Chem Neuroanat 41(4):256–265. https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2011.04.005

Perez S, Sendera TJ, Kordower JH, Mufson EJ (2004) Estrogen receptor alpha containing neurons in the monkey forebrain: lack of association with calcium binding proteins and choline acetyltransferase. Brain Res 1019(1–2):55–63. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.05.101

Pifl C, Bertel O, Schingnitz G, Hornykiewicz O (1990) Extrastriatal dopamine in symptomatic and asymptomatic rhesus monkeys treated with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Neurochem Int 17:263–270

Roberts RC, McKim R, Kung L, Crosby K, Chute DJ (1997) The immunocytochemical localization of tyrosine hydroxylase in the human substantia nigra: A postmortem ultrastructural study. Schizophr Res 24:41

Sano K (1962) Sedative neurosurgery. Neurol Med-Chir 4:112–142. https://doi.org/10.2176/nmc.4.112

Sano K, Yoshioka M, Ogashiwa M et al (1966) Postero-medial hypothalamotomy in the treatment of aggressive behaviors. Stereot Funct Neurosci 27:164–167. https://doi.org/10.1159/000103949

Sano K, Mayanagi Y, Sekino H et al (1970) Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. J Neurosurg 33:689–707. https://doi.org/10.3171/jns.1970,33(6),pp.0689

Schaltenbrand G, Wahren W, Hassler R (2005) Atlas for stereotaxy of the human brain: With an accompanying guide

Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S et al (2013) Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. Biol Psychiatry 73(12):1204–1212. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.034

Sébille SB, Rolland AS, Faillot M et al (2019) Normal and pathological neuronal distribution of the human mesencephalic locomotor region. Mov Disord 34(2):218–227

Somma T, Esposito F, Scala MR et al (2022) Psychiatric symptoms in parkinson's disease patients before and one year after Subthalamic nucleus deep brain stimulation therapy: role of lead positioning and not of total electrical energy delivered. J Pers Med. 12(10):1643. https://doi.org/10.3390/jpm12101643

Soya S, Sakurai T (2020) Evolution of orexin neuropeptide system: structure and function. Front Neurosci 10(14):691. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00691

Suzuki M, Beuckmann CT, Shikata K, Ogura H, Sawai T (2005) Orexin-A (hypocretin-1) is possibly involved in generation of anxiety-like behavior. Brain Res 1044(1):116–121. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.03.002

Swaab DF (2003) Human Hypothalamus: Basic and Clinical Aspects, Part I. 1st Edition, Print Book

Temiz G, Sébille SB, Francois C et al (2019) The anatomo-functional organization of the hyperdirect cortical pathway to the subthalamic area using in vivo structural connectivity imaging in humans. Brain Struct Funct 225:1–15. https://doi.org/10.1007/s00429-019-02012-6

Torres CV, Sola RG, Pastor J et al (2013) Long-term results of posteromedial hypothalamic deep brain stimulation for patients with resistant aggressiveness. J Neurosurg 119(2):277–287. https://doi.org/10.3171/2013.4.JNS121639

Torres CV, Blasco G, García MN et al (2020) Deep brain stimulation for aggressiveness: long-term follow-up and tractography study of the stimulated brain areas. J Neurosurg. 7:1–10

Wang SS, Shultz JR, Burish MJ, Harrison KH, Hof PR, Towns LC et al (2008) Functional trade-offs in white matter axonal scaling. J Neurosci 28:4047–4056

Welter ML, Schüpbach M, Czernecki V et al (2014) Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. Neurology 82(15):1352–1361. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000315

Yan H, Elkaim LM, Venetucci Gouveia F et al (2022) Deep brain stimulation for extreme behaviors associated with autism spectrum disorder converges on a common pathway: a systematic review and connectomic analysis. J Neurosurg 21:1–10. https://doi.org/10.3171/2021.11.JNS21928

Yelnik J, Bardinet E, Dormont D et al (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

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

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.

Supplementary method 1: Details for immunohistochemical methods

Adjacent series of regularly interspaced sections (1/10, 500 µm) of human and monkey brains were immunohistochemically processed for tyrosine hydroxylase (TH) using a mouse monoclonal antibody (1/250, MAB318, Merck Millipore, Massachusetts, USA), for orexin A (OX) using a rabbit polyclonal antibody (1/2000, H-003-30, Phoenix Pharmaceuticals, Burlington, CA, USA) for anti-serotonin transporter (SERT) using a mouse monoclonal antibody (1/5000, MAB5618, Merck Millipore, Merck Millipore, Massachusetts, USA), for vesicular glutamate transporter 1 (VGluT1) using a guinea pig polyclonal antibody (1/2000, AB5905, Merck Millipore, Massachusetts, USA), for choline acetyltransferase (ChAT) using a goat anti-ChAT (1: 200, in PBS 0.1 M; Millipore), and for α type oestrogen receptors (ERα) using a rabbit polyclonal anti-Erα antibody (1/500, 06-935, Merck Millipore, Massachusetts, USA). Labelling with Erα antibody was performed since its distribution has been demonstrated in brain regions associated with emotional homeostatic behaviours such as the basal forebrain, amygdala, hippocampus and hypothalamus (Osterlund et al. 2000; Kruijver et al. 2002; Perez et al. 2004). Briefly, the sections were rinsed twice in PBS 0.1M (TBS 0.1M for vGluT1 immmunostaining) then treated with 20% Methanol and 3% H_2O_2 in PBS 0.1M (TBS 0.1M for VGluT1) for 20 min to block endogenous peroxidase activity then rinsed twice and preincubated in 0.3% Triton X-100 in PBS 0.1 M (TBS 0.1M for VGluT1) containing 33% normal serum and 3% bovine serum albumin (5% for VGluT1) for one hour at room temperature. After thorough washing in PBS 0.1M or TBS 0.1M, sections were incubated with the primary antibodies and 5% normal serum, 3% bovine serum albumin in 0.02% Thimerosal in PBS 0.1M (10% normal serum, 3% bovine serum albumin in 0.3% Triton X-100 in TBS 0.1M for VGluT1) for 48h at 4°C. After rinsing, sections were incubated with secondary antibodies from the appropriate species (1/250, Vector Laboratories, Burlington, CA, USA) in PBS 0.1M or TBS 0.1M. Peroxidase-conjugated anti-mouse, anti-rabbit or anti-guinea pig

secondary antibody immunoreactivity was then visualized using an avidin–biotin complex kit (Vector Laboratories, Burlington, CA, USA) with diaminobenzidine (Sigma) as a chromogen. The antiserum specificity was confirmed in control experiments in which the primary antiserum was omitted.

Kruijver FP, Balesar R, Espila AM, Unmehopa UA, Swaab DF (2002) Estrogen receptor-alpha distribution in the human hypothalamus in relation to sex and endocrine status. J Comp Neurol 454(2):115-139. doi: 10.1002/cne.10416.

Osterlund MK, Keller E, Hurd YL (2000) The human forebrain has discrete estrogen receptor alpha messenger RNA expression: high levels in the amygdaloid complex. Neuroscience 95(2):333-342. doi: 10.1016/s0306-4522(99)00443-1.

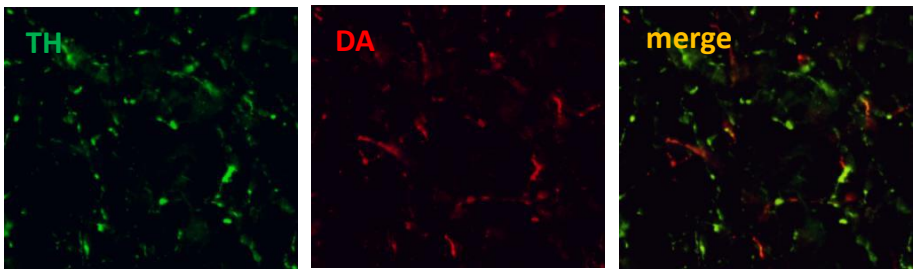
Perez S, Sendera TJ, Kordower JH, Mufson EJ (2004) Estrogen receptor alpha containing neurons in the monkey forebrain: lack of association with calcium binding proteins and choline acetyltransferase. Brain Res 1019(1-2):55-63. doi: 10.1016/j.brainres.2004.05.101.

Supplementary method 2: double TH and DAT immunohistochemical staining

Sections were incubated for 3 days at 4°C with mouse anti-TH (product n°22941; Immunostar, Hudson, WI, USA) (1: 250) and rat anti-DAT (product n° MAB369 ; EMD Millipore Corporation, Temecula, CA, USA) (1: 7500). After rinses, sections were first incubated with biotinylated rabbit anti-rat (product n° BA-4001 ; Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA) to amplify the DAT signal and then incubated in a solution containing 1:200 dilutions of Alexa Fluor 555 donkey anti-mouse (product n°A-31570 ; Molecular Probes, Life Technologies, Burlington, ON, Canada) and Dylight 488 Streptavidin (product n° 042-03-30-00 ; KPL, Inc., Gaithersburg, MD, USA). Sections were mounted, processed with autofluorescence eliminator reagent (product n° 2160; EMD Millipore Corporation) and coverslipped with Mowiol medium (product n° 475904; EMD Millipore Corporation). Sections were examined and imaged with a

fluorescent Leica DM4000B microscope (Leica Microsystems, Nanterre, France). Two coronal sections at the level of the substantia nigra pars compacta and of the locus coeruleus in monkeys were also processed for double immunofluorescence to control for potential cross-reactivity of secondary antibodies.

Supplementary Figure 1: double TH and DAT immunohistochemical staining



Supplementary Fig. 1: Double TH and DAT labelled axons in the macaque STN. TH+ axons (green fluorescence) were co-labelled with DAT+ axons (red fluorescence) as seen after merging the fluorescent images (yellow fluorescence). This result assesses the dopaminergic nature of TH+ axons.

Étude II

Comparaison morphologique entre l'hypothalamus postérieur et le triangle de Sano

Introduction et objectif

Comme dit précédemment, dans la partie la plus médiale de la RMS, le triangle de Sano a été décrit comme une cible neurochirurgicale pour traiter l'agressivité pathologique chez les patients schizophréniques et atteints de troubles du spectre autistique grâce à des lésions stéréotaxiques (Sano, 1962; Sano et al., 1966, 1970). Cette cible est toujours utilisée en chirurgie lésionnelle ou en SCP dans la même indication (Franzini et al., 2005, 2010, 2013; Torres et al., 2013, 2020; Gouveia et al., 2021; Contreras Lopez et al., 2021). Elle est aussi utilisée, plus rarement, pour traiter les algies vasculaires de la face rebelles (Leone et al., 2001; Franzini et al., 2003, 2005, 2010; D. Fontaine, Lazorthes, et al., 2010).

Cette cible a été identifiée par Sano comme étant l'« hypothalamus postérieur » (Sano, 1962; Sano et al., 1966, 1970). Cependant, le triangle de Sano est situé en arrière du corps mamillaire qui lui, est considéré comme la limite postérieure de l'hypothalamus (Carpenter, 1991; Swaab, 2003; Schaltenbrand et al., 2005; Nieuwenhuys et al., 2008; Dudás, 2021), entrainant une confusion structurelle qui persiste encore aujourd'hui. Toutefois, les limites de l'hypothalamus latéral et postérieur sont elles-mêmes arbitraires et leur terminologie controversée (Swaab, 2003). En effet, si l'hypothalamus postérieur comprend un certain nombre de noyaux – corps mamillaire, qui contient les noyaux mamillaires médial et latéral, noyau tubéro-mamillaire et du noyau hypothalamique postérieur (Saper, 1990; Braak & Braak, 1992; Swaab, 2003), il existerait une certaine continuité entre le noyau hypothalamique postérieur et la PAG (Nauta, 1969; Carpenter, 1991). L'hypothalamus latéral, lui, n'est pas constitué de noyaux distincts mais composé d'amas diffus de neurones entremêlés dans les faisceaux d'axones du MFB qui le traverse longitudinalement (Parent & Perkins, 2018), rendant la détermination d'une limite arbitraire. Du fait de cette absence de limites claires, définir le triangle de Sano est difficile et son organisation morphologique – notamment la présence de

neurones organisés en noyaux et/ou la présence de fibres – n'est pas bien connue chez le primate.

Comme présenté en introduction[73], si ses limites anatomiques restent sujettes à discussion, l'hypothalamus latéral et postérieur peut être défini grâce à l'expression de marqueurs spécifiques, tels que l'hypocrétine/orexine ou l'histamine : les neurones à orexine sont répartis le long du fornix et à la jonction du fornix et du corps mamillaire (Swanson et al., 2005; Krolewski et al., 2010; Shan et al., 2015; Azeez et al., 2021) et les neurones à histamine sont localisés dans le noyau tubéro-mamillaire (Castrén & Panula, 1990; Panula et al., 1990; Panula & Nuutinen, 2013; Krolewski et al., 2010). Ces neurones à orexine et histamine ne sont présents que dans cette partie du cerveau. Les études anatomiques s'intéressant à l'hypothalamus s'arrêtent au corps mamillaire, vu comme limite postérieure arbitraire de cette structure, et on ignore si ces neurones sont présents à des niveaux plus postérieurs et notamment, au niveau du triangle de Sano. La présence de ces neurones à des niveaux plus postérieurs serait un argument en faveur de la nature hypothalamique du triangle de Sano, définition d'un « hypothalamus rétro-mamillaire » décrit par certains auteurs (Schaltenbrand et al., 2005). Enfin, l'hypothalamus contient également des groupements de neurones dopaminergiques parmi lesquels le groupe A11 est décrit par certains auteurs comme localisé au niveau de l'hypothalamus postérieur (Tanaka et al., 1982; Kitahama et al., 1998; Barraud et al., 2010) tandis que pour d'autres, il se situerait au niveau de la PAG (Sanchez-Gonzalez, 2005). Ceci illustre bien la confusion sur la limite postérieure de l'hypothalamus car, plus précisément, ce groupe A11 se trouve entre le troisième ventricule médialement et le MTT latéralement (Earley et al., 2009; Barraud et al., 2010) ce qui le situerait au niveau du triangle de Sano.

Notre objectif était d'identifier précisément les différentes populations neuronales et les faisceaux de fibres présents au sein de l'hypothalamus postérieur et du triangle de Sano chez le primate et de montrer les analogies et les différences anatomiques entre ces deux régions.

[73] Cf. **Partie II-C.** ***1. Problématique de la délimitation de la RMS***.

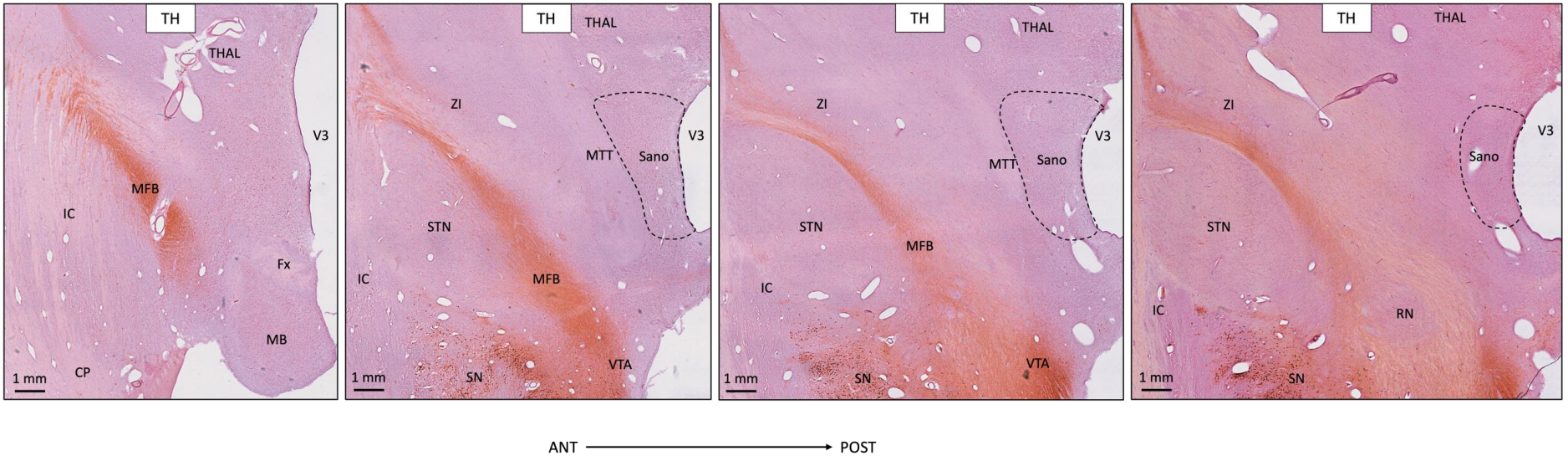
Matériel et Méthode

Les cerveaux humains (H1 et H2) et de macaque (M1 et M2) utilisés dans l'**Étude I** ont été étudiés. Les modalités de préparation et d'extraction de la région d'intérêt de chacun de ces cerveaux a été détaillée dans l'**Étude I** et l'**Article** qui lui est attaché.

Des marquages immunohistochimiques ont été réalisés sur des séries de coupes adjacentes afin de mettre en évidence la tyrosine hydroxylase (TH), l'histidine décarboxylase (HDC), l'orexine (OxA) et le transporteur de la sérotonine (SERT). Le détail des anticorps primaires utilisés ainsi que les différents protocoles d'immunohistochimie validés à l'occasion de ce travail de thèse sont présentés en **Annexes** et dans l'**Article** attaché à l'**Étude I** (**Supplementary method 1: Details for immunohistochemical methods**).

L'hypothalamus postérieur a été défini comme la région du corps mamillaire – qui contient les noyaux mamillaires médial et latéral – du noyau tubéro-mamillaire où sont situés les neurones à histamine et du noyau hypothalamique postérieur (Saper, 1990; Braak & Braak, 1992; Swaab, 2003). L'hypothalamus latéral a été défini par la région latérale au fornix, contenant les fibres dopaminergiques et sérotoninergiques du MFB et les neurones à orexine. Le triangle de Sano a été délimité à partir des structures cérébrales adjacentes, selon les travaux de Sano : le MTT latéralement, le troisième ventricule médialement, la zone incerta dorsalement, la VTA ventralement, le corps mamillaire en avant et le noyau rouge en arrière (Sano et al., 1970) (**Figures 32.A** et **II-1**).

L'utilisation de l'immunohistochimie sur des coupes régulièrement espacées nous a ainsi permis de décrire l'architecture du triangle de Sano, l'organisation de ses corps cellulaires et des fibres marquées et de la comparer à celle de l'hypothalamus. Les résultats obtenus chez l'homme et le macaque ont été regroupés, aucune différence n'ayant été observée entre les deux espèces. L'ensemble des **Figures** présentées ci-après provient des coupes réalisées sur le cerveau humain.



<u>Figure II-1</u> : L'hypothalamus postérieur et le triangle de Sano

*Délimitation du triangle de Sano selon les repères donnés par Sano (Sano et al., 1970). D'avant en arrière, les coupes présentées ici correspondent à celles schématisées par Sano (***Figure 32.A***).*

Immunohistochimie TH en contre-coloration hématoxyline-éosine.

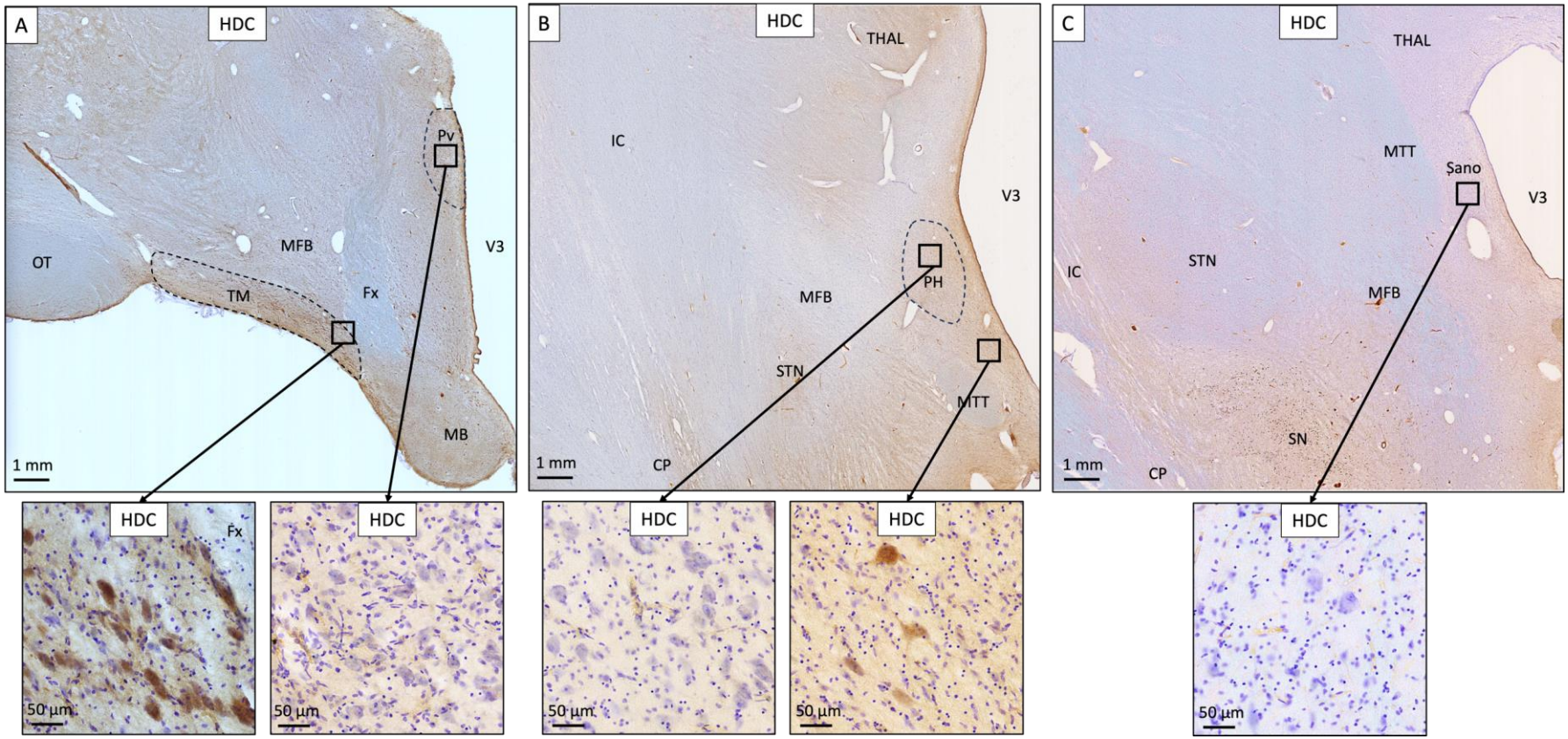
CP : pédoncule cérébral ; IC : capsule interne ; Fx : fornix ; MB : corps mamillaire ; MFB : medial forebrain bundle ; MTT : faisceau mamillo-thalamique ; RN : noyau rouge ; SN : substance noire ; STN : noyau subthalamique ; THAL : thalamus ; V3 : troisième ventricule ; VTA : aire tegmentale ventrale ; ZI : zona incerta.

Résultats

Le triangle de Sano est un petit volume d'environ 32 mm^3 chez l'homme, s'étendant sur 2 mm d'axe médio-latéral entre le bord du troisième ventricule et le MTT, 4 mm d'axe antéro-postérieur entre la fin du corps mamillaire et le début du noyau rouge et 4 mm de haut entre la zona incerta et la VTA (**Figure II-1**). Chez le singe, ce volume est d'environ 2 mm^3 (0,5*2*2).

Nous avons pu montrer que l'organisation cellulaire du triangle de Sano est différente de celle de l'hypothalamus postérieur. L'hypothalamus contient de nombreux neurones organisés en noyaux aisément identifiables, même aux niveaux les plus postérieurs (**Figure II-2.A** et **B**). *A contrario*, le triangle de Sano est peu cellulaire, avec peu de neurones, petits et épars (**Figure II-2.C**). Ceux-ci ne sont pas organisés en noyaux ce qui permet de différencier cette région de l'hypothalamus postérieur.

L'étude de populations neuronales spécifiques de l'hypothalamus latéral et postérieur – les neurones à histamine et à orexine – a révélé qu'ils sont présents jusqu'à des niveaux très postérieurs de l'hypothalamus, au niveau du noyau hypothalamique postérieur, mais absents du triangle de Sano (**Figures II-2** et **II-3**). Si les neurones à histamine ne sont trouvés que dans les régions connues (noyau tubéromamillaire principalement), les neurones à orexine ne sont pas seulement trouvés dans la région périfornicale de l'hypothalamus mais également dans le MFB au niveau hypothalamique et s'étendent plus en arrière dans la région subthalamique, le long du bord dorsal du NST (**Figure II-3.A** et **B** ; voir aussi **Figure I-6**). A ce niveau, on en visualise quelques-uns dans la portion la plus antérieure du triangle de Sano, proche du corps mamillaire (**Figure II-3.B**). Plus en arrière, là où le MTT traverse la région subthalamique, les neurones à orexine et à histamine sont absents (**Figures II-2.C** et **II-3.C**).



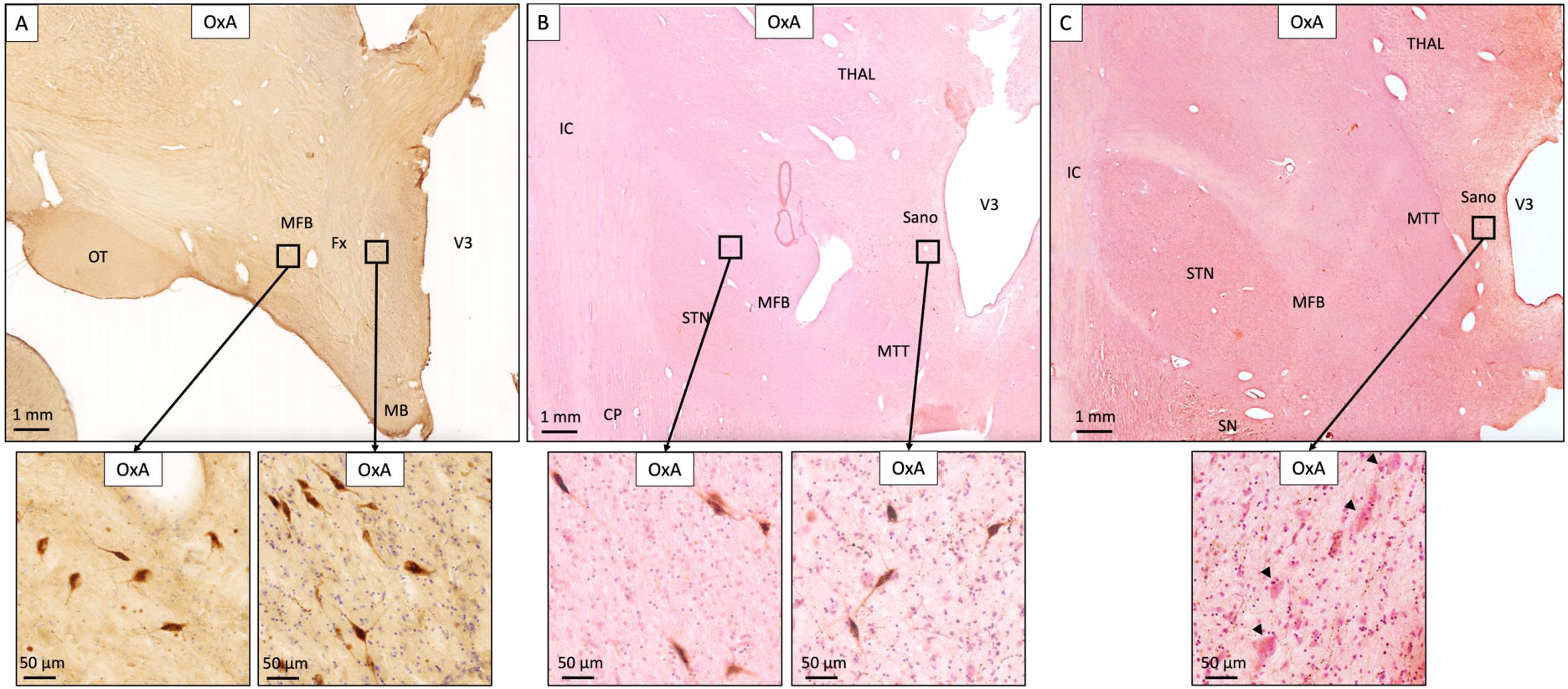
<u>Figure II-2</u> : Organisation cellulaire de l'hypothalamus postérieur et du triangle de Sano et distribution des neurones à histamine

*Les neurones de l'hypothalamus sont nombreux et organisés en noyaux facilement individualisables (***A.** *et* **B.***). Le triangle de Sano est peu cellulaire, sans organisation en noyau (***C.***).*

*Les neurones à histamine sont situés exclusivement dans l'hypothalamus, notamment dans le noyau tubéro-mamillaire (***A.***). Dans les niveaux les plus postérieurs de l'hypothalamus (***B.***), on en trouve encore quelques-uns organisés autour du corps mamillaire et de l'émergence du MTT mais aucun dans le triangle de Sano (***C.***).*

Immunohistochimie HDC en contre-coloration crésyl violet (Nissl) mettant en évidence les corps cellulaires.

CP : pédoncule cérébral ; IC : capsule interne ; Fx : fornix ; MB : corps mamillaire ; MFB : medial forebrain bundle ; MTT : faisceau mamillo-thalamique ; OT : tractus optique ; Pv : noyau paraventriclulaire ; SN : substance noire ; STN : noyau subthalamique ; THAL : thalamus ; TM : noyau tubéro-mamillaire ; V3 : troisième ventricule.



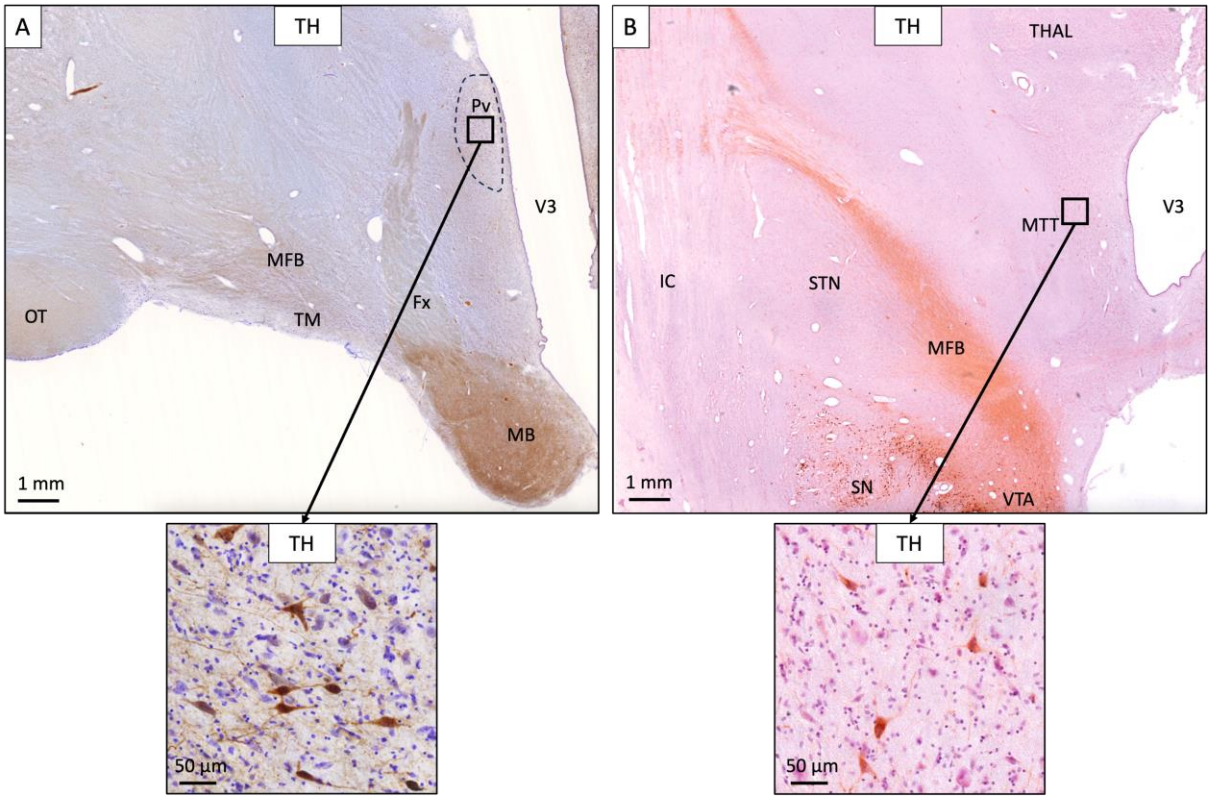
<u>Figure II-3</u> : Distribution des neurones à orexine dans l'hypothalamus et le triangle de Sano

*Les neurones à orexine sont organisés autour du fornix mais également dans le MFB (***A.***). Dans les niveaux les plus antérieurs du triangle de Sano, juste en arrière du corps mamillaire, il y en a encore quelques-uns sans organisation particulière (***B.***), mais aucun dans le triangle de Sano proprement dit (***C.***) où l'on trouve des neurones sans marquage spécifique (têtes de flèche).*

Immunohistochimie Orexine A et contre coloration crésyl violet (Nissl) en A. ou hématoxyline-éosine en B. et C., mettant en évidence les corps cellulaires.

CP : pédoncule cérébral ; IC : capsule interne ; Fx : fornix ; MB : corps mamillaire ; MFB : medial forebrain bundle ; MTT : faisceau mamillo-thalamique ; OT : tractus optique ; SN : substance noire ; STN : noyau subthalamique ; THAL : thalamus ; V3 : troisième ventricule.

Le triangle de Sano contient également une petite population de neurones dopaminergiques. Ces neurones ne sont pas organisés en noyaux, à la différence des groupements de neurones dopaminergiques de l'hypothalamus (**Figure II-4.A**), mais répartis aléatoirement entre le MTT, latéralement, et le troisième ventricule, médialement, principalement dans les régions antérieures du triangle de Sano (**Figure II-4.B**).



<u>Figure II-4</u> : Distribution des neurones dopaminergiques dans l'hypothalamus et le triangle de Sano

*Les neurones dopaminergiques sont organisés en groupement au sein de l'hypothalamus ; ici, l'exemple du groupe A15, au niveau du noyau paraventriculaire (***A.***).*

*Dans le triangle de Sano, les neurones dopaminergiques ne sont pas organisés en noyau mais répartis aléatoirement le long du bord médial du MTT (***B.***).*

Immunohistochimie TH avec contre-coloration crésyl violet (Nissl) en A. et hématoxyline-éosine en B., mettant en évidence les corps cellulaires.

IC : capsule interne ; Fx : fornix ; MB : corps mamillaire ; MFB : medial forebrain bundle ; MTT : faisceau mamillo-thalamique ; OT : tractus optique ; Pv : noyau paraventriculaire ; SN : substance noire ; STN : noyau subthalamique ; THAL : thalamus ; TM : noyau tubéro-mamillaire ; V3 : troisième ventricule ; VTA : aire tegmentale ventrale.

Si le triangle de Sano est peu cellulaire, il est principalement constitué de fibres sérotoninergiques nombreuses et denses, réparties de façon homogène sur toute son étendue (**Figure II-5**). Ces fibres ne sont pas organisées en faisceau mais présentent une organisation réticulaire dans laquelle les neurones du triangle de Sano sont dispersés (**Figure II-5**).

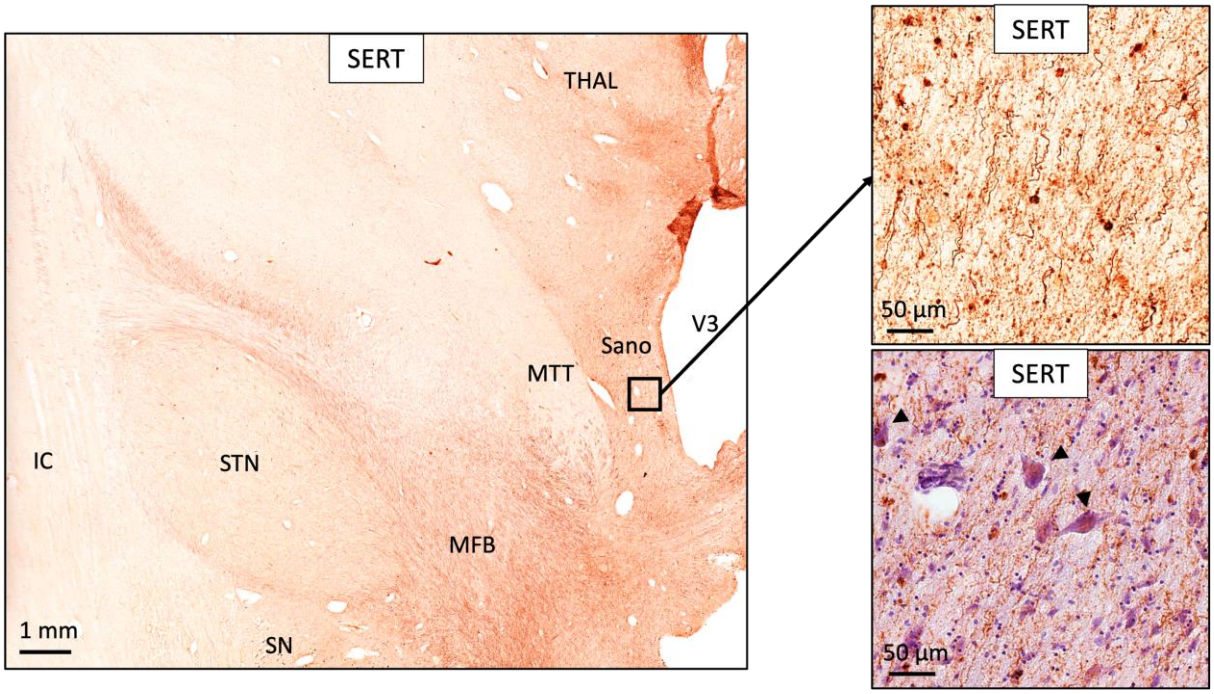


Figure II-5 : Fibres sérotoninergiques du triangle de Sano

Le triangle de Sano est traversé par un réseau dense de fibres sérotoninergiques présentant une organisation réticulaire (pour comparaison, voir une organisation en faisceau sur la **Figure I-4.A** *et* **B***) et réparties de façon homogène.*

Les neurones du triangle de Sano sont répartis aléatoirement au sein de cette formation réticulaire (encart du bas présentant une immunohistochimie SERT avec contre-coloration hématoxyline-éosine mettant en évidence les corps cellulaires des neurones (têtes de flèches)).

Immunohistochimie SERT avec contre-coloration hématoxyline-éosine dans l'encart du bas, mettant en évidence les corps cellulaires.

IC : capsule interne ; MFB : medial forebrain bundle ; MTT : faisceau mamillo-thalamique ; SN : substance noire ; STN : noyau subthalamique ; THAL : thalamus ; V3 : troisième ventricule.

Discussion

Notre étude anatomique du triangle de Sano chez le primate a montré une anatomie cellulaire différente de celle de l'hypothalamus postérieur, confirmant qu'il s'agit de deux entités distinctes.

Postérieurement, l'hypothalamus n'est pas nettement délimité mais il existe une transition progressive vers une formation réticulaire de fibres sérotoninergiques denses au milieu de laquelle sont répartis des neurones clairsemés sans organisation en noyau. Cette transition se situe au niveau du corps mamillaire, dans la portion la plus antérieure de la région décrite par Sano (**Figure 32.A**) (Sano et al., 1970), région où l'on trouve encore quelques neurones à orexine (**Figure II-3.B**). Cette transition est également visible avec d'autres

marquages, en particulier celui des récepteurs aux œstrogènes de type α (ERα) dont nous avons vu (**Étude I**) qu'il présente une intensité décroissante à mesure que l'on dépasse l'hypothalamus postérieur (**Figure I-5.B**) en direction du triangle de Sano (**Figure I-8**). L'absence de neurones à orexine et à histamine après cette zone de transition confirme que le triangle de Sano est une structure différente de l'hypothalamus mais qu'un gradient progressif les différencie. Ces résultats anatomiques concordent avec l'expérience chirurgicale et les résultats fonctionnels obtenus chez les patients. Les observations de Sano localisaient la plus forte activité sympathique – et donc, la lésion qu'il fallait faire – dans la région la plus postérieure du triangle, là où le MTT traverse la région subthalamique (Sano et al., 1970; Gouveia et al., 2023) (**Figure 32.A**). Récemment, l'étude de la localisation des VAT en fonction du pourcentage d'amélioration clinique chez 33 patients violents ayant bénéficié d'une SCP du triangle de Sano a révélé un « sweet spot » de stimulation dans les régions postérieures du triangle de Sano (Gouveia et al., 2023) (**Figure 34**).

Dans cette étude, les neurones du triangle de Sano ne présentent pas de marquage spécifique (avec les marquages immunohistochimiques réalisés). Dans l'**Étude I**, nous avons réalisé l'étude des corps cellulaires du triangle de Sano grâce à l'hybridation in situ fluorescente (FISH) sur le cerveau de macaques. Ceux-ci sont majoritairement glutamatergiques de type 2 ce qui différencie également le triangle de Sano de l'hypothalamus latéral lequel est principalement composé de neurones GABAergiques (Van Den Pol et al., 1984; Rosin et al., 2003; Shin et al., 2007; Hassani et al., 2010; Karnani et al., 2013; Jennings et al., 2015; Chee et al., 2015).

L'organisation réticulaire des fibres sérotoninergiques du triangle de Sano est similaire à celle de la formation réticulée et correspond plus précisément à celle de la section médiane et paramédiane de cette formation réticulée, qui contient les neurones et les fibres sérotoninergiques (Dahlström & Fuxe, 1964a, 1964b; Nieuwenhuys et al., 2008). Ces résultats rejoignent les conclusions de certains auteurs qui définissent la région médiale subthalamique comme une zone de transition entre l'hypothalamus latéral et la formation réticulaire mésencéphalique (Purves, 2018) mais aussi les observations de Sano qui concédait que l'« hypothalamotomie postéro-médiale » n'en était pas une car la région cérébrale dans laquelle les effets sur l'agressivité pouvaient être observés dépassait largement la partie postérieure du noyau hypothalamique postérieur (Sano, 1962). Sano considérait que l'hypothalamus postérieur tel qu'il le décrivait pouvait être vu comme faisant partie de la formation réticulée,

notamment parce qu'une somnolence plus ou moins importante était observée chez l'animal après destruction de l'hypothalamus postérieur, somnolence qui pouvait aussi survenir transitoirement chez les patients traités (Samuels, 1959; Sano, 1962; Sano et al., 1970). Une autre cible chirurgicale utilisée à l'époque pour le traitement de ces patients venait conforter cette hypothèse : la réticulotomie mésencéphalique haute qui consistait à pratiquer une lésion dans la partie la plus rostrale de cette formation réticulée, près de l'aqueduc du mésencéphale (Sano, 1962, 1966). La localisation de cette réticulotomie jouxte la partie postérieure de la région que nous appelons maintenant le triangle de Sano.

Le triangle de Sano contient un petit groupement de neurones dopaminergiques situés entre le MTT et le troisième ventricule, proches du corps mamillaire (**Figure II-4.B**). Ces neurones correspondent au groupe dopaminergique A11 décrit chez les primates (Barraud et al., 2010). Ces neurones dopaminergiques sont les seuls à projeter vers le tronc cérébral et la moelle épinière (Commissiong, 1979; Björklund & Skagerberg, 1979; Skagerberg & Björklund, 1985; Skagerberg & Lindvall, 1985). Bien que les fonctions de A11 ne soient pas entièrement comprises, plusieurs études soutiennent l'hypothèse d'une implication de ces neurones dans le contrôle de la douleur (Fleetwood-Walker et al., 1988; Charbit et al., 2009; Abdallah et al., 2015; Megat et al., 2018) et le mouvement (Koblinger et al., 2018). Chez le rongeur, des études immunohistochimiques ont révélé que les neurones dopaminergiques du groupe A11 co-expriment le glutamate, le GABA ou le peptide lié au gène α-calcitonine (α-CGRP), avec une grande proportion de neurones co-exprimant le GABA (Abdallah et al., 2015; Romanov et al., 2017; Koblinger et al., 2018). La stimulation nociceptive faciale chez l'animal augmente l'immunoréactivité de la protéine c-Fos[74] dans les noyaux A11 homolatéral et controlatéral et l'inactivation des neurones de A11 a un effet analgésique (Abdallah et al., 2015). Il est toutefois intéressant de noter que la douleur semble activer les neurones co-exprimant le GABA dans le groupe A11, ce qui suggère que la douleur inhibe plutôt qu'elle n'active la composante dopaminergique ; ainsi, l'inhibition induite par la douleur sur les contrôles dopaminergiques descendants et la concentration réduite de dopamine qui en résulte dans la corne dorsale de la moelle peuvent inhiber le transfert d'informations nociceptives vers les centres cérébraux supérieurs par l'activation préférentielle des récepteurs de type D2 de la corne dorsale (Abdallah et al., 2015). D'ailleurs, la SCP du triangle de Sano est également proposée

[74] Le *c-fos* proto-oncogène est un gène précoce immédiat qui est exprimé dans les neurones en réponse à divers stimuli. Le produit protéique (c-Fos) peut être facilement détecté pour cartographier des groupes de neurones activés.

pour le traitement de l'algie vasculaire de la face résistante (Leone et al., 2001; Franzini et al., 2010; Fontaine et al., 2010b; Nowacki et al., 2020). L'étude de la localisation des électrodes de SCP chez ces patients a montré qu'elles sont implantées dans la région subthalamique médiale, en arrière des corps mamillaires, à la jonction diencéphalo-mésencéphalique (Fontaine et al., 2010a; Nowacki et al., 2019, 2020). Il est donc possible que l'effet antalgique obtenu soit dû, au moins en partie, à la modulation de ce groupe A11.

Conclusion

Le triangle de Sano, situé en arrière de l'hypothalamus postérieur, n'est pas nettement délimité de l'hypothalamus postérieur mais présente une organisation cellulaire différente qui permet de le différencier et d'en faire une structure anatomique à part entière, appartenant à la formation réticulée.

Étude III

Vers un protocole de recherche clinique pour traiter les patients avec agressivité pathologique

Caractérisation des lésions du triangle de Sano : à propos d'un cas opéré à la Pitié-Salpêtrière

Introduction et objectif

Malgré des résultats intéressants obtenus pour réduire l'agressivité pathologique résistante (Sano, 1962; Sano et al., 1966, 1970; Torres et al., 2013, 2020; Micieli et al., 2017; Gouveia et al., 2021, 2023), les mécanismes d'actions de la chirurgie du triangle de Sano – par la pratique de lésions stéréotaxiques ou en SCP – et la manière dont elle affecte les réseaux cérébraux restent mystérieux. Les études axées sur ce traitement sont rares, avec très peu de patients opérés, et les structures anatomiques n'ont pas été caractérisées avec précision (Torres et al., 2020; Gouveia et al., 2023). Même s'il est difficile de le faire, l'effet thérapeutique n'a jamais été testé en aveugle.

Le rôle de l'hypothalamus – et en particulier des neurones porteurs du récepteur aux œstrogènes de type α (ER) de la portion ventrolatérale du VMHvl – dans la genèse et le maintien d'un comportement agressif est maintenant bien établi chez le rongeur (Hrabovszky et al., 2005; Lin et al., 2011; Lee et al., 2014; Kim et al., 2019; Nair et al., 2023). On ignore ce qu'il en est chez le primate et si la neuromodulation du triangle de Sano pour le contrôle de l'agressivité pathologique agit sur une région directement impliquée dans la genèse du comportement agressif (VMHvl) ou bien sur d'autres voies de régulation de ces comportements, la réponse comportementale agressive faisant intervenir l'axe hypothalamo-hypophysaire hormonal (réponse végétative) et la PAG (réponse motrice)[75] (Wang et al., 2015; Falkner et al., 2020; Lischinsky & Lin, 2020) (**Figure 31.B** et **D**). Le triangle de Sano se situe entre le VMHvl et la

[75] Cf. **Partie III-E.** ***1.2 Physiopathologie de l'agressivité***.

PAG, une position stratégique au sein du circuit de l'agressivité (**Figure 31.B**). Un mécanisme d'action possible de l'efficacité de la SCP dans le traitement des comportements agressifs et violents pathologiques est que cette SCP interromprait la voie de projection du VMHvl vers la PAG, bloquant ainsi la sortie comportementale motrice de l'agressivité (**Figure 31.D**). La caractérisation anatomique du triangle de Sano, la compréhension de sa position au sein du circuit de l'agressivité et de ses liens avec les circuits hypothalamiques permettrait de mieux appréhender l'effet de la chirurgie du triangle de Sano sur l'agressivité pathologique et comment elle peut être utilisée encore aujourd'hui.

Nous rapportons ici notre expérience d'une chirurgie lésionnelle bilatérale du triangle de Sano chez un patient schizophrène violent résistant à tout traitement chez qui les lésions postopératoires ont été précisément localisées sur l'IRM du patient ainsi que sur un cerveau humain témoin post-mortem étudié en IRM 11,7 Tesla et en immunohistochimie. Notre objectif était d'identifier les populations neuronales, les terminaisons axonales et les faisceaux de fibres impliqués dans les lésions afin d'élaborer des hypothèses physiopathologiques pour expliquer l'efficacité (ici, partielle) de la modulation du triangle de Sano dans le traitement de l'agressivité pathologique.

Cas clinique

Ce patient de 40 ans souffrait de schizophrénie paranoïde avec des délires de persécution et des hallucinations acoustico-verbales depuis 25 ans. Les symptômes ont débuté à l'âge de 15 ans et ont été contrôlés initialement grâce à une bithérapie de neuroleptiques. Progressivement sont survenus des épisodes imprévisibles d'auto- et d'hétéro-agressivité de plus en plus fréquents et de plus en plus violents. A l'âge de 37 ans, ces accès étaient majeurs, accompagnés d'une recrudescence du délire. Plusieurs médicaments ont été essayés et mis en échec successivement nécessitant son hospitalisation en secteur fermé et isolé. Son état clinique alternait un syndrome catatonique avec état de grand négativisme (mutisme, opposition…) et une anxiété extrême avec des accès ultra-violents d'auto- et/ou d'hétéro-agressivité incontrôlables, pluriquotidiens et imprévisibles, nécessitant une hospitalisation permanente en secteur fermé et des contentions physiques. Ses symptômes étaient résistants à tous les traitements, incluant la clozapine : trois cures d'électro-convulsivothérapie inefficaces et mal tolérées sur le plan clinique, cinq syndromes malins aux neuroleptiques ayant nécessité de multiples passages en réanimation et plusieurs plasmaphérèses. Devant la gravité de cet effet secondaire, les neuroleptiques ne pouvaient plus être utilisés. Une enquête étiologique

exhaustive n'a pas objectivé de cause organique ou métabolique. Trois ans après l'aggravation de ses symptômes, devant la cachexie, les contentions permanentes et l'absence de traitement efficace ainsi que l'extrême souffrance du patient et sa dangerosité, une psychochirurgie est proposée à sa famille qui donnera son consentement. Cette procédure fut approuvée par écrit par deux psychiatres indépendants, conformément à la loi Française. Le patient fut opéré sous anesthésie générale, avec cadre stéréotaxique, pour réaliser une lésion bilatérale du triangle de Sano. Les cibles ont été calculées de manière indirecte sur l'IRM T1 stéréotaxique du patient et un atlas histologique et déformable (Yelnik et al., 2007; Bardinet et al., 2009). Les coordonnées étaient X = ±4 mm, Y = 12 mm et Z = 3,5 mm par rapport à la commissure postérieure (distance CA-CP = 26 mm). Une stimulation électrique peropératoire (2V puis 3V, 100 Hz, 1000 µs) a été appliquée à différentes profondeurs jusqu'à atteindre la cible. Au niveau où la stimulation montrait les signes les plus marqués de décharge sympathique (augmentation des fréquences cardiaque et respiratoire, de la tension artérielle, dilatation pupillaire et déviation ipsilatérale de l'œil vers le bas, flush du visage), une lésion a été réalisée par électrocoagulation (75°C pendant 60 secondes). La même procédure fut réalisée bilatéralement. En postopératoire, le patient a montré une amélioration clinique qui a permis de le détacher durant la journée. Les accès de violence étaient significativement moins fréquents et moins intenses avec une prise de poids modérée. Malheureusement, cet effet partiel n'a duré que six semaines. L'IRM T1 postopératoire montrait la présence d'une lésion droite millimétrique dans la région du triangle de Sano, mais pas de lésion définitive à gauche. Une deuxième intervention chirurgicale a été réalisée plusieurs mois après, en utilisant les mêmes cibles et la même technique que précédemment décrites. Cette fois, l'état du patient connut une amélioration significative permettant le retrait des contentions physiques. Il pouvait interagir avec sa famille et le personnel médical, il prit du poids et le sommeil s'améliora. Sur l'IRM postopératoire, deux lésions étaient nettement visibles dans le triangle de Sano (**Figure III-1**). Elles mesuraient 1,94*1,9*5,1 mm à droite et 2,99*2,52*4,4 mm à gauche (coordonnées de plus grand diamètre en x, y et z) (**Figure III-1**). Au bout d'un mois, le patient a présenté une réapparition nocturne de l'agressivité, nécessitant une médication par neuroleptiques. Le patient est malheureusement décédé d'un nouveau syndrome malin des neuroleptiques quatre mois après la seconde intervention chirurgicale.

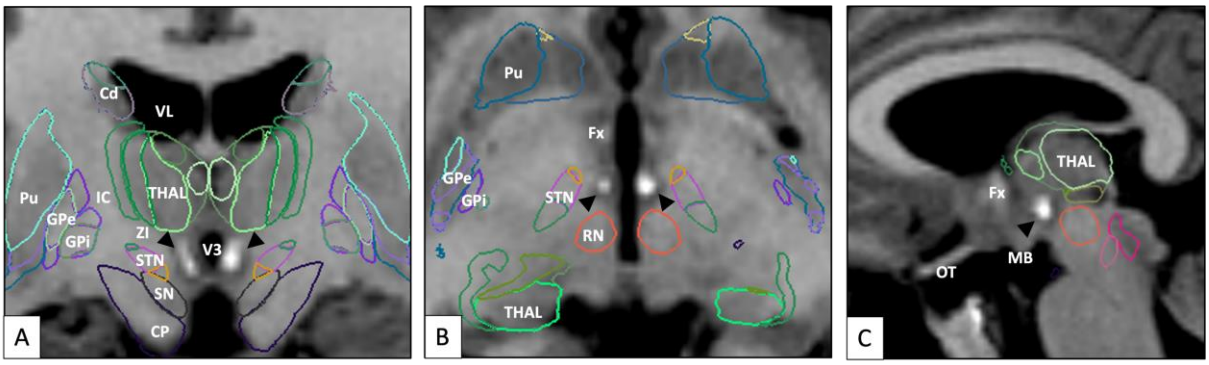


Figure III-1 : Lésions stéréotaxiques réalisées chez le patient violent opéré (cas clinique)

Séquence T1 de l'IRM postopératoire du patient – suite à la seconde intervention chirurgicale – après recalage avec l'atlas YeB des ganglions de la base (Yelnik et al., 2007; Bardinet et al., 2009). Les lésions sont visibles en hypersignal T1 spontané dans la région médiale subthalamique (têtes de flèche).

A. *: coupe coronale,* **B.** *: coupe axiale et* **C.** *: coupe sagittale.*

Cd : noyau caudé ; CP : pédoncule cérébral ; IC : capsule interne ; Fx : fornix ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; MB : corps mamillaire ; PU : putamen ; RN : noyau rouge ; SN : substance noire ; STN : noyau subthalamique ; THAL : thalamus ; V3 : troisième ventricule ; VL : ventricule latéral ; ZI : zona incerta.

Matériel et Méthode

Les mêmes cerveaux humains témoins, H1 et H2, ont été utilisés. Les modalités de préparation et d'extraction de la région d'intérêt de chacun de ces cerveaux a été détaillée dans l'**Étude I** et l'**Article** qui lui est attaché.

Les blocs extraits ont été scannés à l'aide d'une IRM 11,7 Tesla (Biospec 117/16, Bruker Biospin) équipée du logiciel Paravision et d'un émetteur-récepteur d'un diamètre interne de 72 mm. Un agent de contraste gadolinium dilué à 1: 200 a été ajouté au PB 48 heures avant la réalisation de l'IRM. Une image pondérée T2* a été acquise avec un FOV de 5,63*6,33*6,68 cm^3 et une taille de matrice de 512*576*608 conduisant à une résolution isotropique de 110 µm, avec un TE/TR=7,5/17 ms, en utilisant 12 moyennes de signaux et pour un temps d'acquisition total de 6h 57min.

Les séquences T1 et T2 postopératoires du patient – après la seconde intervention chirurgicale – ont été fusionnées puis, l'atlas des ganglions de la base a été recalé dans l'espace natif du patient, sur l'IRM postopératoire en séquence T1 (Yelnik et al., 2007; Bardinet et al., 2009), grâce à 3DSlicer (Fedorov et al., 2012). Les IRM en séquence T2 ont été recalées manuellement sur l'IRM T1 du patient, à l'aide de transformations linéaires rigides et affines. Après conversion au format nifti (.nii), les coupes immunohistochimiques d'intérêt ont été

manuellement recalées une à une sur l'IRM de H1h ou H2h, grâce au même procédé, et la position des lésions du patient sur les coupes histologiques a ainsi pu être déterminée avec précision.

Des marquages immunohistochimiques ont été réalisés sur des séries de coupes adjacentes afin de mettre en évidence la tyrosine hydroxylase (TH), l'orexine (OxA), le transporteur de la sérotonine (SERT), le transporteur vésiculaire du glutamate 1 (vGluT1), et le récepteur aux œstrogènes de type alpha (ERα). Le détail des anticorps primaires utilisés ainsi que les différents protocoles d'immunohistochimie validés à l'occasion de ce travail de thèse sont présentés en **Annexes** et dans l'**Article** attaché à l'**Étude I** (**Supplementary method 1: Details for immunohistochemical methods**).

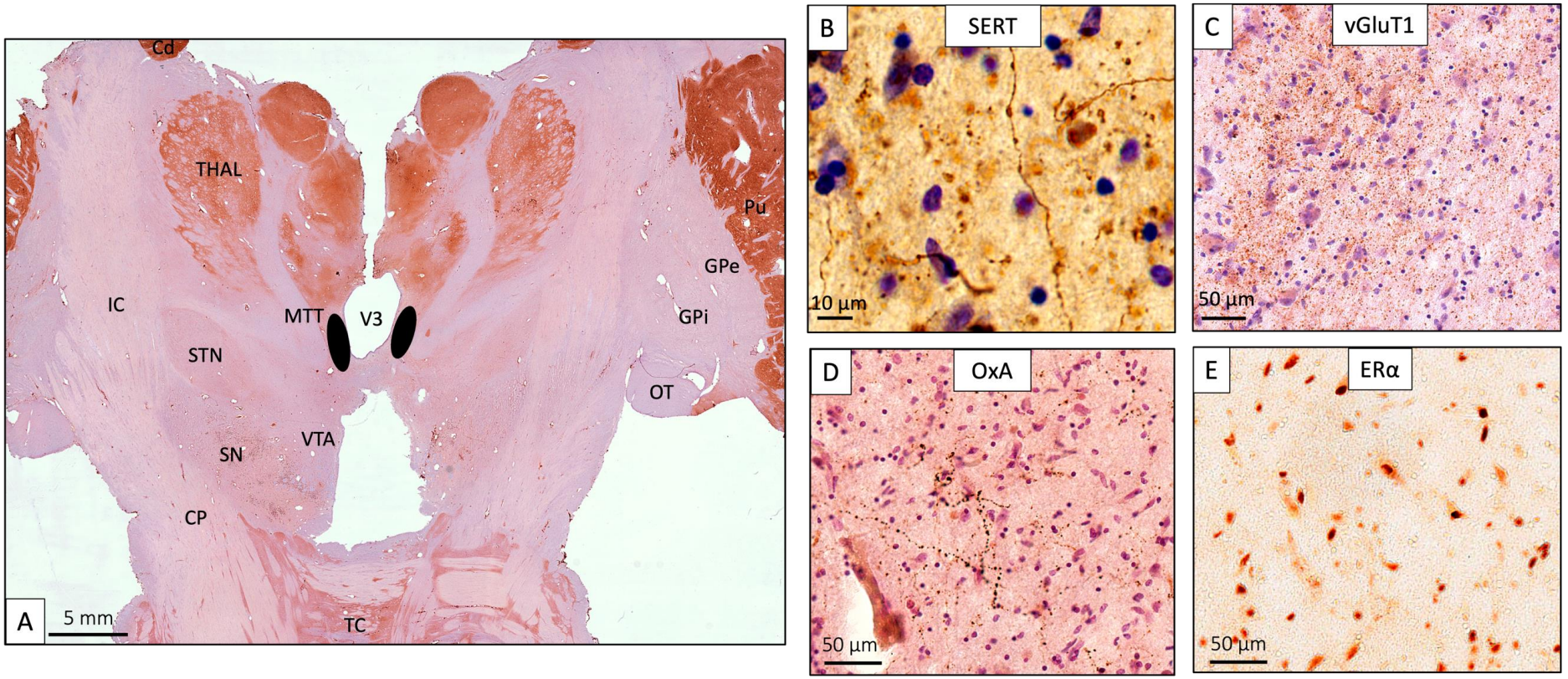
L'utilisation de l'immunohistochimie sur des coupes régulièrement espacées nous a ainsi permis de décrire les corps cellulaires, les faisceaux de fibres et les projections impliquées dans les lésions chirurgicales.

Résultats

Les lésions stéréotaxiques réalisées chez le patient sont bien situées dans le triangle de Sano, en avant du noyau rouge, et médialement au MTT.

Au sein des deux sites de lésions, nous avons observé peu de neurones mais un grand nombre de fibres et de projections. Les neurones présents au niveau des lésions n'ont pas été marqués spécifiquement mais il s'agit de neurones glutamatergiques de type 2 et GABA visualisable dans l'étude en hybridation in situ fluorescente (FISH) réalisée sur le cerveau de macaques dans l'**Étude I**. Ces neurones expriment le récepteur ERα mais ce marquage est moins marqué que dans les régions plus antérieures du triangle de Sano (**Figure III-2** ; voir aussi la **Figure I-6**). Les neurones dopaminergiques de A11 identifiés dans le triangle de Sano (**Étude II**) sont situés en avant des lésions, plus proches du corps mamillaire.

Les lésions touchent principalement des fibres et des terminaisons sérotoninergiques (**Figure III-2** ; voir aussi la **Figure II-5**), ainsi que de nombreuses terminaisons glutamatergiques de type 1 et des terminaisons orexinergiques (**Figure III-2**).



<u>Figure III-2</u> : Caractéristiques immunohistochimiques de la cible du triangle de Sano

A. *Localisation des lésions stéréotaxiques sur une coupe histologique vGluT1 de la région subthalamique.*

B. *Le triangle de Sano est traversé par des fibres sérotoninergiques présentant une organisation réticulaire très dense (pour comparaison, voir une organisation en faisceaux sur la* **Figure I-4.A** *et* **B***) et réparties de façon homogène. On y distingue d'innombrables vésicules synaptiques et boutons terminaux le long des axones, signes que la région n'est pas seulement une voie de passage mais reçoit également des projections de ces axones sérotoninergiques.*

C. *Les projections glutamatergiques de type 1 sont également très denses dans le triangle de Sano et les plus denses de la RMS (pour comparaison, cf.* **Figure I-4.C***).*

D. *Les projections orexinergiques sont nombreuses dans le triangle de Sano alors qu'elles sont rares dans le reste de la RMS et le NST (pour comparaison, cf.* **Figure I-3.D***).*

E. *Marquage ERα des corps cellulaires du triangle de Sano (pour comparaison avec les régions antérieures du triangle de Sano, cf.* **Figure I-6***).*

A. et C. : immunohistochimie vGluT1 avec contre-coloration hématoxyline-éosine mettant en évidence les corps cellulaires ; B. : immunohistochimie SERT et contre coloration crésyl violet (Nissl) ; D. : immunohistochimie Orexine A et contre-coloration hématoxyline-éosine ; E. : immunohistochimie ERα.

Cd : noyau caudé ; CP : pédoncule cérébral ; IC : capsule interne ; GPe : pallidum externe ; GPi : pallidum interne ; MTT : faisceau mamillo-thalamique ; OT : tractus optique ; Pu : putamen ; SN : substance noire ; STN : noyau subthalamique ; TC : tronc cérébral ; THAL : thalamus ; V3 : troisième ventricule ; VTA : aire tegmentale ventrale.

Discussion

Nos résultats apportent de nouvelles données morphologiques sur les lésions réalisées au sein du triangle de Sano. Par sa localisation (**Étude II**) et sa composition, le triangle de Sano apparaît plutôt comme une zone de projection et serait une structure relais au sein du circuit de l'agressivité (Core Agression System), entre le VMH et le mésencéphale, plutôt qu'une région directement impliquée dans la production du comportement agressif. L'effet clinique obtenu pourrait s'expliquer par la modulation des projections sérotoninergiques, glutamatergiques corticales – voire, amygdaliennes – et/ou hypothalamiques dans cette zone complexe.

La présence de fibres et de projections sérotoninergiques dans le triangle de Sano est particulièrement intéressante du fait du rôle inhibiteur que joue ce neurotransmetteur sur l'agressivité au niveau du cortex préfrontal médial, chez l'homme et l'animal (Soloff et al., 2000; Van Erp & Miczek, 2000; Veiga et al., 2007; Caramaschi et al., 2008; Centenaro et al., 2008; Niederkofler et al., 2016). Au sein du triangle de Sano, ces fibres appartiennent au contingent sérotoninergique de la formation réticulée, comme nous l'avons vu dans l'**Étude II**. Ces fibres cheminent postéro-antérieurement, en provenance principalement des noyaux dorsaux du raphé, pour projeter de manière diffuse sur l'ensemble du cortex cérébral (O'Hearn & Molliver, 1984; Wilson & Molliver, 1991a, 1991b; Hoover & Vertes, 2007). La régulation de l'agressivité au niveau cortical est complexe. Des manipulations optogénétiques chez la drosophile ont identifié qu'un petit groupe de neurones sérotoninergiques module sélectivement l'escalade de l'agressivité en fonction du neurone cible d'aval dans le protocérébrum ventro-latéral (Alekseyenko et al., 2019). Le premier type est un neurone GABAergique inhibiteur dont l'activation entraîne une diminution de l'agressivité et le deuxième type est un neurone cholinergique excitateur dont l'activation augmente l'agressivité (Alekseyenko et al., 2019). Le mécanisme d'action de la chirurgie du triangle de Sano sur le contrôle sérotoninergique de l'agressivité pourrait donc être plurifactoriel. Dans ce cas de la modulation des voies sérotoninergiques, il agirait sur le contrôle cortical du cortex préfrontal sur le circuit de l'agressivité et sur les cibles de l'amygdale et l'hypothalamus en particulier (Lischinsky & Lin, 2020) (**Figure 31.B** et **D**).

L'effet de la chirurgie du triangle de Sano peut aussi s'expliquer par la modulation de projections limbiques corticales denses sur cette région, identifiées par le transporteur vésiculaire du glutamate de type 1 (vGluT1). Chez l'homme, des études de tractographie in vivo ont montré que le cortex limbique projette massivement sur toute la région subthalamique

médiale et le triangle de Sano en particulier, ce dernier constituant un cluster exclusivement limbique (Temiz et al., 2020; Coenen et al., 2022). Dans ce cas, l'effet de la chirurgie du triangle de Sano pourrait s'effectuer sur la deuxième voie par laquelle le cortex préfrontal médial exerce un contrôle sur l'agressivité, via la PAG. Chez les rongeurs et les primates, il existe une connexion modérée et topographiquement organisée entre ces deux structures (Hardy & Leichnetz, 1981; An et al., 1998) ce qui suggère que l'activation du cortex préfrontal peut agir directement pour réduire la poussée excitatrice sur la PAG, diminuant l'activité de celle-ci et bloquant finalement la sortie motrice du comportement agressif. On ne peut toutefois exclure une projection amygdalienne sur le triangle de Sano. En effet, si vGluT1 provient très majoritairement du cortex, un petit nombre d'autres structures sont glutamatergiques de type 1 et notamment, l'amygdale latérale (Vigneault et al., 2015). Le rôle de l'amygdale dans la gestion des émotions, et notamment les émotions négatives comme la peur, est bien connu (Irwin et al., 1996; Morris et al., 1996; Büchel et al., 1998; Whalen, 1998; LaBar & LeDoux, 2006). Chez l'homme, on a observé des atrophies amygdaliennes et des déficits d'activation de cette amygdale chez des patients psychopathes et schizophrènes, ces troubles étant associés à un déficit dans les mécanismes de la peur (« deficits in fear processing ») lequel est prédictif d'un comportement violent chez ce type de patients (Blair, 2003; Krakowski & Czobor, 2017). Chez la souris, l'inactivation optogénétique de l'amygdale latérale et basale génère un comportement agressif avec extinction de la peur (Bacq et al., 2020). Une population de neurones exprimant vGluT1 et projetant sur le VMHvl a été identifiée dans l'amygdale postérieure de la souris (Zha et al., 2020). L'activation/inhibition optogénétique de cette population de neurones vGluT1 amygdalienne induit ou inhibe l'attaque (Zha et al., 2020). Les possibilités qu'une projection amygdalienne glutamatergique innervent d'autres structures du circuit de l'agressivité n'ont pas été explorées.

Nous avons mis en évidence des projections orexinergiques sur le triangle de Sano. Dans les années 1920 et 1940, le rôle des régions postérieures de l'hypothalamus dans la réaction de « combat ou fuite » (« fight-or-flight ») face à une menace imminente a été mis en évidence (Bard, 1928; Bard & Mountcastle, 1948; Hess & Brugger, 1943). On sait maintenant que cette « zone de panique hypothalamique » (« hypothalamic panic area ») est située dans l'hypothalamus périfornical qui contient les neurones orexinergiques et que ceux-ci jouent un rôle important dans la régulation des réponses émotionnelles complexes (Soya & Sakurai, 2020), en particulier dans les réponses pathologiques d'anxiété et de stress (Suzuki et al., 2005; Johnson et al., 2010). Une hyperactivité du système orexinergique est liée à des états

pathologiques de stress et d'anxiété (Johnson et al., 2010, 2012). La présence de nombreuses projections orexinergiques au niveau du triangle de Sano et leur modulation par le traitement chirurgical, pourrait donc également expliquer l'effet anti-agressivité obtenu chez les patients. La présence de ces projections orexinergiques pourrait aussi expliquer la prise de poids postopératoire observée chez le patient, prise de poids qui est restée dans les limites de la normale. En effet, les neurones à orexine favorisent la prise alimentaire en cas de bilan énergétique négatif (Burdakov et al., 2005; Yamanaka et al., 2003) et l'injection centrale d'orexine augmente la consommation de nourriture, même chez les animaux rassasiés (Sakurai et al., 1998; Lubkin & Stricker-Krongrad, 1998; Ida et al., 1999; Jain et al., 2000; Yamanaka et al., 2000; Dube et al., 2000). Mais, d'autre part, l'orexine augmente également la dépense énergétique, cette dernière jouant un rôle dans la détermination du bilan énergétique global puisque l'augmentation de la signalisation par l'orexine entraîne une diminution du poids corporel et prévient à la fois l'obésité induite par l'alimentation et l'obésité tardive chez les souris knock-out aux récepteurs de l'orexine (Funato et al., 2009; Irukayama-Tomobe et al., 2017).

Enfin, nous avons vu dans l'**Étude I** que la présence de neurones ERα dans le triangle de Sano suggérait que ce dernier peut être considéré comme une structure limbique avec un gradient croissant latéro-médial dans la RMS de ERα chez le primate (**Étude I** et l'**Article** qui lui est attaché) et de la calbindine chez le rongeur (Lein et al., 2007; Chometton et al., 2016). Un second gradient existe également avec une densité décroissante des neurones ERα des régions antérieures vers les régions postérieures du triangle de Sano (**Figure III-2** versus **Figure I-6**). Ce gradient antéro-postérieur pourrait illustrer le passage d'une région limbique proche de l'hypothalamus à des régions motrices, proches de la PAG. Le triangle de Sano occuperait ainsi une position stratégique au sein du circuit de l'agressivité, au carrefour des centres générateurs hypothalamiques, notamment le VMHvl, et des centres effecteurs de la réponse motrice agressive au niveau de la PAG.

Ce travail présente des limites : il s'agit d'un cas unique de patient traité, avec une réponse partielle et peu durable, et les cerveaux utilisés pour l'analyse immunohistochimique proviennent de sujets sains. L'effet anti-agressivité observé chez le patient traité a été limité dans le temps après les deux chirurgies, avec une réapparition de l'agressivité au bout de quelques semaines à quelques mois du traitement chirurgical. Ceci pourrait s'expliquer par la petite taille des lésions réalisées (2 mm de diamètre), afin notamment de préserver le MTT et son rôle dans la mémoire. Sano lui, décrivait un effet pérenne dans le temps mais sa lésion était

plus volumineuse (3-4 mm de diamètre) (Sano et al., 1970). Dans le cas de notre patient, l'utilisation de la SCP au lieu de lésions au moment de la seconde chirurgie aurait peut-être pu permettre une amélioration plus durable en délivrant une stimulation continue.

Conclusion

Nos résultats ont permis de mettre en évidence un certain nombre de structures susceptibles d'être modulées chez le patient violent opéré par chirurgie lésionnelle ou SCP du triangle de Sano. Les résultats cliniques obtenus peuvent être interprétés comme l'effet de la modulation de projections sérotoninergiques, glutamatergiques et/ou orexinergiques. Cette nouvelle connaissance anatomique nous permet de poser des hypothèses physiopathologiques sur les réseaux neuronaux impliqués dans l'effet anti-agressivité du traitement chirurgical et de poser les bases d'un protocole de recherche clinique afin de pouvoir évaluer la SCP du triangle de Sano chez 6 patients présentant une agressivité pathologique sévère et résistante, au sein d'un essai contrôlé.

Ce protocole STAR (Stimulation cérébrale profonde pour Traiter l'Agressivité pathologique Résistante) est présenté ci-après. L'objectif de ce projet est d'utiliser la SCP, méthode neurochirurgicale maîtrisée, réversible, adaptable et de faible morbidité chez 6 patients avec agressivité pathologique souffrant soit de schizophrénie (n=3) soit de troubles appartenant au spectre autistique (n=3). Nous faisons l'hypothèse que les effets de la SCP du triangle de Sano permettront de contrôler de façon significative l'agressivité pathologique de ces 6 patients. Il s'agit d'une étude pilote avec évaluation randomisée, croisée et en double aveugle. Elle apportera des éléments de réponse concernant l'efficacité et la sécurité de l'emploi de la SCP dans cette indication.

	Réf. Documentaire	Version	
CHU ROUEN NORMANDIE	**33826**	**002**	MAISON de la RECHERCHE CLINIQUE
CONFIDENTIEL			

Comprendre et traiter l'agressivité pathologique sévère et résistante

Stimulation cérébrale profonde pour Traiter l'Agressivité pathologique Résistante

STAR

Investigateur Principal / Coordonnateur

Pr. Carine KARACHI
Service de Neurochirurgie
Hôpital de la Pitié Salpêtrière
CHU de la Pitié Salpêtrière
47-83 Boulevard de l'hôpital, 75013 Paris
Tél. : 01 42 16 33 29, Fax : 0 1 42 16 33 30

Promoteur

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
CHU de Rouen
1 rue de Germont
76031 Rouen Cedex
Tél. : 02 32 88 82 65
Fax : 02 32 88 82 87

Abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament.

AP-HP : Assistance Public des Hôpitaux de Paris.

CHS : Centre Hospitalier Spécialisé.

CPP : Comité de Protection des Personnes.

ECT : EléctroConvulsoThérapie.

EI : Évènement Indésirable.

EIG : Évènement Indésirable Grave.

EIGI (SUSARS en Anglais) : Évènement Indésirable Grave Inattendus.

GAF : Global Assessment of Functioning.

ICAP : Inventory for Client and Agency Planning.

IRM : Imagerie par résonnance magnétique.

MOAS : Modified Overt Aggression Scale.

SCP : Stimulation Cérébrale Profonde.

TNI-93 : Test des Neufs Images.

TSA : Trouble du Spectre de l'Autisme.

TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs.

UMD : Unité pour Malades Difficiles.

Sommaire

Synopsis **210**

1. Description générale l'investigation clinique **214**

1.1 Description et justification de la population participant à l'investigation clinique et de la nécessité d'inclure des volontaires sains /patients contrôles **214**

1.2 Description des dispositifs expérimentaux faisant l'objet de l'investigation clinique **215**

1.3 Description et justification des modalités d'utilisation du ou des dispositifs et de la durée de traitement **216**

1.4 Résumé des bénéfices, le cas échéant, et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à l'investigation clinique **217**

1.5 Hypothèse de l'investigation clinique et des résultats attendus ; perspectives et choix méthodologiques **218**

2. Objectifs l'investigation clinique **219**

2.1 Objectif principal **219**

2.2 Objectifs secondaires **219**

3. Conception de l'investigation clinique **220**

3.1 Critère d'évaluation principal **220**

3.2 Critères d'évaluation secondaires **220**

3.3 Description du type d'investigation clinique **221**

3.4 Description de la randomisation ou de la mise en insu, si applicable **221**

3.5 Procédure de levée d'insu **222**

4. Sélection des personnes se prêtant à l'investigation clinique **222**

4.1 Critère d'inclusion **222**

4.2 Critères d'exclusion **223**

4.3 Modalités de recrutement **223**

5. Dispositifs médicaux de l'investigation clinique **224**

5.1 Description des dispositifs médicaux expérimentaux **224**

5.2 Description des procédures médicales, de laboratoires ou chirurgicales impliquées dans l'utilisation du dispositif **227**

6. Procédures de l'investigation clinique **228**

7. Description des paramètres d'évaluation des performances ou de l'efficacité **230**

8. Déroulement de l'investigation clinique **231**

8.1 Calendrier de l'investigation clinique **231**

8.2 Tableau récapitulatif du suivi de la personne se prêtant à l'investigation **232**

8.3 Visite de sélection (V0/M-2) **234**

8.4 Visite d'inclusion (V1/M0) **234**

8.5 Visite chirurgicale (V2/M2) **235**

8.6 Autres visites **236**

8.7 Règles d'arrêt de l'investigation clinique / d'arrêt prématuré du traitement à l'essai / de sortie prématurée de l'essai **236**

9. Sécurité des personnes se prêtant à l'investigation clinique **237**

9.1 Gestion des effets indésirables **237**

9.2 Comité de surveillance indépendant **238**

10. Statistiques **239**

11. Considérations éthiques et réglementaires **241**

Synopsis

Titre de l'étude/code Promoteur	Comprendre et traiter l'agressivité pathologique sévère et résistante : *Utiliser la **S**timulation cérébrale profonde pour **T**raiter l'**A**gressivité **R**ésistante 2023/XXX/HP*
Investigateur Coordonnateur	Pr. Carine KARACHI Service de Neurochirurgie Hôpital Pitié Salpêtrière Tél : 01 42 16 33 29 Courriel : carine.karachi@aphp.fr Responsable scientifique : Pr. Olivier GUILLIN Centre Hospitalier-Unité pour Malades Difficiles Rouvray Tél : 02 32 95 10 30 Courriel : olivier.guillin@ch-lerouvray.fr
Classification	Cas N° 2 ou 4.3
Promoteur	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation CHU de Rouen 1 rue de Germont 76031 Rouen Cedex Tél. : 02 32 88 82 65 Fax : 02 32 88 82 87
Type d'essai	Multicentrique, nationale, en double insu et cross-over
Rationnel	L'agressivité physique peut être définie comme l'utilisation de la force avec l'intention de causer des blessures physiques et des dommages psychologiques ou la mort. L'agressivité pathologique peut-être associée à divers troubles psychiatriques. Ce symptôme peut souvent être amélioré par la prescription de médicaments, la mise en place de stratégies psycho-éducatives voire l'électro-convulsivothérapie. Cependant, certains patients présentent une agressivité pathologique si sévère qu'elle nécessite leur institutionnalisation en raison d'une mise en danger d'eux-mêmes ou d'autrui. Ces patients sont alors hospitalisés en Unité pour Malades Difficiles (UMD) pour prise en charge thérapeutique renforcée. Malgré cette prise en charge maximale, l'agressivité pathologique d'une minorité de patients persiste aboutissant à une impasse thérapeutique et confinant le patient en UMD pour de nombreuses années avec désocialisation, qualité de vie effondrée et retentissement familial majeur. L'objectif de ce projet est d'utiliser la stimulation cérébrale profonde, méthode neurochirurgicale maîtrisée, réversible, adaptable et de faible morbidité chez 6 patients avec agressivité pathologique souffrant soit de schizophrénie (n=3) soit de troubles appartenant au spectre autistique (n=3). Nous faisons l'hypothèses que les effets de la stimulation cérébrale profonde (SCP) du triangle de Sano permettront de contrôler de façon significative l'agressivité pathologique de ces 6 patients. Il s'agit d'une étude pilote avec évaluation randomisée, croisée, en double aveugle. Elle apportera également des éléments de réponse concernant la sécurité de l'emploi de la SCP dans cette indication.

Population concernée	Nous étudierons 6 patients souffrant d'agressivité pathologique ayant eu recours à la chambre d'isolement en UMD pendant au moins 50% du temps sur plus de 6 mois et en échec du traitement maximal. 3 patients auront une schizophrénie et 3 patients auront un trouble du spectre autistique (TSA).
Objectifs de l'étude	Dans ce projet, l'objectif principal est d'évaluer les effets de la SCP du triangle de Sano sur l'agressivité pathologique (score MOAS). Les objectifs secondaires sont : • l'étude de la faisabilité et la sécurité d'emploi de la SCP du triangle de Sano pour traiter l'agressivité pathologique chez ces 6 patients avec le recueil des événements indésirables potentiels ; • l'évaluation des effets de la SCP du triangle de Sano sur d'autres paramètres à l'aide d'échelles cliniques et de vidéos portant sur les comportements pathologiques (scores ICAP), la qualité de vie, l'impact socio-familial (SF-36 et GAF améliorées de 20%) mais aussi l'impact cognitif et mnésique (TNI-93) ; • l'étude des modifications de l'activité neuronale en champ de potentiels locaux du triangle de Sano lors des accès d'agressivité. L'étude en IRM anatomique et de diffusion pour analyse tractographique des faisceaux de fibres de ces patients et l'étude du volume de tissu activé en lien avec les effets observés.
Critères d'inclusion	• âgé(e) entre 18 et 70 ans ; • patient ayant eu recours à la chambre d'isolement en UMD pendant au moins 50% du temps sur plus de 6 mois ; • un score GAF<21 ; • un score ICAP<40 ; • autres problèmes médicaux stables ; • pas de contre-indication à l'IRM ; • pas de contre-indication à la chirurgie ; • personne ayant accepté volontairement et de façon éclairée de participer à l'étude (signature d'un consentement écrit) ; • patient sous tutelle ou curatelle ou non ; • patient bénéficiant d'une assurance santé sociale (sauf AME). <u>Pour les patients schizophrènes :</u> • tous les traitements précédents ont été mis en échec y compris l'association clozapine (pendant au moins 6 mois avec clozapinémie > 350 ng/mL) + ECT (20 séances minimum) ; • avoir eu au moins deux potentialisations de la clozapine parmi les suivantes : lithium, acide valproïque, bétabloquants, autres antipsychotiques. <u>Pour les patients TSA avec ou sans déficience intellectuelle :</u> Toutes les mesures psychoéducatives recommandées devront avoir été tentées avec échec des traitements suivants : rispéridone, aripirazole, clozapine, naltrexone, bêtabloquants donnés au moins trois mois à la dose maximale tolérée.
Critères de non-inclusion	• contre-indication à la chirurgie ; • contre-indication à l'IRM et/ou au scanner (stimulateur cardiaque ou neuronal, clips chirurgicaux ferromagnétiques, implants et objets métalliques, corps étrangers intraoculaires, grossesse, claustrophobie) ; • femmes sans moyens de contraception ; femmes enceintes et/ou allaitantes ; • autres problèmes médicaux interférant avec le protocole et la chirurgie ; • personne ne bénéficiant pas d'une assurance santé sociale.

Critères d'évaluation	L'objectif principal sera quantifié par l'échelle MOAS après SCP en comparaison avec l'état préopératoire. Critère d'évaluation principal : réduction de la sévérité de l'agressivité de 50% sur l'échelle MOAS. Les critères d'évaluation secondaires sont : • la mesure de la sévérité de l'auto- et de l'hétéro-agressivité : score ICAP, vidéos ; • l'impact des troubles sur le fonctionnement : score GAF (amélioration de 20%) ; • la qualité de vie : échelle SF-36 (amélioration de 20%) ; • les fonctions cognitives et mnésiques : échelle TNI-93 ; • la tolérance / sécurité mesurée par le recueil des événements indésirables ; • 2 enregistrements vidéo de 24h répartis sur 1 semaine ; • les enregistrements des activités neuronales en champs de potentiels locaux par le neurostimulateur Percept®.
Dispositif médical	Électrodes directionnelles Sensight et Neurostimulateur Percept® Medtronic pour tous les patients. Randomisation de la prise en charge en « baseline-multiple » : • une phase de ON-DBS pour tous les patients afin d'ajuster les paramètres de stimulation ; • une phase de OFF-DBS d'une durée de 2 mois pour tous les patients qui sera randomisée à 3 temps différents ; • une phase de ON-DBS de 2 mois après les 2 mois de OFF-DBS pour tous les patients.
Procédures de l'investigation clinique	• Consultations (V0, V1 M0 +/- 15 jours avant la chirurgie, V3 post chirurgie, V4, V5, V6, V7, V8, V9) ; • Enregistrements Vidéo (V2, V3, V4, V5, V6, V7, V8, V9) ; • Enregistrements LFP (V2, V3, V4, V5, V6, V7, V8, V9) ; • Questionnaires ICAP, GAF, qualité de vie, TNI-93 (V1, V3, V4, V5, V6, V7, V8, V9) ; Questionnaires MOAS : V0, V1, V3, puis toutes les semaines de V4 à V9.
Nombre théorique de personnes se prêtant à l'investigation clinique à inclure /à randomiser	6 patients seront inclus dans cette étude : 3 patients schizophrènes et 3 patients atteints de TSA. Tous les patients seront randomisés et analysés en intention de traiter.
Nombre prévu de centres	Recherche multicentrique : Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris et CHS Rouvray, Rouen. Centre recruteur : • Service de psychiatrie, CHS Rouvray, Rouen Centre non recruteur : • Service de neurochirurgie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
Analyse statistique des données	Les analyses statistiques seront réalisées par le Dr Brian LAU (Institut du Cerveau – Paris). Vu le très petit nombre de données, l'analyse statistique sera exploratoire et consistera en des tests paramétriques et non paramétriques adaptés pour petits échantillons.
Calendrier prévisionnel	Durée de la période d'inclusion : 24 mois. Durée de participation de chaque personne se prêtant à l'investigation clinique : 10, 11 ou 12 mois.

	Nombre de visites protocolaires réalisées par la personne se prêtant à l'investigation clinique : entre 8 et 10. **Durée totale de l'étude : 34 à 36 mois.**

1. Description générale l'investigation clinique

1.1 Description et justification de la population participant à l'investigation clinique et de la nécessité d'inclure des volontaires sains /patients contrôles

Dans ce protocole de recherche clinique, nous souhaitons opérer, par SCP du triangle de Sano, 6 patients avec agressivité pathologique résistante (3 atteints de schizophrénie et 3 atteints de TSA). Afin que les patients puissent bénéficier du meilleur résultat possible, nous développons actuellement une étude anatomique post mortem sur sujet témoin permettant de caractériser la région du triangle de Sano chez l'homme (neurones et fibres) par immunohistochimie et en imagerie post mortem de diffusion à haut champ, afin de vérifier le lien entre cette région anatomique et l'hypothalamus postérieur. Cette nouvelle connaissance anatomique permettra de fournir un nouvel atlas déformable histologique et de connectivité, véritable outil de ciblage neurochirurgical pouvant être adapté à l'anatomie des IRM des patients à opérer.

Ce projet s'adresse à une population de patients pour laquelle les traitements disponibles à ce jour sont en échec. On estime à une centaine le nombre de patients potentiellement candidats à ce traitement aujourd'hui en France. Toutefois, cette population de patients reste mal identifiée du fait de la complexité de leur prise en charge avec une errance thérapeutique et des patients le plus souvent très désocialisés. Dans ce contexte, et en raison de nouvelles publications européennes rapportant l'efficacité et la sûreté de la SCP pour améliorer l'agressivité pathologique de patients souffrant de schizophrénie ou de TSA (Franzini et al., 2005; Kuhn et al., 2008; Torres et al., 2013, 2020; Rizzi et al., 2017), nous proposons ici d'utiliser la SCP pour 6 patients hospitalisés dans les UMD de France dans le cadre d'un protocole de recherche clinique rigoureux. Nous lancerons un essai clinique prospectif pilote avec une évaluation rigoureuse pour tester l'efficacité de la SCP du triangle de Sano dans le traitement de l'agressivité pathologique résistante malgré les traitements bien conduits chez six patients souffrants de schizophrénie ou de troubles du spectre autistique.

Les six patients seront sélectionnés et inclus avec le plus grand soin. Ils auront entre 18 et 70 ans sans contre-indication ni à l'IRM ni à la chirurgie. En raison de la sévérité de l'agressivité pathologique, les patients devront avoir nécessité le recours à la chambre d'isolement en UMD pendant au moins 50% du temps sur plus de 6 mois. Ils présenteront un score de fonctionnement global dégradé, mesuré par l'échelle « Global Assessment Functioning », avec un score inférieur à 21 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th edition) et un score à l'échelle « Inventory for Client and Agency Planning -ICAP » inférieur à 40 (Torres et al., 2013, 2020). L'ICAP mesure les comportements adaptés et inadaptés incluant les périodes d'agressivité pathologique ainsi que d'autres domaines tels

que l'état de santé général, les limitations fonctionnelles, le placement en résidence, les services de soutien et les activités sociales/de loisirs (Bruininks et al., 1986). Un score < 40 correspond à une atteinte très sévère.

Nous inclurons 3 patients souffrant de schizophrénie pour lesquels tous les traitements devront avoir été mis en échec, y compris l'association clozapine (pendant au moins 6 mois avec clozapinémie > 350 ng/mL) + électro-convulsivothérapie (ECT, 20 séances minimum) et avoir eu au moins deux potentialisations de la clozapine parmi les suivantes : lithium, acide valproïque, bétabloquants, autres antipsychotiques.

Nous inclurons aussi 3 patients souffrant de TSA avec ou sans déficience intellectuelle (critères du DSM-5), pour lesquels toutes les mesures psychoéducatives recommandées devront avoir été tentées avec échec des traitements suivants : rispéridone, aripirazole, clozapine, naltrexone, bétabloquants donnés au moins trois mois à la dose maximale tolérée.

1.2 Description des dispositifs expérimentaux faisant l'objet de l'investigation clinique

Dans ce programme de recherche nous testons les effets de la SCP chez des patients hospitalisés dans l'UMD du CHS du Rouvray. Cette intervention consiste à implanter 2 électrodes de stimulation au sein du triangle de Sano qui sont connectées à un neurostimulateur implanté sous la peau au niveau de la zone sous-claviculaire ou abdominale, à l'aide de 2 extensions. Ainsi, pour ce programme, l'intervention chirurgicale sera réalisée au sein du service de neurochirurgie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière (AP-HP) sous anesthésie générale. Pour cela, une IRM cérébrale sous anesthésie générale est réalisée et utilisée pour le planning chirurgical, comprenant des séquences anatomiques et de tractographie. Le patient est ensuite transféré au bloc opératoire pour l'intervention neurochirurgicale. L'implantation des deux électrodes et du neurostimulateur se feront le même jour pour chaque patient.

Concernant le matériel utilisé, il comprend des électrodes directionnelles Medtronic, (SENSIGHT, B3300533 et B3300533M), permettant de stimuler circulairement autour des 4 contacts étagés ou bien de stimuler uniquement vers une des trois directions des deux contacts intermédiaires directionnels. Cette technique récente permet de déformer les champs de courant afin de restreindre ou au contraire d'amplifier le volume de tissu activé par la stimulation en direction d'un faisceau de fibres ou d'un noyau afin d'améliorer les effets attendus et/ou diminuer les effets indésirables. Ainsi, cette méthode individuelle de stimulation directionnelle apporte encore plus de sûreté et de précision quant au réseau cérébral à moduler. Ces électrodes sont ensuite connectées au neurostimulateur à l'aide

d'extensions /câbles dédiés (SENSIGHT, B3400060 et B3400060M). Dans ce programme, nous avons choisi d'implanter le neurostimulateur PERCEPT® Medtronic (PERCPT PC, B35200) qui permet de stimuler selon les modalités décrites plus haut mais aussi d'enregistrer l'activité neuronale de la région implantée de façon chronique et sans risque additionnel pour le patient. Ce dispositif offre ainsi la possibilité de mieux comprendre les liens entre l'activité neuronale (en potentiels de champs locaux) du triangle de Sano et les comportements agressifs de nos patients, ce qui représente une opportunité unique pour l'identification des mécanismes neurobiologique dans la genèse de l'agressivité pathologique. Tous ces dispositifs médicaux sont utilisés en routine clinique dans le service de neurochirurgie de la Pitié Salpêtrière, en particulier pour les patients avec maladie de Parkinson.

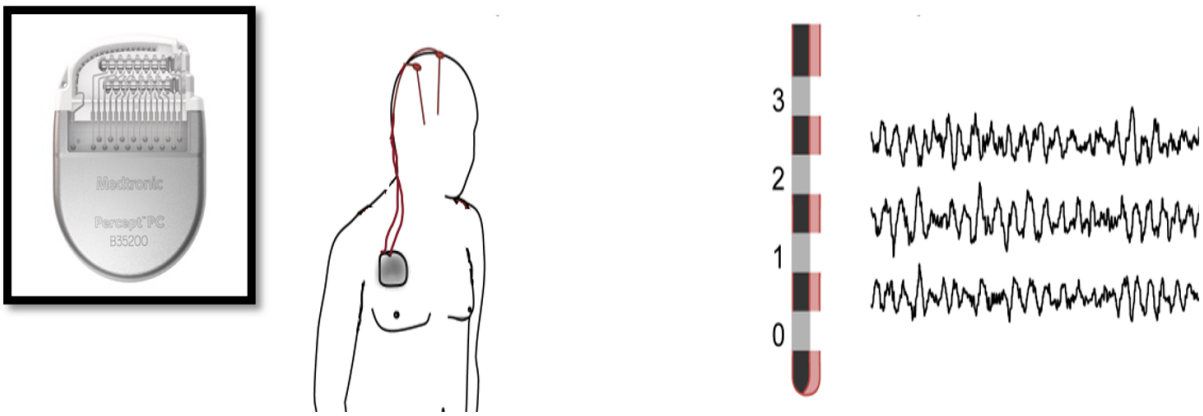


Schéma représentant les électrodes de stimulation cérébrales profondes connectées au neurostimulateur Percept. Les potentiels de champs schématisés par les tracés bruts à droite de l'électrode montrent le type de signal obtenu in vivo entre deux contacts de l'électrode de SCP.

Enfin, une TDM cérébrale hélicoïdale, toujours sous anesthésie générale, sera réalisée à la fin de l'intervention pour s'assurer de la bonne position des électrodes implantées et de l'absence de complication opératoire.

1.3 Description et justification des modalités d'utilisation du ou des dispositifs et de la durée de traitement

Les effets aigus de la SCP seront testés par le neurochirurgien, le neurologue et le psychiatre. Pour cela, chaque contact de chaque électrode sera mis en route avec une augmentation progressive de l'intensité de stimulation par paliers de 0,5 milliampère avec une fréquence de 130 Hz et une largeur d'impulsion de 60 microsecondes et les effets observés seront notés dans le cahier d'observation afin de procéder à un titrage de la stimulation. A la fin de cette période d'ajustement (M2 à M4), et en lien avec les données anatomiques de localisation des électrodes, la stimulation sera démarrée sous le seuil

identifié d'apparition des effets secondaires (stimulation monopolaire, environ 3 mAmp, 130 Hz, 60µs) sur une période de 3 mois (M4 à M6) pour la phase en ouvert, avec des réévaluations hebdomadaires de l'état du patient par l'équipe médicale et paramédicale ainsi qu'une évaluation complète associant échelles cliniques et enregistrements vidéo tous les mois, permettant d'évaluer objectivement les effets obtenus. Au décours de cette période, l'arrêt de la stimulation sera randomisé en aveugle à M6, M7 ou M8 pour tous les patients. Si la randomisation indique ON-DBS, le patient sera randomisé les mois suivants jusqu'à ce que la randomisation passe en OFF-DBS. Si la randomisation indique OFF-DBS, il ne sera pas randomisé les mois suivants. Au cours de cette période, des évaluations en double aveugle sur une période seront réalisées. Ceci permettra d'étudier les effets rémanents et d'objectiver l'éventuelle réapparition de l'agressivité pendant une période de 2 mois en UMD avec, comme précédemment, un suivi quotidien par l'équipe soignante et des évaluations complètes cliniques et enregistrements vidéo comme précédemment réalisés lors de la phase en ouvert. En cas de réapparition de l'agressivité de plus de 50% avant la fin des 2 mois (période prévue sans stimulation), la SCP sera remise en route et une évaluation complète sera réalisée de façon anticipée. En cas de non-réapparition des symptômes, le patient sera de toute façon suivi par l'équipe soignante et la SCP remise en route en fonction de la résurgence de l'agressivité. Enfin, après les 2 mois de période OFF-DBS, la stimulation sera rallumée. Nous repasserons donc en phase ON-DBS pour 2 mois et une nouvelle évaluation complète sera réalisée. Une fois l'ensemble des patients opérés et évalués, les enregistrements vidéo recueillis seront analysés en aveugle et dans un ordre aléatoire par un psychiatre indépendant, avec une cotation standardisée de l'agressivité pour une évaluation objective des effets de la SCP sur les périodes en ouvert de titration et en double aveugle.

1.4 Résumé des bénéfices, le cas échéant, et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à l'investigation clinique

Dans ce projet de recherche clinique, nous espérons obtenir une réduction de 50% de l'agressivité pathologique quantifiée par l'échelle MOAS grâce à la SCP du triangle de Sano après 4 mois de stimulation, en comparaison des scores préopératoires. Ce seuil de 50% a été déterminé en rapport avec les études publiées précédemment évaluant l'effet de lésion ou de la stimulation du triangle de Sano dans cette indication. Si tel est le cas, cette amélioration devrait permettre une meilleure intégration à l'équipe de soin et une meilleure participation aux différentes activités proposées au sein de l'UMD. Nous attendons aussi une amélioration de la qualité de vie des patients et une amélioration des relations socio-familiales.

Les risques opératoires avec la méthode de SCP sont très faibles. Le risque principal est celui d'un manque d'efficacité surtout dans cette indication où peu de patients ont été opérés dans le monde avec peu de données accessibles publiées. Les risques liés à l'implantation sont principalement l'infection post-opératoire de l'ordre de survenue de 3-5% des patients et un hématome intracérébral de l'ordre de 0,1%. Il faut noter que l'hématome intracérébral est le plus souvent de très petite taille et asymptomatique dans 80% des cas, simplement révélé par le scanner de contrôle. Le fait que les patients avec agressivité pathologique soit une population relativement jeune (35 ans en moyenne), ce risque opératoire est moindre si l'atrophie cortico-sous corticale est moindre. Les risques spécifiques à la cible sont la modulation du faisceau mamillo-thalamique qui peut théoriquement engendrer des troubles mnésiques. Le fait d'utiliser des électrodes directionnelles permet une bonne sécurité vis-à-vis de ce faisceau, permettant d'en éloigner le champ de courant. La mémoire sera évaluée avant puis après l'intervention afin de s'assurer de l'absence de dégradation mnésique induite par l'intervention ou la SCP.

En dehors de la chirurgie avec un déplacement à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière pour l'intervention, les contraintes liées à la recherche restent modérées pour ces patients déjà institutionnalisés à l'UMD et sans ressource thérapeutique à ce jour. Lors du transport, l'ensemble des traitements à visée psychiatrique seront maintenus pour chaque patient. La possibilité de leur administration et la voie utilisée (orale versus parentérale) sera validée par l'anesthésiste lors de la consultation pré opératoire.

En cas d'auto- ou d'hétéro-agressivité, un traitement par loxapine ou diazépam sera prescrit et utilisable par les infirmiers qui sont aguerris aux transports de ce type de patient. Ainsi, tout sera mis en œuvre pour minimiser l'inconfort post-opératoire ainsi que la douleur et le séjour en neurochirurgie sera raccourci le plus possible afin que le patient puisse regagner son secteur d'hospitalisation habituel. De plus, il est prévu la présence permanente d'un infirmier de psychiatrie, qui connait le patient et ses habitudes, afin de réduire au maximum l'inconfort ou l'anxiété générés par un changement d'environnement chez ces patients fragiles.

1.5 Hypothèse de l'investigation clinique et des résultats attendus ; perspectives et choix méthodologiques

Nous proposons ici de tester les effets de la SCP du triangle de Sano pour contrôler de façon significative l'agressivité pathologique résistante chez 6 patients souffrant de schizophrénie (n=3) ou de troubles du spectre autistique (n=3), dans une étude pilote avec une évaluation randomisée, en double aveugle, en utilisant des échelles validées pour mesurer l'agressivité pathologique et des évaluations

vidéo. Il s'agit d'enregistrements vidéo faites dans le cadre du soin pour la surveillance des patients qui seront utilisées pour réaliser les cotations des échelles spécifiques relatives à l'agressivité pathologique. Sur ces enregistrements vidéo, le visage des patients ne sera pas visible distinctement (visage flouté) pour effectuer les cotations. Ce sera ainsi le premier essai mondial randomisé visant à traiter ces troubles dans un ensemble défini de patients.

Pour ce faire, nous utiliserons un atlas histologique post mortem d'un cerveau témoin, déjà utilisé en routine dans notre centre neurochirurgical, pour lequel l'anatomie cellulaire et la connectivité structurelle seront réalisées grâce à une étude en IRM haut champ (11.7 Tesla) à l'institut du cerveau (ICM, Paris). Ceci permettra d'étudier également les liens anatomiques et cellulaires entre l'hypothalamus postérieur et le triangle de Sano et de définir avec précision la cible neurochirurgicale à l'échelle d'un patient en « déformant » cet atlas sur l'IRM du patient inclus pour la chirurgie. Cette approche a déjà été réalisée avec succès dans d'autres programmes de recherche et pour d'autres cibles chirurgicales pour la SCP.

2. Objectifs l'investigation clinique

2.1 Objectif principal

Dans ce projet, l'objectif principal est d'évaluer les effets de la SCP du triangle de Sano sur l'agressivité pathologique quantifiée par l'échelle MOAS après SCP en comparaison de l'état préopératoire.

2.2 Objectifs secondaires

Il est attendu une réduction de la sévérité de l'auto- et hétéro-agressivité quantifiée par l'échelle ICAP (Bruininks et al., 1986) et une amélioration sur l'échelle d'évaluation de l'impact des troubles sur le fonctionnement global du patient (passage d'un score < 21 à un score > 30) après 4 mois de stimulation chronique, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie mesurée par le score SF-36.

Il n'est pas attendu d'effets secondaires permanents, notamment pas de modifications du QI ni des échelles. La mémoire sera évaluée précisément, quand cette évaluation sera possible, et quantifiée par le test des 9 images ou TNI-93.

Il est prévu d'enregistrer l'activité neuronale en potentiels de champs locaux du triangle de Sano pendant un ou plusieurs épisodes d'agressivité pathologique grâce au système Percept® Medtronic permettant les enregistrements embarqués. L'analyse de ces enregistrements devrait communiquer des

informations quant à la responsabilité de cette structure cérébrale dans la physiopathologie de l'agressivité pathologique, notamment en analysant la temporalité des différentes bandes de fréquence recueillies au sein du triangle de Sano corrélées aux différents événements comportementaux.

Les IRM anatomiques et en séquence de diffusion (tractographie) seront utilisées pour identifier les différents faisceaux de fibres recrutés par la SCP chez chacun des patients opérés en fonction du volume de tissu activé.

La connectivité entre l'hypothalamus postérieur et le triangle de Sano chez l'homme *in vivo* et post mortem *ex vivo* sera étudiée grâce à l'imagerie par diffusion à haut champ. Cette connexion ainsi identifiée permettra d'affiner le ciblage individuel avec pour perspective l'amélioration du résultat thérapeutique.

Dans la partie pré-clinique de ce projet, il sera développé un nouvel atlas histologique et déformable de la région hypothalamique postérieure et de la région subthalamique médiane, véritable outil neurochirurgical pouvant guider le ciblage des neurochirurgiens pour la recherche clinique en psychochirurgie. En effet, cette région subthalamique médiane contient trois cibles utilisées en recherche clinique en SCP avec : 1) pour l'agressivité pathologique, le triangle de Sano (Sano, 1962; Sano et al., 1966, 1970; Torres et al., 2013, 2020; Micieli et al., 2017) ; 2) pour la dépression résistante, le medial forebrain bundle (Schlaepfer et al., 2013; Coenen et al., 2019) et 3) pour le TOC résistant, le noyau subthalamique antérieur et médian (Mallet et al., 2008; Chabardes et al., 2020).

3. Conception de l'investigation clinique

3.1 Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est l'échelle MOAS (réduction du score de MOAS d'au moins 50%).

3.2 Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluations secondaires sont :

- la mesure de la sévérité de l'auto et de l'hétéro-agressivité : score de l'ICAP, vidéos ;
- l'impact des troubles sur le fonctionnement du patient mesuré par le score GAF (amélioration de 20%) ;
- l'amélioration de 20% de la qualité de vie mesurée par l'échelle SF-36 ;
- la mesure cognitive et mnésique mesurée par l'échelle TNI-93 ;

- la tolérance / sécurité d'emploi mesurée par le recueil des événements indésirables ;
- 2 enregistrements vidéo de 24h répartis sur 1 semaine ;
- des enregistrements des activités neuronales en champs de potentiels locaux par le neurostimulateur Percept®.

3.3 Description du type d'investigation clinique

L'investigation clinique présente les caractéristiques suivantes :

- étude **expérimentale descriptive,**
- étude **prospective,**
- étude **comparative,**
- étude **randomisée**,
- étude **en double insu,**
- étude **multicentrique,**
- étude **nationale.**

3.4 Description de la randomisation ou de la mise en insu, si applicable

La randomisation se fera via l'eCRF à partir de 4 mois après l'intervention chirurgicale (M6). La randomisation se fera en aveugle (double insu : patient et évaluateur) via l'eCRF selon les modalités suivantes :

- randomisation à M6 des patients : soit le sujet est randomisé en OFF-DBS et, dans ce cas, la stimulation sera éteinte pour 2 mois ; soit, le patient reste en ON-DBS et sera re-randomisé le mois suivant ;
- randomisation à M7 des patients : soit le sujet est randomisé en OFF-DBS et, dans ce cas, la stimulation sera éteinte pour 2 mois ; soit, le patient reste en ON-DBS et sera re-randomisé le mois suivant ;
- randomisation à M8 des patients : soit le sujet est randomisé en OFF-DBS et, dans ce cas, la stimulation sera éteinte pour 2 mois ; soit, le patient reste en ON-DBS et sera re-randomisé le mois suivant.

Tous les patients seront randomisés en OFF-DBS mais à des temps différents afin de renforcer la validité des résultats.

Le critère principal d'évaluation sera analysé toutes les semaines par le même psychiatre pour tous les sujets. S'il voit une aggravation des symptômes de plus de 50% en phase OFF-DBS, la

stimulation sera rallumée avant les 2 mois de la phase OFF. Après les 2 mois en OFF, tous les patients repasseront en phase ON-DBS pour 2 mois avant une dernière évaluation en ouvert.

La randomisation est stratifiée sur un centre. Un document précisant la procédure de randomisation est conservé de manière confidentielle par le statisticien du projet, Brian Lau à l'Institut du Cerveau - Paris.

La liste de randomisation sera établie par le biostatisticien du projet, grâce au logiciel SAS, avant le démarrage de l'essai et elle sera ensuite sauvegardée de manière centralisée et lisible par le logiciel Clinsight. Demande faite via le système, l'investigateur obtiendra le numéro de randomisation et le groupe auquel ce dernier sera attribué. Ces informations seront envoyées par le système via messagerie électronique à l'investigateur du centre, à la pharmacie et au promoteur.

3.5 Procédure de levée de l'insu

Au vu du comportement agressif des patients, si un évènement jugé inquiétant par les médecins et/ou mettant en danger la sécurité du patient ou celle d'autrui venait à arriver au cours de la phase en aveugle, les médecins pourront lever l'insu sans délai afin de pouvoir rallumer et/ou réajuster la stimulation, le traitement et/ou la prise en charge du patient.

4. Sélection des personnes se prêtant à l'investigation clinique

4.1 Critères d'inclusion

- Homme ou Femme âgé(e) entre 18 et 70 ans ;
- Patients ayants eu recours à la chambre d'isolement en UMD pendant au moins 50% du temps sur plus de 6 mois ;
- Un score GAF<21 ;
- Un score ICAP<40 ;
- Autres problèmes médicaux stables ;
- Pas de contre-indication à l'IRM ;
- Pas de contre-indications à la chirurgie ;
- Personne majeure ayant lu et compris la lettre d'information et signée le formulaire de consentement ;
- Personne majeure assistée par son curateur ou par le juge ayant lu et compris la lettre d'information et signée le formulaire de consentement ;
- Patient bénéficiant d'une assurance santé sociale (hors AME) ;

- Femme en âge de procréer ayant une contraception efficace (oestro-progestatifs ou dispositif intra-utérin ou ligature de trompes) au début de l'étude et pendant toute la durée de l'étude.

Pour les patients schizophrènes :

- Tous les traitements précédents ont été mis en échec y compris l'association clozapine (pendant au moins 6 mois avec clozapinémie > 350 ng/mL) + ECT (20 séances minimum) ;
- Avoir eu au moins deux potentialisations de la clozapine parmi les suivantes : lithium, acide valproïque, bétabloquants, autres antipsychotiques.

Pour les patients TSA avec ou sans déficience intellectuelle :

- Toutes les mesures psychoéducatives recommandées devront avoir été tentées avec échec des traitements suivants : risperidone, aripirazole, clozapine, naltrexone, betabloquants donnés au moins trois mois à la dose maximale tolérée.

4.2 Critères d'exclusion

- Personnes mineures ;
- Contre-indication à la chirurgie ;
- Contre-indication à l'IRM et/ou au scanner (stimulateur cardiaque ou neuronal, clips chirurgicaux ferromagnétiques, implants et objets métalliques, corps étrangers intraoculaires, grossesse, claustrophobie) ;
- Autres problèmes médicaux interférant avec le protocole et la chirurgie ;
- Femmes sans moyens de contraception – femmes enceintes et/ou allaitantes.

4.3 Modalités de recrutement

Les 6 patients peuvent provenir des UMD de France avec un adressage centralisé à l'UMD de Rouvray sous la responsabilité du Pr Guillin, investigateur principal de l'étude. Les UMD sont des unités à recrutement national (il n'en existe que 10 en France) et ne correspondent pas à la sectorisation psychiatrique, les patients peuvant passer d'une UMD à l'autre.

Dans cette étude, nous voulons centraliser les patients à l'UMD du Rouvray pour s'assurer de remplir les différents critères d'inclusion et vérifier l'absence d'efficacité de toute thérapeutique médicale pharmacologique au préalable. Une fois hospitalisé à l'UMD de Rouvray, l'équipe soignante tentera l'optimisation thérapeutique : tous les patients seront donc hospitalisés en pré-opératoire à

l'UMD du Rouvray afin que les stratégies médicamenteuses et éducatives soient optimisées. En cas d'échec, l'étude sera proposée au patient, à sa famille et à son représentant légal pour inclusion et recueil du consentement éclairé. Deux consentements sont prévus à cet effet (patient et tuteur).

Un accord préalable du comité de sélection indépendant constitué de deux experts psychiatres indépendants, un hospitalier (Pr Dominique Drapier) et un exerçant en ville (Dr David Gourion) donneront également leur avis sur les inclusions.

5. Dispositifs médicaux de l'investigation clinique

5.1 Description des dispositifs médicaux expérimentaux

Les électrodes directionnelles et les extensions SENSIGHT, IRM compatibles sous conditions[76], sont destinées à être associées aux systèmes de stimulation cérébrale profonde (SCP) double canal non rechargeable PERCEPT PC.

Une ou deux électrodes, en fonction du caractère uni- ou bilatéral des cibles de stimulation, sont raccordées au générateur d'impulsions ; une extension est nécessaire entre chaque électrode et le générateur.

Les électrodes directionnelles SENSIGHT sont octopolaires et présentent 4 plots constitués de 8 contacts (1-3-3-1) :

- le premier et le dernier plot sont constitués chacun d'un seul contact circulaire autour de l'électrode ;

[76] **Compatibilité IRM :**
Pour qu'un examen d'IRM puisse être réalisé, le système PERCEPT PC doit être configuré en mode IRM. La vérification préalable de cette compatibilité pour l'ensemble des composants implantés (générateur, électrodes, extensions, obturateur et adaptateur le cas échéant) et la détermination de l'admissibilité à un examen par IRM sont nécessaires.
Les modalités de prescription et d'utilisation ci-dessous sont identiques à celles retenues par la CNEDiMTS le 28 janvier 2020 pour ACTIVA PC.
Les électrodes directionnelles et les extensions SENSIGHT sont IRM compatibles sous condition, selon le neurostimulateurs auquel elles sont connectées :
-1,5 T tête et corps entier (sous conditions) pour les systèmes ACTIVA RC et ACTIVA PC ;
-1,5 T et 3 T tête et corps entier (sous conditions) pour le système PERCEPT PC.
Les conditions sont rapportées dans les « MRI guidelines for Medtronic deep brain stimulation systems » fourni par le laboratoire Medtronic.

- le deuxième et le troisième plot sont chacun segmentés en 3 contacts répartis de façon homogène atour de l'électrode.

Selon le modèle, les plots sont espacés de 1,5 mm (références : B3301533 ou B3301533M) ou de 0,5 mm (références : B3300533 ou 3300533M). Les références se terminant par la lettre M sont porteuse d'un marqueur permettant de différencier les hémisphères droit et gauche lorsque 2 électrodes sont implantées. Par ailleurs, toutes les électrodes SENSIGHT possèdent :

- un marqueur d'orientation distal et un marqueur d'orientation proximale pour la visualisation du positionnement des plots ;
- un marqueur d'insertion pour la confirmation de l'insertion complète de l'électrode dans le connecteur de l'extension.

Les extensions SENSIGHT, IRM compatibles sous conditions, permettent de relier les électrodes directionnelles SENSIGHT au générateur d'impulsions. Les références se terminant par la lettre M possèdent le marqueur permettant de différencier les hémisphères droit et gauche lorsque 2 électrodes sont implantées.

Description du système :

- Nom commercial : neurostimulateur PERCEPT^{TM} PC ;
- Modèle : PERCEPT PC ;
- Référence du modèle : B35200 ;
- Marquage CE.

Caractéristiques du système :

- Dispositif Médical Implantable Actif (DMIA) ;
- Système de stimulation cérébrale profonde non rechargeable double canal : PERCEPT PC ;
- Technologie BrainSense.

Composants du système :

Le système PERCEPT PC est une évolution technologique du système ACTIVA PC. Il s'agit d'un système de stimulation cérébrale profonde double canal non rechargeable comprenant :

- un stimulateur/générateur d'impulsions PERCEPT PC (boitier) à double canal (volume) (référence B35200), de 33 cm^3 , d'un poids de 61 g, destiné à être implanté dans une loge sous-cutanée généralement en région pectorale sous la clavicule. Il est doté d'une batterie non rechargeable dont la durée de vie dépend notamment des paramètres de stimulation (amplitude,

fréquence, durée d'impulsion, nombre de plots actifs utilisés) et du nombre d'heure de stimulation par jour. Lorsque la batterie est épuisée, son remplacement est nécessaire ;

- deux électrodes directionnelles SENSIGHT (références : B3301533 ou B3301533M ; B3300533 ou 3300533M) qui sont octopolaires et présentent 4 plots constitués de 8 contacts (1-3-3-1) destinées à être implantées en partie dans le parenchyme cérébral pour transporter le signal de stimulation vers des régions cérébrales précises ;
- deux extensions, raccordant les deux électrodes au stimulateur (références B3400060 ou B3400060M) ;
- une télécommande patient (référence TH91D02) permettant au patient de piloter le fonctionnement du stimulateur (marche/arrêt), de vérifier l'état de la batterie du stimulateur et de la télécommande patient, de choisir des groupes induisant plusieurs stimulations préalablement enregistrées par le médecin et dans certains cas, d'adapter la stimulation délivrée selon les limites préalablement définies par le médecin (réglage et contrôle des paramètres de stimulation tels que l'amplitude, la durée d'impulsion et/ou la fréquence). Elle permet en outre d'enregistrer des évènements configurés par le médecin permettant un enregistrement automatique des LFP (snapshot) pendant 30 secondes.

La télécommande patient est composée des éléments suivants :

- la télécommande portative (référence (HH90) : il s'agit d'un appareil portatif (dimensions : 70,1 x 140,9 x 8,7 mm et poids : 147g) dotée d'une batterie rechargeable et d'un câble compatible USB 2.0 avec une source d'alimentation électrique externe, fonctionnant sous le système d'exploitation Android et sur lequel sont préinstallées l'application DBS (A620) et l'application Communication Manager (A901) ;
- le communicateur (référence TM91) : il s'agit d'un appareil portatif qui communique par Bluetooth avec la télécommande portative et par télémétrie avec le stimulateur. Il permet au patient et au médecin d'établir une communication entre la télécommande portative et le stimulateur PERCEPT PC. Pendant une séance de traitement, le communicateur doit être positionné au-dessus du dispositif implanté, à une distance du corps inférieure ou égale à 4 cm afin d'initialiser la connexion. Ensuite, le communicateur peut être placé jusqu'à 1mètre du neurostimulateur PERCEPT PC.

La télécommande patient doit être préalablement appairée avec le stimulateur PERCEPT PC, par le médecin, avant la première utilisation. Un stimulateur ne peut être synchronisé qu'avec une seule télécommande patient à la fois.

- un programmateur médecin permettant au praticien d'interroger le stimulateur, de régler les paramètres du système de stimulation et d'utiliser la fonction BrainSense ;
- technologie BrainSense du stimulateur PERCEPT PC.

Le stimulateur PERCEPT PC est doté de la **technologie BrainSense**. Il s'agit d'un outil de « sensing » permettant de détecter et d'enregistrer les signaux LFP (Local Field Potential ou potentiels de champs locaux ; signaux biologiques représentant l'activité oscillatoire collective des neurones situés autour de la zone d'implantation de l'électrode de SCP). Ces signaux LFP seraient des biomarqueurs des symptômes moteurs des patients atteints de troubles du mouvement, se manifestant de façon spontanée en situation physiologique et pouvant se manifester de façon excessive dans un état pathologique.

La stimulation délivrée n'est pas influencée par le fait que la technologie BrainSense soit activée ou non. L'utilisation de cette technologie BrainSense est optionnelle. Les données enregistrées sont stockées dans le stimulateur et le médecin peut y accéder pendant les consultations de suivi du patient.

5.2 Description des procédures médicales, de laboratoire ou chirurgicales impliquées dans l'utilisation du dispositif

Les patients seront hospitalisés dans le service de neurochirurgie du groupe hospitalier Pitié-Salpétrière et seront opérés selon la procédure stéréotaxique habituelle. Le patient est hospitalisé 24 heures avant la chirurgie d'implantation des électrodes après avoir réalisé la visite de l'anesthésiste permettant d'éliminer toute contre-indication à la chirurgie qui aurait pu survenir. La procédure neurochirurgicale est effectuée chez un patient sevré de toute médication depuis plus de 12 h. Les deux électrodes de stimulation sont implantées lors d'une même session chirurgicale, sous anesthésie générale, en débutant par l'hémisphère droit, selon les coordonnées stéréotaxiques déterminées lors de l'IRM pré-opératoire et en utilisant les données des enregistrements électrophysiologiques per-opératoires.

En raison de la procédure chirurgicale utilisée, de l'espace entre 2 contacts (0,5 mm pour l'électrode B3300533), de la taille d'un contact (1,5 mm) et de la taille du triangle de Sano (4-5 mm dans sa plus grande longueur), on peut s'attendre à ce que 2 ou 3 contacts soient positionnés dans la zone thérapeutique pour chaque électrode, permettant d'obtenir 1 ou 2 traces de champs de potentiels locaux par structure enregistrée.

La partie internalisée des extensions provisoires sera retirée au bloc opératoire lors de la mise en place des extensions définitives et du neurostimulateur (Modèle Percept® PC de Medtronic).

Une imagerie de contrôle du bon positionnement des électrodes définitives sera réalisée le jour même par tomodensitométrie, sous anesthésie générale. Une acquisition hélicale devra être réalisée avec reconstruction en coupes jointives de 1 mm d'épaisseur au maximum. L'acquisition devra couvrir toute l'encéphale, du trou occipital au vertex. Le but de cet examen est 1) de s'assurer de l'absence de complication opératoire (en particulier d'hématome) et 2) de contrôler le bon positionnement des électrodes définitives.

Le stimulateur sera implanté sous anesthésie générale directement après la pose de l'électrode, en sous-cutané, soit dans la fossette sous-claviculaire, soit dans la région abdominale. Des radiographies de standards (crâne face et profil et thorax) du dispositif en place seront alors réalisées. La période de soins post-opératoires sera de 10 à 15 jours.

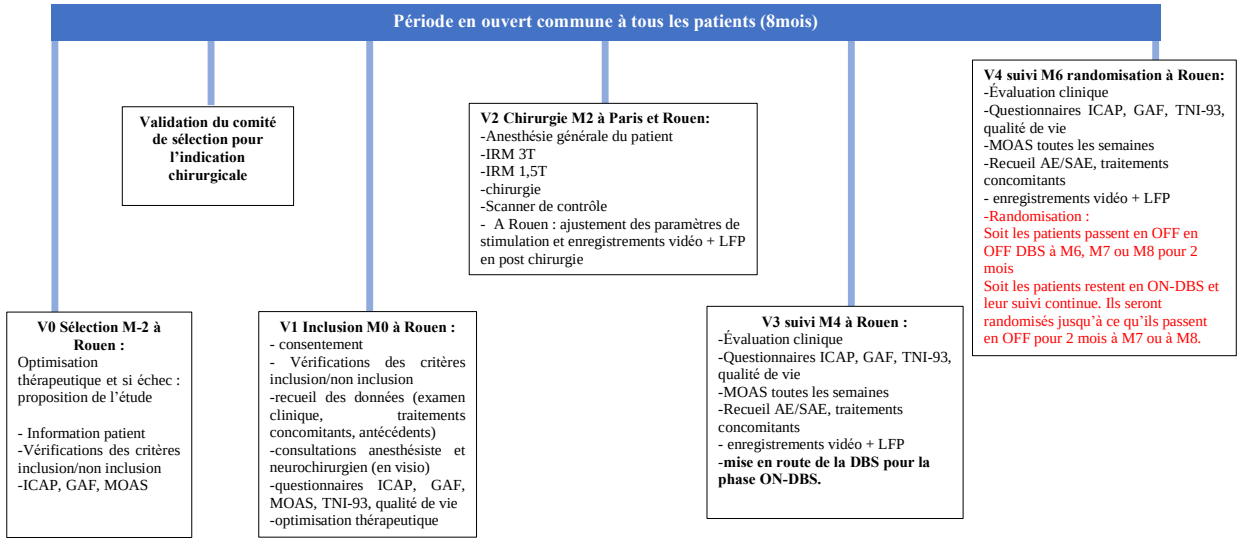
6. Procédures de l'investigation clinique

Lors de la visite de sélection, les patients seront évalués dans un premier temps au sein de l'UMD du CHS du Rouvray pour s'assurer de l'absence d'amélioration significative de leur agressivité pathologique malgré le traitement maximal bien conduit. Une cotation méticuleuse des échelles cliniques de mesure de la sévérité et la fréquence de ces épisodes d'agressivité par l'échelle « Modified Overt Aggression Scale » (MOAS) (Harris et al., 2013) ; de la sévérité de l'auto- et hétéro-agressivité et des interactions sociales avec l'échelle ICAP (Bruininks et al., 1986) et l'évaluation de l'impact des troubles sur le fonctionnement global du patient (GAF). A la fin de cette évaluation, l'ensemble du bilan sera transféré au comité de sélection pour accord de l'inclusion définitive et la programmation de la chirurgie dans les deux mois suivants.

Lors de la visite d'inclusion, les critères d'inclusion et non inclusion seront vérifiés et le consentement obtenu. Les patients seront alors évalués par un examen général pour s'assurer de l'absence de contre-indications à l'IRM, un bilan pré-chirurgical (biologie, ECG), une consultation d'anesthésie par téléconsultation et la consultation avec le Pr Karachi (vérification de l'absence de contre-indications neurochirurgicales, vérification de l'IRM cérébrale datant de moins de 5 ans, explication de l'intervention au patient et son entourage). Dans les 2 mois suivants cette visite d'inclusion, les patients seront hospitalisés au sein du service de neurochirurgie de la Pitié-Salpêtrière (48h d'hospitalisation) pour l'intervention chirurgicale, avec la présence d'un infirmier de psychiatrie de l'UMD du Rouvray connaissant le patient, pendant toute la durée de cette hospitalisation, afin d'assurer la sécurité du patient et du personnel hospitalier. Le patient sera ensuite transféré à l'UMD du Rouvray pour surveillance post-opératoire et reprise des soins psychiatriques. Ils seront ensuite suivis à

l'UMD du Rouvray pour toute la durée de l'étude. Le neurochirurgien se déplacera à chaque visite pour vérifier la bonne cicatrisation et la mise en route de la neuro-stimulation en collaboration avec le neurologue (Pr Welter) du CHU de Rouen.

De M2 (date de l'intervention) à M4, une phase d'ajustement des paramètres de stimulation est nécessaire avant la mise en route de la neuro-stimulation à M4 pour une durée de 3 mois (de M4 à M6) ; c'est la phase ON-DBS. A M6, les patients seront randomisés afin de déterminer s'ils continuent l'étude en ON-DBS ou en OFF-DBS. S'ils sont randomisés dans le groupe OFF-DBS, la stimulation sera éteinte pour 2 mois. S'ils sont randomisés dans le groupe ON-DBS, la randomisation sera reproduite à M7 puis à M8, jusqu'à ce qu'ils aient une phase de OFF-DBS de 2 mois. A la fin des 2 mois en OFF-DBS, tous les patients verront leur stimulation rallumée et repasseront en phase ON-DBS. Enfin, une visite de fin d'étude en ouvert sera réalisée après 2 mois en phase ON-DBS soit à M10, M11 ou M12 en fonction de leur randomisation. De M4 à M12, le critère d'évaluation principal sera évalué toutes les semaines. Les comportements d'agressivité seront aussi quantifiés par deux enregistrements vidéo de 24 heures répartis sur une semaine après chaque visite. Nous utiliserons un temps de lecture accélérée pour repérer facilement les accès d'agressivité.



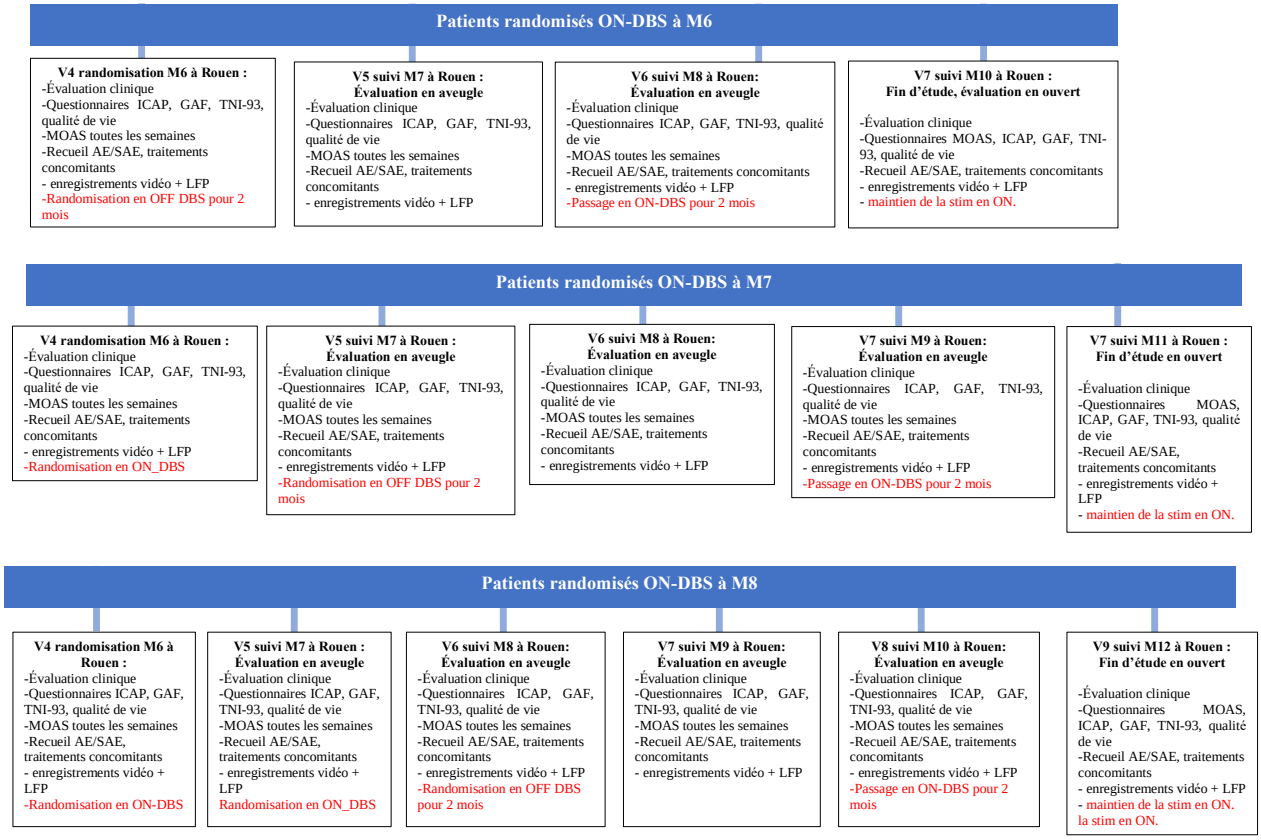


Schéma du déroulement de l'étude

7. Descriptions des paramètres d'évaluation des performances ou de l'efficacité

- Échelle GAF : cette échelle permet l'évaluation de l'impact des troubles sur le fonctionnement global du patient. Un score de 0 à 100 (de 0 :très impacté à 100 : pas d'impact) est attribué au patient en tenant compte uniquement du fonctionnement psychologique, social et professionnel actuel. Il ne faut pas inclure les altérations du fonctionnement causées par des limitations physiques ou environnementales.

- Échelle MOAS : cette échelle permet de mesurer la sévérité et la fréquence des épisodes d'aggressivité. L'échelle comprend 4 catégories : agression verbale, violence contre les biens, autoagression et agression physique. Chacune de ces 4 catégories fait l'objet d'une pondération et est subdivisée en 5 catégories qui correspondent à un niveau de gravité. Un score global de gravité (ou « sévérité ») peut être calculé pour chaque incident.

- Échelle ICAP : cette échelle mesure la sévérité de l'auto- et de l'hétéro-agressivité et des interactions sociales. L'ICAP mesure et identifie les compétences motrices, les compétences de vie personnelles, les compétences de vie en communauté, les compétences sociales et de communication, une large indépendance ainsi que le comportement.

- Échelle de qualité de vie SF-36 : cette échelle est un auto-questionnaire ayant pour but l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé. Elle est composée de 8 domaines différents classés en 2 composantes : la composante physique (activité physique, limitations dues à l'état physique, douleurs physiques, santé perçue) et la composante mentale, (vie et relation avec les autres, santé psychiques, limitations dues à l'état psychique, vitalité). Les items sont totalisés afin d'obtenir un score sommaire. Chacun des 8 scores est linéairement transformé sur une échelle de 0 (négatif à la santé) à 100 (favorable à la santé). On obtient alors un score pour chaque domaine.

- Échelle TNI-93 : cette échelle est un test de mémoire épisodique visuelle spécifiquement conçu pour une population avec un niveau d'éducation faible, avec une durée d'administration rapide (5 minutes, des instructions très simples, aucun requis de langage et un encodage multimodal.

8. Déroulement de l'investigation clinique

8.1 Calendrier de l'investigation clinique

- Durée de la période d'inclusion : 24 mois ;

- Durée de participation de chaque personne se prêtant à l'investigation clinique : 10, 11 ou 12 mois ;

- Nombre de visites protocolaires réalisées par la personne se prêtant à l'investigation clinique : 8 à 10 ;

- Durée totale de l'étude : 34 à 36 mois.

8.2 Tableau récapitulatif du suivi de la personne se prêtant à l'investigation

Actions	*M-2 V0 sélection*	*M0 +/- 15J V1 **inclusion***	*M2 +/- 15J V2 Chirurgie*	*V3 M4+/- 15J*	*V4 M6+/- 15J*	*V5 M7+/- 15J*	*V6 M8+/- 15J*	*V7** M10+/- 15J*	V8*** M11+/- 15J*	*V9**** M12+/- 15J*	*En cas d'arrêt prématuré*
Information	*X*										
Consentement éclairé		*X*									
Vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion	*X*	*X*									
Antécédents	*X*	*X*									
Traitements concomitants	*X*	*X*		*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*
Examen clinique[1]	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*
Randomisation					*X**	*X**	*X**				
ICAP	*X*	*X*		*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*
GAF	*X*	*X*		*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*
MOAS[2]		*X*		*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*
TNI-93		*X*		*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*
Qualité de vie		*X*		*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	
IRM 3T			*X*								
IRM 1.5T			*X*								
SCP			*X*								
Scanner post op			*X*								
Enregistrement LFP			*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	

Vidéo 24h 2J/semaine			*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	
Événements indésirables		*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*	*X*

(*) :passage en double insu : randomisation soit en ON-DBS soit en OFF-DBS. Si randomisation en ON-DBS, on continue la randomisation des sujets à M7 et M8. Si le sujet passe en phase OFF-DBS suite à la randomisation, on arrête les randomisations aux autres visites. La période OFF-DBS dure 2 mois et est suivi d'une phase de 2 mois en ON-DBS avec une évaluation en ouvert à la fin de l'étude.
(**) : Visite de fin d'étude pour les patients randomisés OFF-DBS à M6 et visite de suivi pour les autres.
(***) : Visite de fin d'étude pour les patients randomisés OFF-DBS à M7 et visite de suivi pour les autres.
(****) : Visite de fin d'étude pour les patients randomisés OFF-DBS à M8.

[1:] Examen clinique : *examen physique et neurologique*.
[2:] MOAS : faite toutes les semaines de V4 à la fin du suivi des patients.

Visite 4/M6 : randomisation : à la fin de cette visite, la stimulation des patients est randomisée : poursuite en ON-DBS ou passage en OFF-DBS pour 2 mois.
Visite 5/M7 : à la fin de cette visite, la stimulation des patients est randomisée pour les patients toujours en ON-DBS : poursuite en ON-DBS ou passage en OFF-DBS pour 2 mois.
Visite 6/M8 : à la fin de cette visite, la stimulation des patients est randomisée pour les patients toujours en ON-DBS : passage en OFF-DBS pour 2 mois.
Pour les patients randomisés en OFF-DBS à M6, passage en ON-DBS pour 2 mois.
Visite 7/M10 : à la fin de cette visite, la stimulation des patients est randomisée pour les patients toujours en ON-DBS : passage en OFF-DBS pour 2 mois.
Pour les patients randomisés en OFF-DBS à M6, c'est la visite de fin d'étude. Maintien de leur stimulation en ON-DBS à la fin de cette visite.
Pour les patients randomisés en OFF-DBS à M7, passage en ON-DBS pour 2 mois.
Visite 8/M11 : pour les patients randomisés en OFF-DBS à M6, c'est la visite de fin d'étude. Maintien de leur stimulation en ON-DBS à la fin de cette visite.
Visite 9/M12 : Pour les patients randomisés en OFF-DBS à M8, c'est la visite de fin d'étude. Maintien de leur stimulation en ON-DBS à la fin de cette visite.

Il n'y a pas de période d'exclusion pour ce protocole.

8.3 Visite de sélection (V0/M-2)

La visite est assurée par un investigateur sur l'étude et a lieu entre 2 mois et, au plus tard, 2 semaines avant la visite d'inclusion. Les patients potentiels proviennent des UMD de France avec un adressage centralisé à l'UMD du CHS du Rouvray sous la responsabilité du Pr Guillin, investigateur principal de l'étude. Une fois hospitalisé à l'UMD de Rouvray, l'équipe soignante tentera l'optimisation thérapeutique. En cas d'échec, le dossier du patient sera évalué par un comité pour une demande de recours à la psychochirurgie constitué de 2 psychiatres indépendants (Pr Dominique Drapier - CHU de Rennes ; Dr David Gourion - Rouen).

L'investigateur informe la personne se prêtant à l'investigation clinique et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de l'investigation clinique. Il précise également les droits de la personne dans le cadre de l'investigation clinique et remet un exemplaire de la note d'information et du consentement à la personne se prêtant à l'investigation clinique.

Après cette information, la personne se prêtant à l'investigation clinique dispose d'un délai de réflexion.

Le comité de sélection indépendant sera informé et prendra la décision finale de l'inclusion dans un délai de 15 jours.

8.4 Visite d'inclusion (V1/M0)

Cette visite aura lieu au maximum 2 mois après la visite de sélection et au maximum 2 mois avant la chirurgie.

Une visite d'inclusion sera réalisée au CHS du Rouvray chez un patient hospitalisé, afin de vérifier que le sujet peut participer à la recherche et de recueillir les données cliniques de référence. Le neurochirurgien de l'étude (Hôpital Pitié Salpêtrière) se déplacera au centre du Rouvray.

Avant tout examen lié à l'investigation clinique, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit de la personne se prêtant à l'investigation clinique ou de son tuteur (consentement prévu à cet effet).

Il est de la responsabilité de l'investigateur de vérifier les critères d'éligibilités de la personne se prêtant à l'investigation clinique avant la signature du consentement par la personne se prêtant à l'investigation clinique. Si la personne se prêtant à l'investigation clinique donne son accord de participation, la personne se prêtant à l'investigation clinique et l'investigateur inscrivent leurs noms et

prénoms, datent et signent le formulaire de consentement. Une copie de ce document est remise à la personne se prêtant à l'investigation clinique et l'original est conservé par l'investigateur.

Évaluation clinique : (2 heures)

- Vérification des critères d'inclusion / non-inclusion ;
- Recueil de données démographiques, de l'histoire de la maladie et de son traitement médicamenteux, des antécédents personnels et familiaux ;
- Recueil des traitements en cours ;
- Examen physique général ;
- Examen neurologique général ;
- GAF ;
- ICAP ;
- MOAS ;
- TNI-93 ;
- Qualité de vie (SF-36).

Une téléconsultation avec l'anesthésiste ainsi qu'une consultation physique avec le neurochirurgien devra avoir lieu au sein de l'UMD du Rouvray entre la visite d'inclusion et l'hospitalisation en neurochirurgie, afin d'effectuer les vérifications de soin courant pour la chirurgie et l'anesthésie.

8.5 Visite chirurgicale (V2/M2)

La visite pour l'intervention chirurgicale aura lieu au maximum 2 mois après l'inclusion. Elle aura lieu au service de neurochirurgie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière. Les patients arriveront de l'UMD du Rouvray le matin du jour de la procédure par transport médicalisé et sécurisé spécifique à ce type de patient. Une prescription pour chaque patient sera faite en amont par le psychiatre si une situation d'auto- ou d'hétéro-agressivité venait à se produire pendant le trajet. Deux infirmiers de l'unité du Rouvray resteront auprès de lui toute la durée de la procédure pour laquelle le patient doit rester hospitalisé en neurochirurgie 48h. En cas de problème engageant la sécurité du patient, le neurochirurgien peut décider de le garder plus longtemps. Le patient sera dans une chambre seule avec un IDE et un AS.

Dès son arrivée au sein du bloc du service de neurochirurgie de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière, le patient sera placé sous anesthésie générale pour toute la durée de la procédure et préparé pour l'intervention :

- Réalisation de l'IRM 3T (environ 30 min) ;
- Rasage des cheveux et pose du cadre de stéréotaxie (Pr Karachi) ;
- IRM 1.5 T pour le ciblage (30 minutes) ;

- Positionnement des 2 microélectrodes et des 2 extensions ;
- Vérification des effets de la stimulation électrique dans la structure visée, pose de la première électrode de stimulation chronique et mise en place d'une extension temporaire (Pr Karachi) ;
- Enregistrements électrophysiologiques ;
- Pose du neurostimulateur ;
- Scanner cérébral sans injection après l'intervention.

Après l'intervention, le patient restera en salle de réveil environ 6 heures (protocole de soin habituel) avec les deux infirmiers de l'unité de Rouvray puis il remontera dans sa chambre avant de retourner au centre du Rouvray par transport médical sécurité, 24 à 72h après l'intervention. Ce sont le neurochirurgien et le neurologue de l'étude qui se déplaceront à l'UMD du Rouvray afin de prendre en charge son suivi post opératoire et les réglages des paramètres de stimulation.

La semaine suivant l'intervention, 2 enregistrements vidéo de 24h répartis sur 1 semaine avec enregistrements LFP seront réalisés.

8.6 Autres visites

Cf. **8.2 Tableau récapitulatif du suivi de la personne se prêtant à l'investigation**.

8.7 Règles d'arrêt de l'investigation clinique / d'arrêt prématuré du traitement à l'essai / de sortie prématurée de l'essai

L'investigation clinique peut être suspendue ou arrêtée par le promoteur et/ou le Comité de Surveillance Indépendant*)* pour les raisons suivantes :

- une fréquence et/ou une sévérité inattendue de la toxicité ;
- de nouvelles données de sécurité ;
- un recrutement insuffisant de personne se prêtant à l'investigation clinique.

L'arrêt prématuré du traitement intervient en cas d'altération de l'état général de la personne se prêtant à l'investigation clinique :

- violation majeure au protocole,
- autre (à préciser ; doit être exceptionnel, avec raison à justifier précisément).

Une sortie prématurée de l'essai pourra être effectuée pour les motifs suivants :

- décision de la personne se prêtant à l'investigation clinique : toute personne se prêtant à l'investigation clinique souhaitant sortir de l'étude quel qu'en soit le motif pourra retirer son consentement à tout moment et en informer l'investigateur, sans avoir à se justifier, sans pour cela perdre leur droit d'être traité par leur médecin ;

  - ce retrait n'a pas d'incidence sur les activités menées et sur l'utilisation des données obtenues sur la base du consentement éclairé exprimé avant que celui-ci n'ait été retiré ;
- décision de l'investigateur dans l'intérêt de la personne se prêtant à l'investigation clinique en particulier lors de la survenue d'un événement indésirable grave ou d'une pathologie nécessitant la mise en œuvre d'une thérapeutique incompatible avec la poursuite de l'étude ;
- décès de la personne se prêtant à l'investigation clinique ;
- perdu de vue ;
- critère d'exclusion / motif de sortie prévu au protocole.

En cas d'arrêt prématuré, le sujet devra réaliser une visite de sécurité comprenant les examens suivants (évaluation clinique (30 min)) :

- recueil des changements de traitement ;
- ICAP ;
- MOAS ;
- TNI-93 ;
- GAF ;
- 2 enregistrements vidéo de 24h répartis sur 1 semaine avec enregistrements LFP ;
- recueil des événements indésirables et des événements indésirables graves.

9. Sécurité des personnes se prêtant à l'investigation clinique

9.1 Gestion des effets indésirables

Définition selon l'article R1123-46 du code de la santé publique, le règlement (UE) 2017/745 du Parlement Européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux (RDM) et le MDCG 2020-10/1 et la norme NF EN ISO 14155:2020 « Investigation clinique des DM pour sujets humains - Bonne pratique clinique ») :

Toute manifestation nocive, toute maladie ou blessure non intentionnelle ou tout signe clinique malencontreux, y compris un résultat de laboratoire anormal, chez des participants, des utilisateurs ou d'autres personnes, dans le cadre d'une investigation clinique, lié ou non au dispositif faisant l'objet d'une investigation clinique.

Cette définition inclut les événements attendus ainsi que les événements inattendus ainsi que les événements survenant dans le cadre d'une investigation clinique liés au dispositif expérimental, au comparateur ou aux procédures impliquées.

Les effets indésirables peuvent être dus à :

- l'utilisation du dispositif médical sous investigation (MDCG 2020-10/1 et norme NF EN ISO 14155:2020 3.1) ;
- la défectuosité du dispositif (RDM article 2 (59) ;
- l'utilisateur (RDM article 2 (37-38)) ;
- la procédure d'investigation (qui précède l'événement indésirable grave) ;
- des procédures additionnelles (à celle menées dans les conditions d'utilisation courante du DM).

Un effet indésirable grave (EvIG) (RDM article 2 (58) et MDCG 2020-10/1) est défini comme tout évènement indésirable ayant entraîné :

- la mort ;
- une dégradation grave de l'état de santé du participant, laquelle est à l'origine :
  - d'une maladie ou blessure mettant en danger la vie du patient ;
  - d'une déficience permanente d'une structure ou fonction anatomique ;
  - d'une hospitalisation ou de la prolongation de l'hospitalisation du patient ;
  - d'une intervention médicale ou chirurgicale visant à prévenir toute maladie ou blessure mettant en danger la vie du patient ou toute déficience permanente d'une structure ou fonction anatomique ;
  - d'une maladie chronique ;
- une souffrance fœtale, la mort du fœtus, des déficiences physiques ou mentales congénitales ou une malformation congénitale.

Dès l'obtention de l'autorisation de l'investigation clinique, l'investigateur est responsable du recueil de tous les évènements indésirables. Il rapporte tous les événements indésirables graves et non graves susceptibles d'être liés à la procédure d'investigation (EvI biologiques et cliniques) qui surviennent entre la date d'autorisation de l'investigation clinique et la fin de participation du patient ou la fin de recueil des événements indésirables, dans le cahier d'observation.

Ces évènements indésirables seront évalués à chaque visite au cours de l'étude par un interrogatoire et lors de l'examen clinique du patient.

9.2 Comité de surveillance indépendant

La mise en place d'un Comité de Surveillance Indépendant a été jugée utile par le promoteur, compte-tenu des éléments suivants :

- traitement neurochirurgical pour des pathologies psychiatriques sévères avec risque d'auto- ou d'hétéro-agressivité nécessitant un suivi rapproché des EIG.

Le Comité de Surveillance Indépendant est un comité consultatif chargé de donner un avis au promoteur de l'étude sur le rapport bénéfice/risque et la conduite d'un essai clinique :

- ses membres, compétents dans le domaine des essais cliniques (pathologie, méthodologie…), ne sont pas impliqués dans l'étude ;
- ils sont nommés et mandatés par le promoteur pour la durée de l'étude. Ils s'engagent sur leur participation comme sur le respect de la confidentialité des données. Ils signent la charte spécifique au protocole ainsi que l'accord de participation, de non-conflit d'intérêt et de confidentialité ;
- le CSI reçoit les versions successives du protocole et de la NI-CE, ainsi que les données de sécurité ;
- le CSI analyse les données qui lui sont transmises, peut demander des compléments d'information. Il émet des recommandations quant au devenir de l'étude : poursuite, modification substantielle, arrêt…

Le Comité de Surveillance Indépendant de cette étude est constitué de *3 ou 5* experts indépendants de l'étude :

- un neurochirurgien (Pr Denys Fontaine),
- un psychiatre (Pr Mircea Polosan),
- un chirurgien digestif (Pr Valérie Bridoux),
- un psychiatre (Dr.- Simon Bertin).

Dans cet essai, le protocole prévoit que le comité de sélection se réunira par visioconférence :

- avant chaque inclusion,
- tous les 6 mois.

10. Statistiques

Les analyses seront effectuées sous la direction du Pr Karachi, service de neurochirurgie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

L'analyse principale portera sur la population en intention de traiter les sujets inclus dans l'étude.

Aucune analyse intermédiaire n'est prévue.

L'analyse consiste en la comparaison, au sein des sous-groupes, du critère principal et des critères secondaires, avant et après l'intervention :

- l'échelle MOAS (réduction du score de MOAS de 50%), critère d'évaluation principal ;

- la mesure de la sévérité de l'auto et de l'hétéro-agressivité : score de l'ICAP, vidéos ; les scores des échelles et les cotations vidéo seront comparées avant et après l'intervention ;
- l'impact des troubles sur le fonctionnement du patient mesuré par le score GAF, analysée selon les standards de cette échelle aux différentes visites où elle sera recueillie et de façon longitudinale.

De même pour :

- la qualité de vie mesurée par l'échelle SF-36 cotée par le patient ;
- les cotations vidéo réalisées par les médecins en aveugle de la randomisation ;
- les enregistrements des activités neuronales en champs de potentiels locaux par le neurostimulateur Percept®.

Une amélioration de 20% est attendue pour la GAF et l'échelle SF-36.

Les événements indésirables seront décrits en nombre par patients et en fréquence, quel que soit le moment de l'événement entre la première visite et la fin du suivi afin d'évaluer la tolérance et la sécurité d'emploi.

Nombre prévu de personnes à inclure dans l'investigation clinique : 6 patients, 3 TSA et 3 schizophrènes.

Degré de signification prévu : non applicable.

Critères statistiques d'arrêt de l'investigation clinique : aucun.

Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides : seules des descriptions seront faites de sorte qu'aucune méthode ne sera utilisée.

Choix des personnes à inclure dans l'analyse : tous les patients inclus seront inclus dans les analyses.

Modalités de remplacement / sorties prématurées : les patients non inclus et non randomisés pourront être remplacés. Ils seront tous inclus dans les analyses statistiques.

Réalisation d'une analyse intermédiaire : non applicable.

11. Considérations éthiques et réglementaires

Le promoteur et l'(es) investigateur(s) s'engagent à ce que cette investigation clinique soit réalisée en conformité avec :

- le Règlement Général européen sur la Protection des Données (« RGPD ») à caractère personnel du 25 mai 2018 et ses versions consolidées ;
- Le règlement EU 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux (26 mai 2021) ;
- la loi n°2004-806 du 9 août 2004 et ses versions consolidées ;
- les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. dans sa version consolidée et décision du 24 novembre 2006) ;
- la déclaration d'Helsinki version d'octobre 2008 (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site http://www.wma.net);
- Le règlement européen pour les investigations cliniques portant sur les dispositifs médicaux (DM) n°2017/745.

L'investigation clinique est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points, en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Cette investigation clinique a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) et l'autorisation de l'ANSM.

Le CHU de ROUEN, promoteur de cette investigation clinique, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile, conformément aux dispositions de l'article L1121-10 du code de la santé publique.

Les données enregistrées à l'occasion de cette investigation clinique font l'objet d'un traitement informatisé à <*nom de la structure responsable du traitement des données*> dans le respect de la loi n°78-17, du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004 et ses versions consolidées. Les traitements relatifs aux données personnelles se prêtant aux investigations cliniques incluent la gestion des données relatives aux personnes se prêtant à des investigations cliniques, en vue de permettre la collecte, la saisie, le contrôle de validité et de cohérence et l'analyse des données recueillies au cours de l'investigation clinique.

Cette investigation clinique entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés, dans sa dernière version consolidée. Cette méthodologie indique les exigences en termes de gestion et de transmission des données recueillies au cours de

l'investigation clinique. Le CHU de Rouen, promoteur de l'investigation clinique, a souscrit auprès de la CNIL un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

Cette investigation clinique est enregistrée dans la base européenne Eudamed conformément au règlement européen 2017/745.

Cette investigation clinique est enregistrée sur le site http://clinicaltrials.gov/.

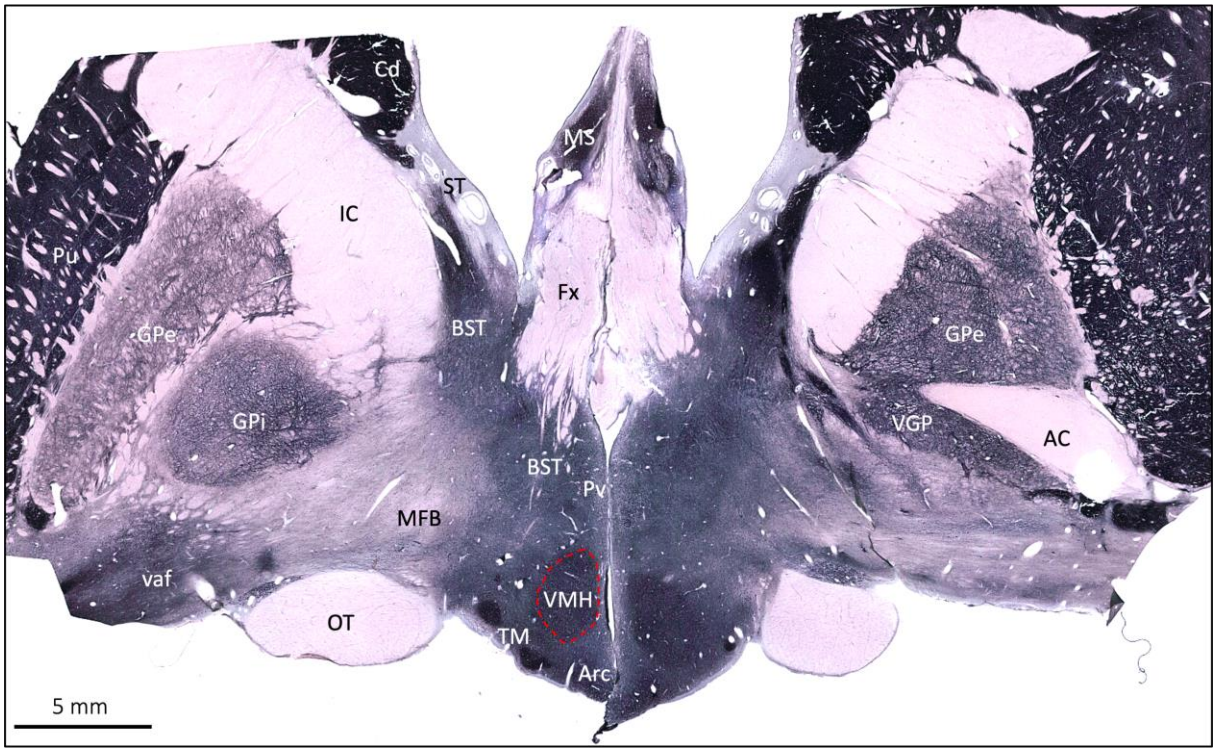
Conclusion et perspectives

L'objectif général de cette thèse était d'étudier l'anatomie de la région subthalamique chez le primate afin de fournir une caractérisation précise de l'organisation morphologique et cellulaire des cibles utilisées en psychochirurgie qu'elle contient, en utilisant des techniques d'immunohistochimie et d'hybridation in situ fluorescente chez le singe et chez l'homme. Un intérêt particulier a été porté sur le triangle de Sano, cible neurochirurgicale utilisée pour traiter l'agressivité pathologique, sujet sur lequel le manque de connaissances constitue un frein à son utilisation en pratique clinique.

Notre travail a permis d'identifier les populations neuronales, les terminaisons axonales et les faisceaux de fibres de la région subthalamique du primate ce qui nous a permis de définir des caractéristiques anatomiques pour chacune des trois cibles. Ainsi, le NST antéro-médial, cible européenne du TOC, se caractérise par une innervation dopaminergique et sérotoninergique dense avec la présence d'un gradient croissant latéro-médial de cette innervation. Le MFB, cible allemande utilisée pour la dépression et récemment, pour traiter le TOC, peut être identifié par sa double composante de fibres dopaminergiques plus antérieures et de fibres sérotoninergiques plus postérieures, organisées en faisceaux, mais également des fibres corticales et cholinergiques. Enfin, le triangle de Sano peut être identifié par sa concentration en neurones porteurs de ERα, principalement dans sa région antérieure, et la présence de nombreuses projections orexinergiques. Les trois cibles de psychochirurgie de la région subthalamique peuvent donc être identifiées individuellement sur la base de caractéristiques immunohistochimiques qui leur sont propres. Dans un deuxième temps, nous avons tenté de répondre à la controverse ancienne au sujet de l'appartenance ou non du triangle de Sano à l'hypothalamus postérieur. Nous avons mis en évidence une anatomie cellulaire différente, confirmant qu'il s'agit de deux entités distinctes et que le triangle de Sano fait partie de la formation réticulée. Enfin, nous avons émis l'hypothèse que l'effet anti-agressivité de la chirurgie du triangle de Sano pourrait s'expliquer par la modulation de projections sérotoninergiques, glutamatergiques et/ou orexinergiques. Des hypothèses sur la place du triangle de Sano au sein du circuit de l'agressivité ont pu être proposées, avec en particulier, l'interruption de la voie de projection du VMHvl vers la PAG, bloquant ainsi la sortie comportementale motrice de l'agressivité.

Une première perspective ouverte par ce travail anatomique est celle du développement d'un atlas 3D de la région subthalamique, basé sur ses caractéristiques morphologiques et histologiques, qui pourra être recalé sur l'IRM individuelle du patient et être une aide au ciblage chirurgical. En effet, l'incertitude du ciblage neurochirurgical peut en partie expliquer les résultats hétérogènes obtenus par la neuromodulation des réseaux limbiques chez les patients atteints de pathologies psychiatriques. Ainsi, par exemple, la cible chirurgicale du TOC dans le NST antéro-médial pourrait être visualisée grâce à la superposition de la segmentation manuelle des fibres et terminaisons TH et SERT positives sur le NST. De même, l'étude de la densité de neurones ERα dans la RMS, avec un gradient croissant latéro-médial et donc maximal dans le triangle de Sano, nous permettrait peut-être de mieux visualiser cette cible. Nous pensons que de telles observations morphologiques détaillées en 3D, associées à une tractographie par IRM de diffusion individuelle et à des images morphologiques à haute résolution, pourraient, à l'avenir, améliorer le traitement par neuromodulation des troubles psychiatriques sévères et résistants.

Une deuxième perspective est l'étude anatomique structurelle entre le noyau VMH et le triangle de Sano afin de valider notre hypothèse d'une connexion entre ces deux structures au sein du circuit de l'agressivité. A cet effet, nous avons réalisé un immunomarquage avec l'antigène nucléaire des cellules neuronales (NeuN) sur des séries de coupes de nos cerveaux témoins H1 et H2 afin de délimiter le VMH (**Figure IV-1**). Le détail de l'anticorps primaire utilisé ainsi que du protocole d'immunohistochimie est présenté en **Annexes**. Des photos, prises à intervalles réguliers pendant la coupe de la pièce anatomique, ont ensuite été recalées ensembles grâce à des marqueurs présents sur le microtome et un cryoblock a été reconstruit en 3D. Puis, l'IRM anatomique 11.7 Tesla et les coupes histologiques de la même pièce anatomique ont été recalées sur le cryoblock. Le VMH et le triangle de Sano pourront ainsi être utilisés comme ROI sur la séquence de diffusion, afin d'étudier la connectivité en DTI entre le VMH et le triangle de Sano. L'ensemble de ces données permettra la réalisation d'un atlas multimodal déformable afin d'identifier sur l'IRM de chaque patient la meilleure cible à atteindre au sein du triangle de Sano.



<u>Figure IV-1</u> : Délimitation du VMH

Immunohistochimie NeuN mettant en évidence les corps cellulaires des neurones.

AC : commissure antérieure ; Arc : noyau arqué ; BST : bed nucleus de la stria terminalis ; Cd : noyau caudé ; Fx : fornix ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; IC : capsule interne ; MFB : medial forebrain bundle ; MS : noyaux du septum ; OT : tractus optique ; Pu : putamen ; Pv : noyau paraventriculaire ; ST : stria terminalis ; TM : noyau tubéro-mamillaire ; vaf : ventral amygdalofugal pathway ; VGP : GPe ventral ; VMH : noyau ventro-médian de l'hypothalamus.

Enfin, ce travail constitue une première base scientifique sur laquelle appuyer le protocole de recherche STAR qui vise à tester si la SCP du triangle de Sano peut être un traitement efficace et sûr pour les patients souffrant d'agressivité pathologique. Les résultats des études pilotes réalisées par d'autres équipes sont encourageants, avec une réduction significative des comportements agressifs, une faible morbidité et une bonne tolérance du traitement chirurgical. Cependant, ces études souffrent d'un certain nombre de limites parmi lesquelles l'hétérogénéité des patients, le manque de consensus sur les mesures d'évaluation clinique du résultat postopératoire, l'absence d'évaluation randomisée et/ou en aveugle et l'incertitude du ciblage neurochirurgical et de la localisation de chaque contact de SCP en postopératoire. Dans ce protocole de recherche clinique, nous souhaitons opérer les patients avec agressivité pathologique résistante en nous appuyant sur de nouvelles connaissances scientifiques pour identifier et caractériser précisément les réseaux neuronaux impliqués ainsi qu'une évaluation rigoureuse des effets observés dans une étude randomisée et en double aveugle. Les résultats obtenus permettront une meilleure compréhension des réseaux

émotionnels dysfonctionnant, vecteurs de l'agressivité pathologique, et apporteront un véritable espoir thérapeutique.

Annexe I

Anticorps primaires

AC primaires							
Type	*Descriptif*	*Clonalité*	*Espèce hôte*	*Dilution choisie homme*	*Dilution choisie singe*	*Référence*	*Laboratoire*
5-HT	5-HT (Serotonin) Goat Antibody	Polyclonal	Goat	/	1:5000	20079	Immunostar
ChAT	Anti-Choline Acetyltransferase Antibody	Polyclonal	Goat	1 :500	1 :500	AB144P	Sigma Aldrich
ER-α	Anti-Estrogen Receptor α Antibody (C1355)	Polyclonal	Rabbit	1:500	/	06-935	Merck Millipore
HDC	Histidine Decarboxylase Antibody	Polyclonal	Rabbit	1:2000	1:1500	EUD2601	OriGene
NeuN	Anti-NeuN Antibody, clone A60	Monoclonal	Mouse	1:250	1:250	MAB377	Merck Millipore
OxA	Orexin A Antibody	Polyclonal	Rabbit	1:2000	1:1000	H-003-30	Phoenix Pharmaceuticals
SERT	Anti-Serotonin Transporter Antibody	Monoclonal	Mouse	1:5000	/	MAB5618	Merck Millipore
TH	Anti-Tyrosine Hydroxylase Antibody, clone LNC1	Monoclonal	Mouse	1:250	1:250	MAB318	Merck Millipore
TH	Tyrosine Hydroxylase Antibody	Monoclonal	Mouse	1:250	1:250	22941	Immunostar
vGluT1	Anti-Vesicular Glutamate Transporter 1 Antibody	Polyclonal	Guinea Pig	1:2000	1:2000	AB5905	Merck Millipore

Annexe II

Protocoles d'immunohistochimie pour le cerveau humain

J1

- *Rinçage* Phosphate Buffered Saline (PBS) 0.1M, pH 7.4 **2x 8min**
  pour vGluT1 : Tris Buffered Saline (TBS) 0.05M, pH 7.4
- *Inhibition des peroxydases endogènes*
  Méthanol 20 % + H_2O_2 3% dans PBS 0.1M / TBS 0,05M **20 min, RT°**[77]
- *Rinçage* PBS 0.1M / TBS 0,05M **2x 8min**
- *Perméabilisation du tissu et inhibition non-spécifique*
  Normal Serum (NS) % + Bovine Serum Albumin (BSA) % + Triton X-100 (T) % dans PBS 0.1M / TBS 0,05M **1h, RT°**

Anticorps	NS	BSA	Triton X-100 (T)
ChAT	Normal Rabbit Serum (NRS) 5%	2%	0,5%
ER-α	Normal Goat Serum (NGS) 33%	5%	0,3%
HDC	Normal Goat Serum (NGS) 1,5%	1%	0,3%
NeuN	Normal Horse Serum (NHS) 33%	5%	0,3%
OxA	Normal Goat Serum (NGS) 33%	3%	0,3%
SERT	Normal Horse Serum (NHS) 33%	3%	0,3%
TH	Normal Horse Serum (NHS) 33%	3%	0,3%
vGluT1	Normal Goat Serum (NGS) 33%	5%	0,3%

[V_f de 500mL de Triton X-100 (T) 0,3% dans PBS 0.1M / TBS 0,05M = 1,5 mL de Triton X-100 (T) + 498,5 mL de PBS 0.1M / TBS 0,05M]

- *Rinçage* PBS 0.1M / TBS 0,05M **2x 8min**
- *Incubation avec AC Ire* **48h, +4°C**
  Normal Serum (NS) % + Bovine Serum Albumin (BSA) % + thimérosal % ou Triton X-100 (T) % dans PBS 0.1M / TBS 0,05M
  + Anticorps primaire

Anticorps	dilution	NS	BSA	
ChAT	1:500	Normal Rabbit Serum (NRS) 2%	/	Triton X-100 0,1%
ER-α	1:500	Normal Goat Serum (NGS) 10%	3%	Triton X-100 0,3%
HDC	1:2000	Normal Goat Serum (NGS) 1,5%	1%	Triton X-100 0,3%
NeuN	1:250	Normal Horse Serum (NHS) 10%	3%	Triton X-100 0,3%
OxA	1:2000	Normal Goat Serum (NGS) 5%	3%	thimérosal 0,02%
SERT	1:5000	Normal Horse Serum (NHS) 5%	3%	thimérosal 0,02%
TH	1:250	Normal Horse Serum (NHS) 5%	3%	thimérosal 0,02%
vGluT1	1:2000	Normal Goat Serum (NGS) 10%	3%	Triton X-100 0,3%

[V_f de 200mL de PBS 0.1M / TBS 0,05M + thimérosal 0.02% = 40 mg de thimérosal + 200mL PBS 0.1M / TBS 0,05M]

J2

- *Rinçage* tween-20 0,05% dans PBS 0.1M **2x 8 min**
  pour vGluT1 : Tris Buffered Saline (TBS) 0.05M

[V_f de 500mL de tween-20 0,05% dans PBS 0.1M / TBS 0,05M = 0,25 mL de tween-20 + 499,75 mL de PBS 0.1M / TBS 0,05M]

[77] R° : room temperature.

- *Incubation avec AC IIre biotinylé* **2h, RT°**
  PBS 0.1M / TBS 0,05M
  + anticorps secondaire : 1:250
- *Rinçage* tween-20 0,05% dans PBS 0.1M / TBS 0,05M **2x 8 min**
- *Amplification Avidine/Biotine Complex (ABC)* (à préparer 45min avant) **1h**, **RT°**
  PBS 0.1M / TBS 0,05M
  + 1:125 A
  + 1:125 B
- *Rinçage* tween-20 0,05% dans PBS 0.1M / TBS 0,05M **2x 8 min**
- *Révélation DAB +/- Nickel*
  TB 1M 25%
  + DAB (1mg/mL) 50%
  + dH_2O 25%
  + H_2O_2 0.008%

[ex : V_f de 60mL = 30mL DAB (1mg/mL) + 15mL TB 1M (pour une solution finale à 0.25M) + 15mL dH_2O + 4.8µL H_2O_2]

- *Arrêt de la réaction* dans TB 0.1M
- *Rinçage* PBS 0.1M **2x 8min**
- *Montage* sur lames gélatinées
  NaCl 0.9%
- *Séchage* **24h**

J3

- *Rinçage* à dH_2O **5min**
- *Contre-coloration crésyl violet / hématoxyline-éosine* **10-15s**

[si la coloration est trop forte, décolorer dans l'éthanol 70°, 4-5 min après rinçage dans dH_2O]

- *Rinçage* à dH_20 **1 min**
- *Éthanol* 50°, 70° (**1 min**), 90° (**2x 1min**), 100° (**2 bains**)
- *Xylène* **(2 bains)**
- *Montage de la lamelle à l'Eukitt*

N.B. : les bains doivent être froids, les passages dans l'alcool rapides et les alcools tamponnés (éthanol 95°: 5ml d'acide acétique 10% + 700 ml éthanol 100°) ou non (dilution avec dH_2O)

Annexe III

Protocoles d'immunohistochimie pour le cerveau de singe

J1

- *Rinçage* Phosphate Buffered Saline (PBS) 0.1M, pH 7.4 **2x 8min**
  pour vGluT1 : Tris Buffered Saline (TBS) 0.05M, pH 7.4
- *Inhibition des peroxydases endogènes*
  Méthanol 20 % + H_2O_2 3% dans PBS 0.1M / TBS 0,05M **15 min, RT°**[78]
- *Rinçage* PBS 0.1M / TBS 0,05M **2x 8min**
- *Perméabilisation du tissu et inhibition non-spécifique*
  Normal Serum (NS) % + Bovine Serum Albumin (BSA) % + Triton X-100 (T) % dans PBS 0.1M / TBS 0,05M **1h, RT°**

Anticorps	NS	BSA	Triton X-100 (T)
5-HT	Normal Rabbit Serum (NRS) 5%	3%	0,3%
ChAT	Normal Rabbit Serum (NRS) 5%	2%	0,5%
HDC	Normal Goat Serum (NGS) 1,5%	1%	0,3%
NeuN	Normal Horse Serum (NHS) 5%	3%	0,3%
OxA	Normal Goat Serum (NGS) 33%	3%	0,3%
TH	Normal Horse Serum (NHS) 33%	3%	0,3%
vGluT1	Normal Goat Serum (NGS) 33%	5%	0,3%

[V_f de 500mL de Triton X-100 (T) 0,3% dans PBS 0.1M / TBS 0,05M = 1,5 mL de Triton X-100 (T) + 498,5 mL de PBS 0.1M / TBS 0,05M]

- *Rinçage* PBS 0.1M / TBS 0,05M **2x 8min**
- *Incubation avec AC Ire* **48h, +4°C**
  Normal Serum (NS) % + Bovine Serum Albumin (BSA) % + thimérosal % ou Triton X-100 (T) % dans PBS 0.1M / TBS 0,05M
  + Anticorps primaire

Anticorps	dilution	NS	BSA	
5-HT	1:5000	Normal Rabbit Serum (NRS) 5%	3%	Triton X-100 0,3%
ChAT	1:500	Normal Rabbit Serum (NRS) 2%	/	Triton X-100 0,1%
HDC	1:1500	Normal Goat Serum (NGS) 1,5%	1%	Triton X-100 0,3%
NeuN	1:250	Normal Horse Serum (NHS) 5%	3%	Triton X-100 0,3%
OxA	1:1000	Normal Goat Serum (NGS) 5%	3%	thimérosal 0,02%
TH	1:250	Normal Horse Serum (NHS) 5%	3%	thimérosal 0,02%
vGluT1	1:2000	Normal Goat Serum (NGS) 10%	3%	Triton X-100 0,3%

[V_f de 200mL de PBS 0.1M / TBS 0,05M + thimérosal 0.02% = 40 mg de thimérosal + 200mL PBS 0.1M / TBS 0,05M]

J2

- *Rinçage* tween-20 0,05% dans PBS 0.1M **2x 8 min**
  pour vGluT1 : Tris Buffered Saline (TBS) 0.05M

[V_f de 500mL de tween-20 0,05% dans PBS 0.1M / TBS 0,05M = 0,25 mL de tween-20 + 499,75 mL de PBS 0.1M / TBS 0,05M]

- *Incubation avec AC IIre biotinylé* **2h, RT°**
  PBS 0.1M / TBS 0,05M
  + anticorps secondaire : 1:250

[78] R° : room temperature.

- *Rinçage* tween-20 0,05% dans PBS 0.1M / TBS 0,05M **2x 8 min**
- *Amplification Avidine/Biotine Complex (ABC)* (à préparer 45min avant) **1h**, **RT°**
  PBS 0.1M / TBS 0,05M
  + 1:125 A
  + 1:125 B
- *Rinçage* tween-20 0,05% dans PBS 0.1M / TBS 0,05M **2x 8 min**
- *Révélation DAB +/- Nickel*
  TB 1M 25%
  + DAB (1mg/mL) 50%
  + dH_2O 25%
  + H_2O_2 0.008%

[ex : V_f de 60mL = 30mL DAB (1mg/mL) + 15mL TB 1M (pour une solution finale à 0.25M) + 15mL dH_2O + 4.8µL H_2O_2]

- *Arrêt de la réaction* dans TB 0.1M
- *Rinçage* PBS 0.1M **2x 8min**
- *Montage* sur lames gélatinées
  NaCl 0.9%
- *Séchage* **24h**

J3

- *Rinçage* à dH_2O **5min**
- *Contre-coloration crésyl violet / hématoxyline-éosine* **10-15s**

[si la coloration est trop forte, décolorer dans l'éthanol 70°, 4-5 min après rinçage dans dH_2O]

- *Rinçage* à dH_20 **1 min**
- *Éthanol* 50°, 70° (**1 min**), 90° (**2x 1min**), 100° (**2 bains**)
- *Xylène* **(2 bains)**
- *Montage de la lamelle à l'Eukitt*

N.B. : les bains doivent être froids, les passages dans l'alcool rapides et les alcools tamponnés (éthanol 95°: 5ml d'acide acétique 10% + 700 ml éthanol 100°) ou non (dilution avec dH_2O)

Références

Abdallah, K., Monconduit, L., Artola, A., Luccarini, P., & Dallel, R. (2015). GABAAergic inhibition or dopamine denervation of the A11 hypothalamic nucleus induces trigeminal analgesia. *Pain*, *156*(4), 644–655. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000091

Abdi, A., Mallet, N., Mohamed, F. Y., Sharott, A., Dodson, P. D., Nakamura, K. C., Suri, S., Avery, S. V., Larvin, J. T., Garas, F. N., Garas, S. N., Vinciati, F., Morin, S., Bezard, E., Baufreton, J., & Magill, P. J. (2015). Prototypic and Arkypallidal Neurons in the Dopamine-Intact External Globus Pallidus. *The Journal of Neuroscience*, *35*(17), 6667–6688. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4662-14.2015

Agid, Y. (2013). Subconscious man: The basal ganglia as a target for intervention in emotional disorders: Annals of Neurology Vol 74 No 4 October 2013. *Annals of Neurology*, *74*(6), 920–922. https://doi.org/10.1002/ana.24013

Agid, Y., Arnulf, I., Bejjani, P., Bloch, F., Bonnet, A. M., Damier, P., Dubois, B., François, C., Houeto, J. L., Iacono, D., Karachi, C., Mesnage, V., Messouak, O., Vidailhet, M., Welter, M. L., & Yelnik, J. (2003). Parkinson's disease is a neuropsychiatric disorder. *Advances in Neurology*, *91*, 365–370.

Ahlskog, J. E., & Muenter, M. D. (2001). Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement Disorders*, *16*(3), 448–458. https://doi.org/10.1002/mds.1090

Ahmari, S. E., Spellman, T., Douglass, N. L., Kheirbek, M. A., Simpson, H. B., Deisseroth, K., Gordon, J. A., & Hen, R. (2013). Repeated Cortico-Striatal Stimulation Generates Persistent OCD-Like Behavior. *Science*, *340*(6137), 1234–1239. https://doi.org/10.1126/science.1234733

Aihara, Y., Mashima, H., Onda, H., Hisano, S., Kasuya, H., Hori, T., Yamada, S., Tomura, H., Yamada, Y., Inoue, I., Kojima, I., & Takeda, J. (2002). Molecular Cloning of a Novel Brain-Type Na+-Dependent Inorganic Phosphate Cotransporter. *Journal of Neurochemistry*, *74*(6), 2622–2625. https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0742622.x

Aizman, O., Brismar, H., Uhlén, P., Zettergren, E., Levey, A. I., Forssberg, H., Greengard, P., & Aperia, A. (2000). Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nature Neuroscience*, *3*(3), 226–230. https://doi.org/10.1038/72929

Akram, H., Sotiropoulos, S. N., 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. (2017). 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.2017.07.012

Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, *12*(10), 366–375. https://doi.org/10.1016/0166-2236(89)90074-X

Alegret, M., Junqué, C., Valldeoriola, F., Vendrell, P., Pilleri, M., Rumià, J., & Tolosa, E. (2001). Effects of Bilateral Subthalamic Stimulation on Cognitive Function in Parkinson Disease. *Archives of Neurology*, *58*(8), 1223. https://doi.org/10.1001/archneur.58.8.1223

Alekseyenko, O. V., Chan, Y.-B., Okaty, B. W., Chang, Y., Dymecki, S. M., & Kravitz, E. A. (2019). Serotonergic Modulation of Aggression in Drosophila Involves GABAergic and Cholinergic Opposing Pathways. *Current Biology*, *29*(13), 2145-2156.e5. https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.05.070

Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 266–271. https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90107-L

Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, 'prefrontal' and 'limbic' functions. *Progress in Brain Research*, *85*, 119–146.

Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1991). Chapter 6 Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. In *Progress in Brain Research* (Vol. 85, pp. 119–146). Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62678-3

Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *9*(1), 357–381. https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041

Alexander, W. H., & Brown, J. W. (2011). Medial prefrontal cortex as an action-outcome predictor. *Nature Neuroscience*, *14*(10), 1338–1344. https://doi.org/10.1038/nn.2921

Aleyasin, H., Flanigan, M. E., Golden, S. A., Takahashi, A., Menard, C., Pfau, M. L., Multer, J., Pina, J., McCabe, K. A., Bhatti, N., Hodes, G. E., Heshmati, M., Neve, R. L., Nestler, E. J., Heller, E. A., & Russo, S. J. (2018). Cell-Type-Specific Role of ΔFosB in Nucleus Accumbens In Modulating Intermale Aggression. *The Journal of Neuroscience*, *38*(26), 5913–5924. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0296-18.2018

Alheid, G. F. (2003). Extended Amygdala and Basal Forebrain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *985*(1), 185–205. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07082.x

Alheid, G. F., & Heimer, L. (1996). Theories of basal forebrain organization and the 'emotional motor system'. *Progress in Brain Research*, *107*, 461–484.

Alkemade, A., de Hollander, G., Miletic, S., Keuken, M. C., Balesar, R., de Boer, O., Swaab, D. F., & Forstmann, B. U. (2019). The functional microscopic neuroanatomy of the human subthalamic nucleus. *Brain Structure and Function*, *224*(9), 3213–3227. https://doi.org/10.1007/s00429-019-01960-3

Allen, J. J., & Anderson, C. A. (2017). Aggression and Violence: Definitions and Distinctions. In P. Sturmey, *The Wiley Handbook of Violence and Aggression* (pp. 1–14). John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1002/9781119057574.whbva001

Allen, J. J., Anderson, C. A., & Bushman, B. J. (2018). The General Aggression Model. *Current Opinion in Psychology*, *19*, 75–80. https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.03.034

An, X., Bandler, R., Ongür, D., & Price, J. L. (1998). Prefrontal cortical projections to longitudinal columns in the midbrain periaqueductal gray in macaque monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, *401*(4), 455–479.

Anderson, C. A., & Bushman, B. J. (2002). Human Aggression. *Annual Review of Psychology*, *53*(1), 27–51. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135231

Anderson, D. J. (2012). Optogenetics, Sex, and Violence in the Brain: Implications for Psychiatry. *Biological Psychiatry*, *71*(12), 1081–1089. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.11.012

Anderson, D. J., & Adolphs, R. (2014). A Framework for Studying Emotions across Species. *Cell*, *157*(1), 187–200. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.003

Anderson, R. J., Frye, M. A., Abulseoud, O. A., Lee, K. H., McGillivray, J. A., Berk, M., & Tye, S. J. (2012). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: Efficacy, safety and mechanisms of action. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(8), 1920–1933. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.06.001

Anderson, S. W., Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1999). Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, *2*(11), 1032–1037. https://doi.org/10.1038/14833

Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Bioulac, B., Tignol, J., & Burbaud, P. (2004). Pathophysiology of obsessive–compulsive disorder. *Progress in Neurobiology*, *72*(3), 195–221. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.02.004

Appeltants, D., Absil, P., Balthazart, J., & Ball, G. F. (2000). Identification of the origin of catecholaminergic inputs to HVc in canaries by retrograde tract tracing combined with tyrosine hydroxylase immunocytochemistry. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *18*(3), 117–133. https://doi.org/10.1016/S0891-0618(99)00054-X

Appeltants, D., Ball, G. F., & Balthazart, J. (2002). The origin of catecholaminergic inputs to the song control nucleus RA in canaries: *Neuroreport*, *13*(5), 649–653. https://doi.org/10.1097/00001756-200204160-00023

Aravamuthan, B. R., Muthusamy, K. A., Stein, J. F., Aziz, T. Z., & Johansen-Berg, H. (2007). Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculopontine and

subthalamic nuclei. *NeuroImage*, *37*(3), 694–705. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.050

Ardouin, C., Voon, V., Worbe, Y., Abouazar, N., Czernecki, V., Hosseini, H., Pelissolo, A., Moro, E., Lhommée, E., Lang, A. E., Agid, Y., Benabid, A.-L., Pollak, P., Mallet, L., & Krack, P. (2006). Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Movement Disorders*, *21*(11), 1941–1946. https://doi.org/10.1002/mds.21098

Arias-Carrión, O., Stamelou, M., Murillo-Rodríguez, E., Menéndez-González, M., & Pöppel, E. (2010). Dopaminergic reward system: A short integrative review. *International Archives of Medicine*, *3*(1), 24. https://doi.org/10.1186/1755-7682-3-24

Asanuma, C., Thach, W. T., & Jones, E. G. (1983). Distribution of cerebellar terminations and their relation to other afferent terminations in the ventral lateral thalamic region of the monkey. *Brain Research Reviews*, *5*(3), 237–265. https://doi.org/10.1016/0165-0173(83)90015-2

Ashouri Vajari, D., Ramanathan, C., Tong, Y., Stieglitz, T., Coenen, V. A., & Döbrössy, M. D. (2020). Medial forebrain bundle DBS differentially modulates dopamine release in the nucleus accumbens in a rodent model of depression. *Experimental Neurology*, *327*, 113224. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113224

Aston-Jones, G., Smith, R. J., Sartor, G. C., Moorman, D. E., Massi, L., Tahsili-Fahadan, P., & Richardson, K. A. (2010). Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: A role in reward-seeking and addiction. *Brain Research*, *1314*, 74–90. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.106

Augood, S. J., Hollingsworth, Z. R., Standaert, D. G., Emson, P. C., & Penney, J. B. (2000). Localization of dopaminergic markers in the human subthalamic nucleus. *The Journal of Comparative Neurology*, *421*(2), 247–255.

Augood, S. J., Waldvogel, H. J., Münkle, M. C., Faull, R. L. M., & Emson, P. C. (1999). Localization of calcium-binding proteins and GABA transporter (GAT-1) messenger RNA in the human subthalamic nucleus. *Neuroscience*, *88*(2), 521–534. https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00226-7

Avecillas-Chasin, J. M., Alonso-Frech, F., Nombela, C., Villanueva, C., & Barcia, J. A. (2019). Stimulation of the Tractography-Defined Subthalamic Nucleus Regions Correlates With Clinical Outcomes. *Neurosurgery*, *85*(2), E294–E303. https://doi.org/10.1093/neuros/nyy633

Averbeck, B. B., O'Sullivan, S. S., & Djamshidian, A. (2014). Impulsive and Compulsive Behaviors in Parkinson's Disease. *Annual Review of Clinical Psychology*, *10*(1), 553–580. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153705

Azeez, I. A., Igado, O. O., & Olopade, J. O. (2021). An overview of the orexinergic system in different animal species. *Metabolic Brain Disease*, *36*(7), 1419–1444. https://doi.org/10.1007/s11011-021-00761-0

Azmitia, E., & Gannon, P. (1983). The ultrastructural localization of serotonin immunoreactivity in myelinated and unmyelinated axons within the medial forebrain bundle of rat and monkey. *The Journal of Neuroscience*, *3*(10), 2083–2090. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.03-10-02083.1983

Bachmann, S. (2018). Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *15*(7), 1425. https://doi.org/10.3390/ijerph15071425

Bacq, A., Astori, S., Gebara, E., Tang, W., Silva, B. A., Sanchez-Mut, J., Grosse, J., Guillot De Suduiraut, I., Zanoletti, O., Maclachlan, C., Knott, G. W., Gräff, J., & Sandi, C. (2020). Amygdala GluN2B-NMDAR dysfunction is critical in abnormal aggression of neurodevelopmental origin induced by St8sia2 deficiency. *Molecular Psychiatry*, *25*(9), 2144–2161. https://doi.org/10.1038/s41380-018-0132-3

Balasubramaniam, V., & Kanaka, T. S. (1975). Amygdalotomy and Hypothalamotomy – A Comparative Study. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *37*(1–3), 195–201. https://doi.org/10.1159/000102740

Baldermann, J. C., Schüller, T., Kohl, S., Voon, V., Li, N., Hollunder, B., Figee, M., Haber, S. N., Sheth, S. A., Mosley, P. E., Huys, D., Johnson, K. A., Butson, C., Ackermans, L., Bouwens van der Vlis, T., Leentjens, A. F. G., Barbe, M., Visser-Vandewalle, V., Kuhn, J., & Horn, A. (2021). Connectomic Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological*

Psychiatry, *90*(10), 678–688. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.07.010

Ballantine, H. T., Cassidy, W. L., Flanagan, N. B., & Marino, R. (1967). Stereotaxic Anterior Cingulotomy for Neuropsychiatric Illness and Intractable Pain. *Journal of Neurosurgery*, *26*(5), 488–495. https://doi.org/10.3171/jns.1967.26.5.0488

Bambico, F. R., Bregman, T., Diwan, M., Li, J., Darvish-Ghane, S., Li, Z., Laver, B., Amorim, B. O., Covolan, L., Nobrega, J. N., & Hamani, C. (2015). Neuroplasticity-dependent and -independent mechanisms of chronic deep brain stimulation in stressed rats. *Translational Psychiatry*, *5*(11), e674–e674. https://doi.org/10.1038/tp.2015.166

Ban, T. (1966). The Septo-Preoptico-Hypothalamic System and its Autonomic Function. In *Progress in Brain Research* (Vol. 21, pp. 1–43). Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62970-2

Ban, T., Masai, H., Sakai, A., & Kurotsu, T. (1949). *On sleep center (Japanese). No-Kenkyu, 3: 57-85, 1949*.

Banks, S. J., Eddy, K. T., Angstadt, M., Nathan, P. J., & Phan, K. L. (2007). Amygdala–frontal connectivity during emotion regulation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *2*(4), 303–312. https://doi.org/10.1093/scan/nsm029

Barbier, M., Chometton, S., Peterschmitt, Y., Fellmann, D., & Risold, P.-Y. (2017). Parasubthalamic and calbindin nuclei in the posterior lateral hypothalamus are the major hypothalamic targets for projections from the central and anterior basomedial nuclei of the amygdala. *Brain Structure and Function*, *222*(7), 2961–2991. https://doi.org/10.1007/s00429-017-1379-1

Bard, P. (1928). A DIENCEPHALIC MECHANISM FOR THE EXPRESSION OF RAGE WITH SPECIAL REFERENCE TO THE SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, *84*(3), 490–515. https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1928.84.3.490

Bard, P. (1939). *Central nervous mechanisms for emotional behavior patterns in animals. Research Publications of the Association for Research in Nervous & Mental Disease, 19, 190–218.*

Bard, P., & Mountcastle, V. B. (1948). *Some forebrain mechanisms involved in expression of rage with special reference to suppression of angry behavior. Res. Publ. Ass. Nerv, me nt. Dis ., 27: 362-404*.

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. *Journal of Neurosurgery*, *110*(2), 208–219. https://doi.org/10.3171/2008.3.17469

Barratt, E. S., & Felthous, A. R. (2003). Impulsive versus premeditated aggression: Implications for mens rea decisions. *Behavioral Sciences & the Law*, *21*(5), 619–630. https://doi.org/10.1002/bsl.555

Barraud, Q., Obeid, I., Aubert, I., Barrière, G., Contamin, H., McGuire, S., Ravenscroft, P., Porras, G., Tison, F., Bezard, E., & Ghorayeb, I. (2010). Neuroanatomical Study of the A11 Diencephalospinal Pathway in the Non-Human Primate. *PLoS ONE*, *5*(10), e13306. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013306

Barriere, G., Mellen, N., & Cazalets, J.-R. (2004). Neuromodulation of the locomotor network by dopamine in the isolated spinal cord of newborn rat. *European Journal of Neuroscience*, *19*(5), 1325–1335. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03210.x

Baumeister, A. (2000). The Tulane Electrical Brain Stimulation Program A Historical Case Study in Medical Ethics. *Journal of the History of the Neurosciences*, *9*(3), 262–278. https://doi.org/10.1076/jhin.9.3.262.1787

Baup, N., Grabli, D., Karachi, C., Mounayar, S., Francois, C., Yelnik, J., Feger, J., & Tremblay, L. (2008). High-Frequency Stimulation of the Anterior Subthalamic Nucleus Reduces Stereotyped Behaviors in Primates. *Journal of Neuroscience*, *28*(35), 8785–8788. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2384-08.2008

Baxter Jr, L. R., Clark, E., Iqbal, M., & Ackermann, R. (2001). *Cortical-subcortical systems in the mediation of obsessive-compulsive disorder: Modeling the brain's mediation of a classic "Neurosis". In: Lichter DG, Cummings JL, editors. Frontal-subcortical circuits in psychiatric and neurological disorders. New York: Guilford Press. Pp. 207–230*.

Baxter Jr, L. R., Schwartz, J. M., Bergman, K. S., Szuba, M. P., Guze, B. H., Mazziotta, J. C., Alazraki, A., Selin, C. E., Ferng, H. K., Munford, P., & Phelps, K. E. (1992). Caudate Glucose Metabolic Rate Changes With Both Drug and Behavior Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *49*(9), 681. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820090009002

Baxter, L. R. (1994). Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in obsessive compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *55 Suppl*, 54–59.

Bayless, D. W., Yang, T., Mason, M. M., Susanto, A. A. T., Lobdell, A., & Shah, N. M. (2019). Limbic Neurons Shape Sex Recognition and Social Behavior in Sexually Naive Males. *Cell*, *176*(5), 1190-1205.e20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.041

Beattie, J. (1932). HYPOTHALAMIC MECHANISMS. *Canadian Medical Association Journal*, *26*(4), 400–405.

Becker, E. A., & Marler, C. A. (2015). Postcontest blockade of dopamine receptors inhibits development of the winner effect in the California mouse (Peromyscus californicus). *Behavioral Neuroscience*, *129*(2), 205–213. https://doi.org/10.1037/bne0000043

Bejjani, B. P., Houeto, J. L., Hariz, M., Yelnik, J., Mesnage, V., Bonnet, A. M., 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. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000031428.31861.23

Bejjani, B.-P., Damier, P., Arnulf, I., Thivard, L., Bonnet, A.-M., Dormont, D., Cornu, P., Pidoux, B., Samson, Y., & Agid, Y. (1999). Transient Acute Depression Induced by High-Frequency Deep-Brain Stimulation. *New England Journal of Medicine*, *340*(19), 1476–1480. https://doi.org/10.1056/NEJM199905133401905

Bekkers, E. M. J., Dijkstra, B. W., Dockx, K., Heremans, E., Verschueren, S. M. P., & Nieuwboer, A. (2017). Clinical balance scales indicate worse postural control in people with Parkinson's disease who exhibit freezing of gait compared to those who do not: A meta-analysis. *Gait & Posture*, *56*, 134–140. https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.05.009

Benabid, A. L. (2003). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurobiology*, *13*(6), 696–706. https://doi.org/10.1016/j.conb.2003.11.001

Benabid, A. L., Chabardes, S., & LeBas, J. F. (2009). Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. In P. Bain, T. Aziz, X. Liu, & D. Nandi (Eds.), *Deep Brain Stimulation* (pp. 3–10). Oxford University Press. https://doi.org/10.1093/med/9780199543717.003.0001

Benabid, A. L., Chabardes, S., Mitrofanis, J., & Pollak, P. (2009b). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *8*(1), 67–81. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70291-6

Benabid, A. L., Koudsie, A., Benazzouz, A., Le Bas, J.-F., & Pollak, P. (2002). Imaging of subthalamic nucleus and ventralis intermedius of the thalamus. *Movement Disorders*, *17*(S3), S123–S129. https://doi.org/10.1002/mds.10153

Benabid, A. L., Pollak, P., Gross, C., Hoffmann, D., Benazzouz, A., Gao, D. M., Laurent, A., Gentil, M., & Perret, J. (1994). Acute and Long-Term Effects of Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *62*(1–4), 76–84. https://doi.org/10.1159/000098600

Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., & de Rougemont, J. (1987). Combined (Thalamotomy and Stimulation) Stereotactic Surgery of the VIM Thalamic Nucleus for Bilateral Parkinson Disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *50*(1–6), 344–346. https://doi.org/10.1159/000100803

Benedetti-Isaac, J. C., Torres-Zambrano, M., Vargas-Toscano, A., Perea-Castro, E., Alcalá-Cerra, G., Furlanetti, L. L., Reithmeier, T., Tierney, T. S., Anastasopoulos, C., Fonoff, E. T., & Contreras Lopez, W. O. (2015). Seizure frequency reduction after posteromedial hypothalamus deep brain stimulation in drug-resistant epilepsy associated with intractable aggressive behavior. *Epilepsia*, *56*(7), 1152–1161. https://doi.org/10.1111/epi.13025

Berk, M. L., & Butler, A. B. (1981). Efferent projections of the medial preoptic nucleus and medial hypothalamus in the pigeon. *The Journal of Comparative Neurology*, *203*(3), 379–399. https://doi.org/10.1002/cne.902030305

Berman, M. G., Nee, D. E., Casement, M., Kim, H. S., Deldin, P., Kross, E., Gonzalez, R., Demiralp,

E., Gotlib, I. H., Hamilton, P., Joormann, J., Waugh, C., & Jonides, J. (2011). Neural and behavioral effects of interference resolution in depression and rumination. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *11*(1), 85–96. https://doi.org/10.3758/s13415-010-0014-x

Berridge, K. C. (2012). From prediction error to incentive salience: Mesolimbic computation of reward motivation: From prediction error to incentive salience. *European Journal of Neuroscience*, *35*(7), 1124–1143. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.07990.x

Berthoud, H.-R. (2002). Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *26*(4), 393–428. https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00014-3

Best, M., Williams, J. M., & Coccaro, E. F. (2002). Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(12), 8448–8453. https://doi.org/10.1073/pnas.112604099

Beucke, J. C., Sepulcre, J., Talukdar, T., Linnman, C., Zschenderlein, K., Endrass, T., Kaufmann, C., & Kathmann, N. (2013). Abnormally High Degree Connectivity of the Orbitofrontal Cortex in Obsessive-Compulsive Disorder. *JAMA Psychiatry*, *70*(6), 619. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.173

Bevan, M., & Bolam, J. (1995). Cholinergic, GABAergic, and glutamate-enriched inputs from the mesopontine tegmentum to the subthalamic nucleus in the rat. *The Journal of Neuroscience*, *15*(11), 7105–7120. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-11-07105.1995

Bewernick, B. H., Hurlemann, R., Matusch, A., Kayser, S., Grubert, C., Hadrysiewicz, B., Axmacher, N., Lemke, M., Cooper-Mahkorn, D., Cohen, M. X., Brockmann, H., Lenartz, D., Sturm, V., & Schlaepfer, T. E. (2010). Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation Decreases Ratings of Depression and Anxiety in Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*, *67*(2), 110–116. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.013

Bewernick, B. H., Kayser, S., Gippert, S. M., Switala, C., Coenen, V. A., & Schlaepfer, T. E. (2017). Deep brain stimulation to the medial forebrain bundle for depression- long-term outcomes and a novel data analysis strategy. *Brain Stimulation*, *10*(3), 664–671. https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.581

Bewernick, B. H., Kayser, S., Sturm, V., & Schlaepfer, T. E. (2012). Long-Term Effects of Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation in Treatment-Resistant Depression: Evidence for Sustained Efficacy. *Neuropsychopharmacology*, *37*(9), 1975–1985. https://doi.org/10.1038/npp.2012.44

Bezchlibnyk, Y. B., Stone, S. S. D., Hamani, C., & Lozano, A. M. (2017). High frequency stimulation of the infralimbic cortex induces morphological changes in rat hippocampal neurons. *Brain Stimulation*, *10*(2), 315–323. https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.11.013

Bhagwagar, Z., & Cowen, P. J. (2008). 'It's not over when it's over': Persistent neurobiological abnormalities in recovered depressed patients. *Psychological Medicine*, *38*(3), 307–313. https://doi.org/10.1017/S0033291707001250

Biesheuvel-Leliefeld, K. E. M., Kok, G. D., Bockting, C. L. H., Cuijpers, P., Hollon, S. D., Van Marwijk, H. W. J., & Smit, F. (2015). Effectiveness of psychological interventions in preventing recurrence of depressive disorder: Meta-analysis and meta-regression. *Journal of Affective Disorders*, *174*, 400–410. https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.016

Bilbao, M. G., Garrigos, D., Martinez-Morga, M., Toval, A., Kutsenko, Y., Bautista, R., Barreda, A., Ribeiro Do-Couto, B., Puelles, L., & Ferran, J. L. (2022). Prosomeric Hypothalamic Distribution of Tyrosine Hydroxylase Positive Cells in Adolescent Rats. *Frontiers in Neuroanatomy*, *16*, 868345. https://doi.org/10.3389/fnana.2022.868345

Biro, L., Sipos, E., Bruzsik, B., Farkas, I., Zelena, D., Balazsfi, D., Toth, M., & Haller, J. (2018). Task Division within the Prefrontal Cortex: Distinct Neuron Populations Selectively Control Different Aspects of Aggressive Behavior via the Hypothalamus. *The Journal of Neuroscience*, *38*(17), 4065–4075. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3234-17.2018

Bitwise, D. L. (1994). What Is Sundowning? *Journal of the American Geriatrics Society*, *42*(9), 1009–1011. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1994.tb06598.x

Björklund, A., & Nobin, A. (1973). Fluorescence histochemical and microspectrofluorometric mapping of dopamine and noradrenaline cell groups in the rat diencephalon. *Brain Research*, *51*, 193–205. https://doi.org/10.1016/0006-8993(73)90372-7

Björklund, A., & Skagerberg, G. (1979). Evidence for a major spinal cord projection from the

diencephalic A11 dopamine cell group in the rat using transmitter-specific fluorescent retrograde tracing. *Brain Research*, *177*(1), 170–175. https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90927-2

Blair, R. J. R. (2003). Neurobiological basis of psychopathy. *British Journal of Psychiatry*, *182*(1), 5–7. https://doi.org/10.1192/bjp.182.1.5

Blandini, F., Nappi, G., Tassorelli, C., & Martignoni, E. (2000). Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, *62*(1), 63–88. https://doi.org/10.1016/S0301-0082(99)00067-2

Bolam, J. P., Hanley, J. J., Booth, P. A. C., & Bevan, M. D. (2000). Synaptic organisation of the basal ganglia. *Journal of Anatomy*, *196*(4), 527–542. https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2000.19640527.x

Bonnavion, P., Mickelsen, L. E., Fujita, A., de Lecea, L., & Jackson, A. C. (2016). Hubs and spokes of the lateral hypothalamus: Cell types, circuits and behaviour: LHA cell types and circuits. *The Journal of Physiology*, *594*(22), 6443–6462. https://doi.org/10.1113/JP271946

Bourne, S. K., Eckhardt, C. A., Sheth, S. A., & Eskandar, E. N. (2012). Mechanisms of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: Effects upon cells and circuits. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *6*. https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00029

Bouyeure, A., & Noulhiane, M. (2020). Memory: Normative development of memory systems. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 173, pp. 201–213). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00018-6

Bove, F., Mulas, D., Cavallieri, F., Castrioto, A., Chabardès, S., Meoni, S., Schmitt, E., Bichon, A., Di Stasio, E., Kistner, A., Pélissier, P., Chevrier, E., Seigneuret, E., Krack, P., Fraix, V., & Moro, E. (2021). Long-term Outcomes (15 Years) After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Patients With Parkinson Disease. *Neurology*, *97*(3), e254–e262. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012246

Braak, H., & Braak, E. (1992). Chapter 1 Anatomy of the human hypothalamus (chiasmatic and tuberal region). In *Progress in Brain Research* (Vol. 93, pp. 3–16). Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)64559-8

Bragdon, L. B., & Coles, M. E. (2017). Examining heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: Evidence for subgroups based on motivations. *Journal of Anxiety Disorders*, *45*, 64–71. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.12.002

Bregman, T., Reznikov, R., Diwan, M., Raymond, R., Butson, C. R., Nobrega, J. N., & Hamani, C. (2015). Antidepressant-like Effects of Medial Forebrain Bundle Deep Brain Stimulation in Rats are not Associated With Accumbens Dopamine Release. *Brain Stimulation*, *8*(4), 708–713. https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.02.007

Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: Emerging methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(6), 277–290. https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.04.004

Broberger, C., De Lecea, L., Sutcliffe, J. G., & Hökfelt, T. (1998). Hypocretin/orexin- and melanin-concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: Relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems. *The Journal of Comparative Neurology*, *402*(4), 460–474.

Brody, A. L., Saxena, S., Schwartz, J. M., Stoessel, P. W., Maidment, K., Phelps, M. E., & Baxter Jr, L. R. (1998). FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *84*(1), 1–6. https://doi.org/10.1016/S0925-4927(98)00041-9

Broida, J., & Svare, B. (1982). Postpartum aggression in C57BL/6J and DBA/2J mice: Experiential and environmental influences. *Behavioral and Neural Biology*, *35*(1), 76–83. https://doi.org/10.1016/S0163-1047(82)91318-8

Brotis, A. G., Kapsalaki, E. Z., Paterakis, K., Smith, J. R., & Fountas, K. N. (2009). Historic Evolution of Open Cingulectomy and Stereotactic Cingulotomy in the Management of Medically Intractable Psychiatric Disorders, Pain and Drug Addiction. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *87*(5), 271–291. https://doi.org/10.1159/000226669

Brown, G. L., Goodwin, F. K., Ballenger, J. C., Goyer, P. F., & Major, L. F. (1979). Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Research*, *1*(2), 131–139. https://doi.org/10.1016/0165-1781(79)90053-2

Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *33*(3), 279–296. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.002

Bruet, N., Windels, F., Bertrand, A., Feuerstein, C., Poupard, A., & Savasta, M. (2001). High Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Increases the Extracellular Contents of Striatal Dopamine in Normal and Partially Dopaminergic Denervated Rats. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *60*(1), 15–24. https://doi.org/10.1093/jnen/60.1.15

Bruininks, R. H., Hill, B. K., Weatherman, R. F., & Woodcock, R. W. (1986). *Examiner's Manual. ICAP: Inventory for Client and Agency Planning. DLM Teaching Resources, Allen, TX.*

Büchel, C., Morris, J., Dolan, R. J., & Friston, K. J. (1998). Brain Systems Mediating Aversive Conditioning: An Event-Related fMRI Study. *Neuron*, *20*(5), 947–957. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80476-6

Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The Brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*(1), 1–38. https://doi.org/10.1196/annals.1440.011

Bühning, F., Miguel Telega, L., Tong, Y., Pereira, J., Coenen, V. A., & Döbrössy, M. D. (2022). Electrophysiological and molecular effects of bilateral deep brain stimulation of the medial forebrain bundle in a rodent model of depression. *Experimental Neurology*, *355*, 114122. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114122

Buot, A., & Yelnik, J. (2012). Functional anatomy of the basal ganglia: Limbic aspects. *Revue Neurologique*, *168*(8–9), 569–575. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.06.015

Burdakov, D., Gerasimenko, O., & Verkhratsky, A. (2005). Physiological changes in glucose differentially modulate the excitability of hypothalamic melanin-concentrating hormone and orexin neurons in situ. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(9), 2429–2433. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4925-04.2005

Bushman, B. J., & Huesmann, L. R. (2010). Aggression. In S. T. Fiske, D. T. Gilbert, & G. Lindzey (Eds.), *Handbook of Social Psychology* (p. socpsy002023). John Wiley & Sons, Inc. https://doi.org/10.1002/9780470561119.socpsy002023

Cabrera, L. Y., Bittlinger, M., Lou, H., Müller, S., & Illes, J. (2018). The re-emergence of psychiatric neurosurgery: Insights from a cross-national study of newspaper and magazine coverage. *Acta Neurochirurgica*, *160*(3), 625–635. https://doi.org/10.1007/s00701-017-3428-1

Cameron, A. A., Khan, I. A., Westlund, K. N., & Willis, W. D. (1995). The efferent projections of the periaqueductal gray in the rat: APhaseolus vulgaris-leucoagglutinin study. II. Descending projections. *The Journal of Comparative Neurology*, *351*(4), 585–601. https://doi.org/10.1002/cne.903510408

Campos, A. C. P., Pople, C., Silk, E., Surendrakumar, S., Rabelo, T. K., Meng, Y., Gouveia, F. V., Lipsman, N., Giacobbe, P., & Hamani, C. (2023). Neurochemical mechanisms of deep brain stimulation for depression in animal models. *European Neuropsychopharmacology*, *68*, 11–26. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.12.003

Canteras, N. S., Shammah-Lagnado, S. J., Silva, B. A., & Ricardo, J. A. (1990). Afferent connections of the subthalamic nucleus: A combined retrograde and anterograde horseradish peroxidase study in the rat. *Brain Research*, *513*(1), 43–59. https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91087-W

Caramaschi, D., De Boer, S. F., De Vries, H., & Koolhaas, J. M. (2008). Development of violence in mice through repeated victory along with changes in prefrontal cortex neurochemistry. *Behavioural Brain Research*, *189*(2), 263–272. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.01.003

Carpenter, M. B. (1991). *Core text of neuroanatomy* (4th ed). Williams & Wilkins.

Carpenter, M. B., Batton, R. R., Carleton, S. C., & Keller, J. T. (1981a). Interconnections and organization of pallidal and subthalamic nucleus neurons in the monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, *197*(4), 579–603. https://doi.org/10.1002/cne.901970404

Carpenter, M. B., Carleton, S. C., Keller, J. T., & Conte, P. (1981b). Connections of the subthalamic nucleus in the monkey. *Brain Research*, *224*(1), 1–29. https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)91113-6

Carpenter, M. B., & Jayaraman, A. (1990). Subthalamic nucleus of the monkey: Connections and immunocytochemical features of afferents. *Journal Fur Hirnforschung*, *31*(5), 653–668.

Carpenter, M. B., & Peter, P. (1972). Nigrostriatal and nigrothalamic fibers in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, *144*(1), 93–115. https://doi.org/10.1002/cne.901440105

Castrén, E., & Panula, P. (1990). The distribution of histidine decarboxylase mRNA in the rat brain: An in situ hybridization study using synthetic oligonucleotide probes. *Neuroscience Letters*, *120*(1), 113–116. https://doi.org/10.1016/0304-3940(90)90181-8

Celio, M. R. (1984). *Parvalbumin as a marker of fast firing neurons. Neurosci Lett 18(Suppl):332.*

Celio, M. R. (1990). Calbindin D-28k and parvalbumin in the rat nervous system. *Neuroscience*, *35*(2), 375–475. https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90091-H

Centenaro, L. A., Vieira, K., Zimmermann, N., Miczek, K. A., Lucion, A. B., & De Almeida, R. M. M. (2008). Social instigation and aggressive behavior in mice: Role of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in the prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, *201*(2), 237–248. https://doi.org/10.1007/s00213-008-1269-6

Chabardes, S., Krack, P., Piallat, B., Bougerol, T., Seigneuret, E., Yelnik, J., Fernandez Vidal, S., David, O., Mallet, L., Benabid, A.-L., & Polosan, M. (2020). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in obsessive–compulsives disorders: Long-term follow-up of an open, prospective, observational cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *91*(12), 1349–1356. https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323421

Chabardes, S., Polosan, M., Krack, P., Bastin, J., Krainik, A., David, O., Bougerol, T., & Benabid, A. L. (2013). Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: Subthalamic Nucleus Target. *World Neurosurgery*, *80*(3–4), S31.e1-S31.e8. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.03.010

Chakraborty, S., Tripathi, S. J., Srikumar, B. N., Raju, T. R., & Shankaranarayana Rao, B. S. (2019). Chronic brain stimulation rewarding experience ameliorates depression-induced cognitive deficits and restores aberrant plasticity in the prefrontal cortex. *Brain Stimulation*, *12*(3), 752–766. https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.01.020

Charbit, A. R., Akerman, S., Holland, P. R., & Goadsby, P. J. (2009). Neurons of the Dopaminergic/Calcitonin Gene-Related Peptide A11 Cell Group Modulate Neuronal Firing in the Trigeminocervical Complex: An Electrophysiological and Immunohistochemical Study. *Journal of Neuroscience*, *29*(40), 12532–12541. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2887-09.2009

Chee, M. J. S., Arrigoni, E., & Maratos-Flier, E. (2015). Melanin-Concentrating Hormone Neurons Release Glutamate for Feedforward Inhibition of the Lateral Septum. *The Journal of Neuroscience*, *35*(8), 3644–3651. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4187-14.2015

Cheng, W., Rolls, E. T., Qiu, J., Liu, W., Tang, Y., Huang, C.-C., Wang, X., Zhang, J., Lin, W., Zheng, L., Pu, J., Tsai, S.-J., Yang, A. C., Lin, C.-P., Wang, F., Xie, P., & Feng, J. (2016). Medial reward and lateral non-reward orbitofrontal cortex circuits change in opposite directions in depression. *Brain*, *139*(12), 3296–3309. https://doi.org/10.1093/brain/aww255

Choi, E. Y., Yeo, B. T. T., & Buckner, R. L. (2012). The organization of the human striatum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *108*(8), 2242–2263. https://doi.org/10.1152/jn.00270.2012

Choi, G. B., Dong, H., Murphy, A. J., Valenzuela, D. M., Yancopoulos, G. D., Swanson, L. W., & Anderson, D. J. (2005). Lhx6 Delineates a Pathway Mediating Innate Reproductive Behaviors from the Amygdala to the Hypothalamus. *Neuron*, *46*(4), 647–660. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.04.011

Chometton, S., Pedron, S., Peterschmitt, Y., Van Waes, V., Fellmann, D., & Risold, P.-Y. (2016). A premammillary lateral hypothalamic nuclear complex responds to hedonic but not aversive tastes in the male rat. *Brain Structure and Function*, *221*(4), 2183–2208. https://doi.org/10.1007/s00429-015-1038-3

Clark, W. E. (1936). The Topography and Homologies of the Hypothalamic Nuclei in Man. *Journal of Anatomy*, *70*(Pt 2), 203-214.3.

Clemens, S., Rye, D., & Hochman, S. (2006). Restless legs syndrome: Revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology*, *67*(1), 125–130. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000223316.53428.c9

Coccaro, E. F. (1989). Central serotonin and impulsive aggression. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, *8*, 52–62.

Coccaro, E. F., McCloskey, M. S., Fitzgerald, D. A., & Phan, K. L. (2007). Amygdala and Orbitofrontal Reactivity to Social Threat in Individuals with Impulsive Aggression. *Biological Psychiatry*, *62*(2), 168–178. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.024

Coenen, V. A., Bewernick, B. H., Kayser, S., Kilian, H., Boström, J., Greschus, S., Hurlemann, R., Klein, M. E., Spanier, S., Sajonz, B., Urbach, H., & Schlaepfer, T. E. (2019). Superolateral medial forebrain bundle deep brain stimulation in major depression: A gateway trial. *Neuropsychopharmacology*, *44*(7), 1224–1232. https://doi.org/10.1038/s41386-019-0369-9

Coenen, V. A., Döbrössy, M. D., Teo, S. J., Wessolleck, J., Sajonz, B. E. A., Reinacher, P. C., Thierauf-Emberger, A., Spittau, B., Leupold, J., Von Elverfeldt, D., Schlaepfer, T. E., & Reisert, M. (2022). Diverging prefrontal cortex fiber connection routes to the subthalamic nucleus and the mesencephalic ventral tegmentum investigated with long range (normative) and short range (ex-vivo high resolution) 7T DTI. *Brain Structure and Function*, *227*(1), 23–47. https://doi.org/10.1007/s00429-021-02373-x

Coenen, V. A., Honey, C. R., Hurwitz, T., Rahman, A. A., McMaster, J., Bürgel, U., & Mädler, B. (2009). MEDIAL FOREBRAIN BUNDLE STIMULATION AS A PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISM FOR HYPOMANIA IN SUBTHALAMIC NUCLEUS DEEP BRAIN STIMULATION FOR PARKINSON'S DISEASE. *Neurosurgery*, *64*(6), 1106–1115. https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000345631.54446.06

Coenen, V. A., Panksepp, J., Hurwitz, T. A., Urbach, H., & Mädler, B. (2012). Human Medial Forebrain Bundle (MFB) and Anterior Thalamic Radiation (ATR): Imaging of Two Major Subcortical Pathways and the Dynamic Balance of Opposite Affects in Understanding Depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *24*(2), 223–236. https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11080180

Coenen, V. A., Sajonz, B., Reisert, M., Bostroem, J., Bewernick, B., Urbach, H., Jenkner, C., Reinacher, P. C., Schlaepfer, T. E., & Mädler, B. (2018). Tractography-assisted deep brain stimulation of the superolateral branch of the medial forebrain bundle (slMFB DBS) in major depression. *NeuroImage: Clinical*, *20*, 580–593. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.08.020

Coenen, V. A., Schlaepfer, T. E., Goll, P., Reinacher, P. C., Voderholzer, U., Tebartz van Elst, L., Urbach, H., & Freyer, T. (2017). The medial forebrain bundle as a target for deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectrums*, *22*(3), 282–289. https://doi.org/10.1017/S1092852916000286

Coenen, V. A., Schlaepfer, T. E., 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. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(9), 1971–1981. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.009

Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. (2002). *La Neurochirurgie fonctionnelle d'affections psychiatriques sévères, avis n° 71, 25 avril*.

Commissiong, J. (1979). Spinal cord dopaminergic neurons: Evidence for an uncrossed nigrospinal pathway. *Neuropharmacology*, *18*(6), 565–568. https://doi.org/10.1016/0028-3908(79)90102-3

Contreras Lopez, W. O., Navarro, P. A., Gouveia, F. V., Fonoff, E. T., Lebrun, I., Auada, A. V. V., Lopes Alho, E. J., & Martinez, R. C. R. (2021). Directional Deep Brain Stimulation of the Posteromedial Hypothalamus for Refractory Intermittent Explosive Disorder: A Case Series Using a Novel Neurostimulation Device and Intraoperative Microdialysis. *World Neurosurgery*, *155*, e19–e33. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.07.086

Cooney, R. E., Joormann, J., Eugène, F., Dennis, E. L., & Gotlib, I. H. (2010). Neural correlates of rumination in depression. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *10*(4), 470–478. https://doi.org/10.3758/CABN.10.4.470

Cooper, J. R., Bloom, F. E., & Roth, R. H. (2003). *The biochemical basis of neuropharmacology* (8th ed). Oxford University Press.

Cossette, M., Lévesque, M., & Parent, A. (1999). Extrastriatal dopaminergic innervation of human basal ganglia. *Neuroscience Research*, *34*(1), 51–54. https://doi.org/10.1016/S0168-0102(99)00029-2

Cossu, G., Rinaldi, R., & Colosimo, C. (2018). The rise and fall of impulse control behavior disorders. *Parkinsonism & Related Disorders*, *46*, S24–S29. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.030

Coudé, D., Parent, A., & Parent, M. (2018). Single-axon tracing of the corticosubthalamic hyperdirect pathway in primates. *Brain Structure and Function*, *223*(9), 3959–3973. https://doi.org/10.1007/s00429-018-1726-x

Couppis, M. H., & Kennedy, C. H. (2008). The rewarding effect of aggression is reduced by nucleus accumbens dopamine receptor antagonism in mice. *Psychopharmacology*, *197*(3), 449–456. https://doi.org/10.1007/s00213-007-1054-y

Cowen, P. J. (2015). *Neuroendocrine and neurochemical processes in depression. In: DeRubeis RJ and Strunk DR (eds) The Oxford Handbook of Mood Disorders. Oxford: Oxford University Press, pp. 190–200.*

Culliton, B. J. (1976). Psychosurgery: National Commission Issues Surprisingly Favorable Report. *Science*, *194*(4262), 299–301. https://doi.org/10.1126/science.11643338

Dahlström, A., & Fuxe, K. (1964a). EVIDENCE FOR THE EXISTENCE OF MONOAMINE-CONTAINING NEURONS IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. I. DEMONSTRATION OF MONOAMINES IN THE CELL BODIES OF BRAIN STEM NEURONS. *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*, SUPPL 232:1-55.

Dahlström, A., & Fuxe, K. (1964b). Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia*, *20*(7), 398–399. https://doi.org/10.1007/BF02147990

Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., & Damasio, A. R. (1994). The Return of Phineas Gage: Clues About the Brain from the Skull of a Famous Patient. *Science*, *264*(5162), 1102–1105. https://doi.org/10.1126/science.8178168

Dandekar, M. P., Luse, D., Hoffmann, C., Cotton, P., Peery, T., Ruiz, C., Hussey, C., Giridharan, V. V., Soares, J. C., Quevedo, J., & Fenoy, A. J. (2017). Increased dopamine receptor expression and anti-depressant response following deep brain stimulation of the medial forebrain bundle. *Journal of Affective Disorders*, *217*, 80–88. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.074

Davidson, R. J., Jackson, D. C., & Kalin, N. H. (2000a). Emotion, plasticity, context, and regulation: Perspectives from affective neuroscience. *Psychological Bulletin*, *126*(6), 890–909. https://doi.org/10.1037/0033-2909.126.6.890

Davidson, R. J., Putnam, K. M., & Larson, C. L. (2000b). Dysfunction in the Neural Circuitry of Emotion Regulation—A Possible Prelude to Violence. *Science*, *289*(5479), 591–594. https://doi.org/10.1126/science.289.5479.591

Dejerine, J., & Déjerine-Klumpke, A. (1901). *Anatomie des centres nerveux*. Masson. https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k76499v

Delay, J., Deniker, P., & Harl, J. M. (1952). Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP). *Annales Medico-Psychologiques*, *110*(2 1), 112–117.

Delgado, J. M. R., Hamlin, H., & Chapman, W. P. (1952). Technique of Intracranial Electrode Implacement for Recording and Stimulation and its Possible Therapeutic Value in Psychotic Patients. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *12*(5–6), 315–319. https://doi.org/10.1159/000105792

DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 281–285. https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90110-V

DeLong, M. R., Crutcher, M. D., & Georgopoulos, A. P. (1985). Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: Functional organization. *Journal of Neurophysiology*, *53*(2), 530–543. https://doi.org/10.1152/jn.1985.53.2.530

Denys, D. (2006). Pharmacotherapy of Obsessive-compulsive Disorder and Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, *29*(2), 553–584. https://doi.org/10.1016/j.psc.2006.02.013

Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schäfer, H., Bötzel, K., Daniels, C., Deutschländer, A., Dillmann, U., Eisner, W., Gruber, D., Hamel, W., Herzog, J., Hilker, R., Klebe, S., Kloß, M., Koy, J., Krause, M., Kupsch, A., … Voges, J. (2006). A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, *355*(9), 896–908. https://doi.org/10.1056/NEJMoa060281

DeVito, J. L., & Anderson, M. E. (1982). An autoradiographic study of efferent connections of the globus pallidus in Macaca mulatta. *Experimental Brain Research*, *46*(1), 107–117. https://doi.org/10.1007/BF00238104

Ding, S., Royall, J. J., Sunkin, S. M., Ng, L., Facer, B. A. C., Lesnar, P., Guillozet-Bongaarts, A.,

McMurray, B., Szafer, A., Dolbeare, T. A., Stevens, A., Tirrell, L., Benner, T., Caldejon, S., Dalley, R. A., Dee, N., Lau, C., Nyhus, J., Reding, M., … Lein, E. S. (2016). Comprehensive cellular-resolution atlas of the adult human brain. *Journal of Comparative Neurology*, *524*(16), 3127–3481. https://doi.org/10.1002/cne.24080

Dolan, R. J. (2002). Emotion, Cognition, and Behavior. *Science*, *298*(5596), 1191–1194. https://doi.org/10.1126/science.1076358

Dombrovski, A. Y., Szanto, K., Clark, L., Aizenstein, H. J., Chase, H. W., Reynolds, C. F., & Siegle, G. J. (2015). Corticostriatothalamic reward prediction error signals and executive control in late-life depression. *Psychological Medicine*, *45*(7), 1413–1424. https://doi.org/10.1017/S0033291714002517

Donato, J., & Elias, C. F. (2011). The Ventral Premammillary Nucleus Links Metabolic Cues and Reproduction. *Frontiers in Endocrinology*, *2*. https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00057

Dong, H.-W., Petrovich, G. D., & Swanson, L. W. (2001). Topography of projections from amygdala to bed nuclei of the stria terminalis. *Brain Research Reviews*, *38*(1–2), 192–246. https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00079-0

Dong, H.-W., & Swanson, L. W. (2004). Projections from bed nuclei of the stria terminalis, posterior division: Implications for cerebral hemisphere regulation of defensive and reproductive behaviors. *The Journal of Comparative Neurology*, *471*(4), 396–433. https://doi.org/10.1002/cne.20002

Dougherty, D. D., Brennan, B. P., Stewart, S. E., Wilhelm, S., Widge, A. S., & Rauch, S. L. (2018). Neuroscientifically Informed Formulation and Treatment Planning for Patients With Obsessive-Compulsive Disorder: A Review. *JAMA Psychiatry*, *75*(10), 1081. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0930

Draganski, B., Kherif, F., Klöppel, S., Cook, P. A., Alexander, D. C., Parker, G. J. M., Deichmann, R., Ashburner, J., & Frackowiak, R. S. J. (2008). Evidence for Segregated and Integrative Connectivity Patterns in the Human Basal Ganglia. *The Journal of Neuroscience*, *28*(28), 7143–7152. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1486-08.2008

Dube, M. G., Horvath, T. L., Kalra, P. S., & Kalra, S. P. (2000). Evidence of NPY Y5 receptor involvement in food intake elicited by orexin A in sated rats. *Peptides*, *21*(10), 1557–1560. https://doi.org/10.1016/S0196-9781(00)00311-9

Dudás, B. (Ed.). (2013). *The human hypothalamus: Anatomy, functions and disorders*. Nova Biomedical.

Dudás, B. (2021). *Atlas of the human hypothalamus: Anatomy, blood supply, myelo- and cytoarchitecture*. Elsevier, Academic Press.

Duke, A. A., Bègue, L., Bell, R., & Eisenlohr-Moul, T. (2013). Revisiting the serotonin–aggression relation in humans: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *139*(5), 1148–1172. https://doi.org/10.1037/a0031544

Dulac, C., & Torello, A. T. (2003). Molecular detection of pheromone signals in mammals: From genes to behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*(7), 551–562. https://doi.org/10.1038/nrn1140

Dumas, S., & Wallén-Mackenzie, Å. (2019). Developmental Co-expression of Vglut2 and Nurr1 in a Mes-Di-Encephalic Continuum Preceeds Dopamine and Glutamate Neuron Specification. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *7*, 307. https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00307

Earley, C. J., Allen, R. P., Connor, J. R., Ferrucci, L., & Troncoso, J. (2009). The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep Medicine*, *10*(10), 1155–1157. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.01.006

Egger, M. D., & Flynn, J. P. (1963). Effects of electrical stimulation of the amygdala on hypothalamically elicited attack behavior in cats. *Journal of Neurophysiology*, *26*(5), 705–720. https://doi.org/10.1152/jn.1963.26.5.705

Eid, L., Parent, A., & Parent, M. (2016). Asynaptic feature and heterogeneous distribution of the cholinergic innervation of the globus pallidus in primates. *Brain Structure and Function*, *221*(2), 1139–1155. https://doi.org/10.1007/s00429-014-0960-0

Eid, L., & Parent, M. (2015). Morphological evidence for dopamine interactions with pallidal neurons in primates. *Frontiers in Neuroanatomy*, *9*. https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00111

Elbert, T., Moran, J. K., & Schauer, M. (2017). Lust for violence: Appetitive aggression as a fundamental part of human nature. *E-Neuroforum*, *23*(2), 77–84. https://doi.org/10.1515/nf-

2016-A056

Elias, C. F., Saper, C. B., Maratos-Flier, E., Tritos, N. A., Lee, C., Kelly, J., Tatro, J. B., Hoffman, G. E., Ollmann, M. M., Barsh, G. S., Sakurai, T., Yanagisawa, M., & Elmquist, J. K. (1998). Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. *The Journal of Comparative Neurology*, *402*(4), 442–459.

Elliott, H. (1963). *Textbook of Neuroanatomy.* (Philadelphia: Lippincott).

Emmi, A., Antonini, A., Macchi, V., Porzionato, A., & De Caro, R. (2020). Anatomy and Connectivity of the Subthalamic Nucleus in Humans and Non-human Primates. *Frontiers in Neuroanatomy*, *14*, 13. https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00013

Ettelt, S., Grabe, H. J., Ruhrmann, S., Buhtz, F., Hochrein, A., Kraft, S., Pukrop, R., Klosterkötter, J., Falkai, P., Maier, W., John, U., Freyberger, H. J., & Wagner, M. (2008). Harm avoidance in subjects with obsessive-compulsive disorder and their families. *Journal of Affective Disorders*, *107*(1–3), 265–269. https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.08.017

Falkner, A. L., Grosenick, L., Davidson, T. J., Deisseroth, K., & Lin, D. (2016). Hypothalamic control of male aggression-seeking behavior. *Nature Neuroscience*, *19*(4), 596–604. https://doi.org/10.1038/nn.4264

Falkner, A. L., Wei, D., Song, A., Watsek, L. W., Chen, I., Chen, P., Feng, J. E., & Lin, D. (2020). Hierarchical Representations of Aggression in a Hypothalamic-Midbrain Circuit. *Neuron*, *106*(4), 637-648.e6. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.02.014

Fang, Y.-Y., Yamaguchi, T., Song, S. C., Tritsch, N. X., & Lin, D. (2018). A Hypothalamic Midbrain Pathway Essential for Driving Maternal Behaviors. *Neuron*, *98*(1), 192-207.e10. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.019

Fasano, A., Aquino, C. C., Krauss, J. K., Honey, C. R., & Bloem, B. R. (2015). Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, *11*(2), 98–110. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.252

Fedorov, A., Beichel, R., Kalpathy-Cramer, J., Finet, J., Fillion-Robin, J.-C., Pujol, S., Bauer, C., Jennings, D., Fennessy, F., Sonka, M., Buatti, J., Aylward, S., Miller, J. V., Pieper, S., & Kikinis, R. (2012). 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magnetic Resonance Imaging*, *30*(9), 1323–1341. https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.05.001

Felten, D. L., & Sladek, J. R. (1983). Monoamine distribution in primate brain V. Monoaminergic nuclei: Anatomy, pathways and local organization. *Brain Research Bulletin*, *10*(2), 171–284. https://doi.org/10.1016/0361-9230(83)90045-X

Fenoy, A. J., Quevedo, J., & Soares, J. C. (2021). Deep brain stimulation of the "medial forebrain bundle": A strategy to modulate the reward system and manage treatment-resistant depression. *Molecular Psychiatry*. https://doi.org/10.1038/s41380-021-01100-6

Fiamberti, M. (1950). *Transorbital prefrontal leucotomy in psychosurgery. Minerva Med 41: 131-5.*

Figee, M., de Koning, P., Klaassen, S., Vulink, N., Mantione, M., van den Munckhof, P., Schuurman, R., van Wingen, G., van Amelsvoort, T., Booij, J., & Denys, D. (2014). Deep Brain Stimulation Induces Striatal Dopamine Release in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, *75*(8), 647–652. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.06.021

Figee, M., Luigjes, J., Smolders, R., Valencia-Alfonso, C.-E., van Wingen, G., de Kwaasteniet, B., Mantione, M., Ooms, P., de Koning, P., Vulink, N., Levar, N., Droge, L., van den Munckhof, P., Schuurman, P. R., Nederveen, A., van den Brink, W., Mazaheri, A., Vink, M., & Denys, D. (2013). Deep brain stimulation restores frontostriatal network activity in obsessive-compulsive disorder. *Nature Neuroscience*, *16*(4), 386–387. https://doi.org/10.1038/nn.3344

Figee, M., Vink, M., de Geus, F., Vulink, N., Veltman, D. J., Westenberg, H., & Denys, D. (2011). Dysfunctional Reward Circuitry in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, *69*(9), 867–874. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.003

Flanigan, M. E., & Russo, S. J. (2019). Recent advances in the study of aggression. *Neuropsychopharmacology*, *44*(2), 241–244. https://doi.org/10.1038/s41386-018-0226-2

Flechsig, P. (1898). *Neue Untersuchungen über die Markbildung in den Menschlichen Grosshirnlappen. Neurol Centrlbl 1898; 17: 977-96.*

Fleetwood-Walker, S. M., Hope, P. J., & Mitchell, R. (1988). Antinociceptive actions of descending dopaminergic tracts on cat and rat dorsal horn somatosensory neurones. *The Journal of Physiology*, *399*(1), 335–348. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1988.sp017084

Floresco, S. B., West, A. R., Ash, B., Moore, H., & Grace, A. A. (2003). Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nature Neuroscience*, *6*(9), 968–973. https://doi.org/10.1038/nn1103

Flynn, J. P. (1967). The neural basis of aggression in cats. In *Neurophysiology and Emotion* (D. C. Glass (Ed.), pp. 40–60). New York: Rockefeller University Press.

Foix, C., & Nicolesco, J. (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*.

Fokidis, H. B., Prior, N. H., & Soma, K. K. (2013). Fasting Increases Aggression and Differentially Modulates Local And Systemic Steroid Levels in Male Zebra Finches. *Endocrinology*, *154*(11), 4328–4339. https://doi.org/10.1210/en.2013-1171

Fontaine, D., Lanteri-Minet, M., Ouchchane, L., Lazorthes, Y., Mertens, P., Blond, S., Geraud, G., Fabre, N., Navez, M., Lucas, C., Dubois, F., Sol, J. C., Paquis, P., & Lemaire, J. J. (2010a). Anatomical location of effective deep brain stimulation electrodes in chronic cluster headache. *Brain*, *133*(4), 1214–1223. https://doi.org/10.1093/brain/awq041

Fontaine, D., Lazorthes, Y., Mertens, P., Blond, S., Géraud, G., Fabre, N., Navez, M., Lucas, C., Dubois, F., Gonfrier, S., Paquis, P., & Lantéri-Minet, M. (2010b). Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: A randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *The Journal of Headache and Pain*, *11*(1), 23–31. https://doi.org/10.1007/s10194-009-0169-4

Fontaine, D., Mattei, V., Borg, M., von Langsdorff, D., Magnie, M.-N., Chanalet, S., Robert, P., & Paquis, P. (2004). Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive—Compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. *Journal of Neurosurgery*, *100*(6), 1084–1086. https://doi.org/10.3171/jns.2004.100.6.1084

Fontaine, R. G. (2007). Disentangling the psychology and law of instrumental and reactive subtypes of aggression. *Psychology, Public Policy, and Law*, *13*(2), 143–165. https://doi.org/10.1037/1076-8971.13.2.143

Foote, S. L., & Morrison, J. H. (1987). Extrathalamic Modulation of Cortical Function. *Annual Review of Neuroscience*, *10*(1), 67–95. https://doi.org/10.1146/annurev.ne.10.030187.000435

Forel, A. (1877). *Untersuchungen über die Haubenregion und ihre oberen Verknüpfungen im Gehirne des Menschen und einiger Saügethiere, mit Beiträgen zu den Methoden der Gehirnuntersuchung. Arch Psychiat Nervenkr; 7: 393-495.*

Fortin, M., & Parent, A. (1997). Distribution of calretinin, calbindin-D28k and parvalbumin in the hypothalamus of the squirrel monkey. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *14*(1), 51–61. https://doi.org/10.1016/S0891-0618(97)10012-6

Francois, C., Grabli, D., McCairn, K., Jan, C., Karachi, C., Hirsch, E., Féger, J., & Tremblay, L. (2004). Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates II. Anatomical study. *Brain*, *127*(9), 2055–2070. https://doi.org/10.1093/brain/awh239

Francois, C., Percheron, G., & Yelnik, J. (1984). Localization of nigrostriatal, nigrothalamic and nigrotectal neurons in ventricular coordinates in macaques. *Neuroscience*, *13*(1), 61–76. https://doi.org/10.1016/0306-4522(84)90259-8

François, C., Savy, C., Jan, C., Tande, D., Hirsch, E. C., & Yelnik, J. (2000). Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in MPTP-treated monkeys, and in Parkinson's disease patients. *The Journal of Comparative Neurology*, *425*(1), 121–129. https://doi.org/10.1002/1096-9861(20000911)425:1<121::aid-cne10>3.0.co;2-g

François, C., Tande, D., Yelnik, J., & Hirsch, E. C. (2002). Distribution and morphology of nigral axons projecting to the thalamus in primates: Nigrothalamic Projection in Primates. *Journal of Comparative Neurology*, *447*(3), 249–260. https://doi.org/10.1002/cne.10227

François, C., Yelnik, J., Percheron, G., & Fénelon, G. (1994). Topographic distribution of the axonal endings from the sensorimotor and associative striatum in the macaque pallidum and substantia nigra. *Experimental Brain Research*, *102*(2). https://doi.org/10.1007/BF00227517

Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A., & Sherman, S. J. (2007). Hold Your Horses: Impulsivity, Deep Brain Stimulation, and Medication in Parkinsonism. *Science*, *318*(5854), 1309–1312. https://doi.org/10.1126/science.1146157

Frankle, W. G., Laruelle, M., & Haber, S. N. (2006). Prefrontal Cortical Projections to the Midbrain

in Primates: Evidence for a Sparse Connection. *Neuropsychopharmacology*, *31*(8), 1627–1636. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300990

Franzini, A., Broggi, G., Cordella, R., Dones, I., & Messina, G. (2013). Deep-Brain Stimulation for Aggressive and Disruptive Behavior. *World Neurosurgery*, *80*(3–4), S29.e11-S29.e14. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.06.038

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; discussion 1099-1101.

Franzini, A., Marras, C., Ferroli, P., Bugiani, O., & Broggi, G. (2005). Stimulation of the Posterior Hypothalamus for Medically Intractable Impulsive and Violent Behavior. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *83*(2–3), 63–66. https://doi.org/10.1159/000086675

Franzini, A., Messina, G., Cordella, R., Marras, C., & Broggi, G. (2010). Deep brain stimulation of the posteromedial hypothalamus: Indications, long-term results, and neurophysiological considerations. *Neurosurgical Focus*, *29*(2), E13. https://doi.org/10.3171/2010.5.FOCUS1094

Freedman, L. J., Insel, T. R., & Smith, Y. (2000). Subcortical projections of area 25 (subgenual cortex) of the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, *421*(2), 172–188.

Freeman, W., & Watts, J. W. (1942). *Psychosurgery. Intelligence, Emotion and Social Behavior Following Prefrontal Lobotomy for Mental Disorders, Charles C. Thomas Publisher, Springfield (Ill.). Pp. 337.*

Fremeau, R. T., Burman, J., Qureshi, T., Tran, C. H., Proctor, J., Johnson, J., Zhang, H., Sulzer, D., Copenhagen, D. R., Storm-Mathisen, J., Reimer, R. J., Chaudhry, F. A., & Edwards, R. H. (2002). The identification of vesicular glutamate transporter 3 suggests novel modes of signaling by glutamate. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(22), 14488–14493. https://doi.org/10.1073/pnas.222546799

Fremeau, R. T., Troyer, M. D., Pahner, I., Nygaard, G. O., Tran, C. H., Reimer, R. J., Bellocchio, E. E., Fortin, D., Storm-Mathisen, J., & Edwards, R. H. (2001). The Expression of Vesicular Glutamate Transporters Defines Two Classes of Excitatory Synapse. *Neuron*, *31*(2), 247–260. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00344-0

Fremeau, R. T., Voglmaier, S., Seal, R. P., & Edwards, R. H. (2004). VGLUTs define subsets of excitatory neurons and suggest novel roles for glutamate. *Trends in Neurosciences*, *27*(2), 98–103. https://doi.org/10.1016/j.tins.2003.11.005

Frogley, C., Taylor, D., Dickens, G., & Picchioni, M. (2012). A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *15*(09), 1351–1371. https://doi.org/10.1017/S146114571100201X

Fulton, J. J. (1935). *The functions of the frontal lobes: A comparative study in monkeys, chimpanzees, and man. Abstracts of the Second International Neurological Congress: 70-1*.

Funato, H., Tsai, A. L., Willie, J. T., Kisanuki, Y., Williams, S. C., Sakurai, T., & Yanagisawa, M. (2009). Enhanced Orexin Receptor-2 Signaling Prevents Diet-Induced Obesity and Improves Leptin Sensitivity. *Cell Metabolism*, *9*(1), 64–76. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.10.010

Furlanetti, L. L., Coenen, V. A., Aranda, I. A., & Döbrössy, M. D. (2015). Chronic deep brain stimulation of the medial forebrain bundle reverses depressive-like behavior in a hemiparkinsonian rodent model. *Experimental Brain Research*, *233*(11), 3073–3085. https://doi.org/10.1007/s00221-015-4375-9

Furlanetti, L. L., Coenen, V. A., & Döbrössy, M. D. (2016). Ventral tegmental area dopaminergic lesion-induced depressive phenotype in the rat is reversed by deep brain stimulation of the medial forebrain bundle. *Behavioural Brain Research*, *299*, 132–140. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.11.036

Gallay, M. N., Jeanmonod, D., Liu, J., & Morel, A. (2008). Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: Anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. *Brain Structure and Function*, *212*(6), 443–463. https://doi.org/10.1007/s00429-007-0170-0

Galvan, A., Hu, X., Rommelfanger, K. S., Pare, J.-F., Khan, Z. U., Smith, Y., & Wichmann, T. (2014). Localization and function of dopamine receptors in the subthalamic nucleus of normal and parkinsonian monkeys. *Journal of Neurophysiology*, *112*(2), 467–479. https://doi.org/10.1152/jn.00849.2013

Ganser, S. (1882). *Vergleichend-anatomische Studien über das Gehirn des Maulwurfs. Morphol. Jb.*

7r591-725.

Geeraedts, L. M. G., Nieuwenhuys, R., & Veening, J. G. (1990a). Medial forebrain bundle of the rat: III. Cytoarchitecture of the rostral (telencephalic) part of the medial forebrain bundle bed nucleus. *The Journal of Comparative Neurology*, *294*(4), 507–536. https://doi.org/10.1002/cne.902940403

Geeraedts, L. M. G., Nieuwenhuys, R., & Veening, J. G. (1990b). Medial forebrain bundle of the rat: IV. Cytoarchitecture of the caudal (lateral hypothalamic) part of the medial forebrain bundle bed nucleus. *The Journal of Comparative Neurology*, *294*(4), 537–568. https://doi.org/10.1002/cne.902940404

Gerfen, C. R., & Bolam, J. P. (2016). The Neuroanatomical Organization of the Basal Ganglia. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 24, pp. 3–32). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00001-5

Gerfen, C. R., Engber, T. M., Mahan, L. C., Susel, Z., Chase, T. N., Monsma, F. J., & Sibley, D. R. (1990). D1 and D2 Dopamine Receptor-regulated Gene Expression of Striatonigral and Striatopallidal Neurons. *Science*, *250*(4986), 1429–1432. https://doi.org/10.1126/science.2147780

Gewirtz, J. C., Falls, W. A., & Davis, M. (1997). Normal conditioning inhibition and extinction of freezing and fear-potentiated startle following electrolytic lesions of medial prefrontal cortex in rats. *Behavioral Neuroscience*, *111*(4), 712–726. https://doi.org/10.1037/0735-7044.111.4.712

Gippert, S. M., Switala, C., Bewernick, B. H., Kayser, S., Bräuer, A., Coenen, V. A., & Schlaepfer, T. E. (2017). Deep brain stimulation for bipolar disorder—Review and outlook. *CNS Spectrums*, *22*(3), 254–257. https://doi.org/10.1017/S1092852915000577

Glimcher, P. W. (2011). Understanding dopamine and reinforcement learning: The dopamine reward prediction error hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(supplement_3), 15647–15654. https://doi.org/10.1073/pnas.1014269108

Golden, S. A., Jin, M., Heins, C., Venniro, M., Michaelides, M., & Shaham, Y. (2019a). Nucleus Accumbens Drd1-Expressing Neurons Control Aggression Self-Administration and Aggression Seeking in Mice. *The Journal of Neuroscience*, *39*(13), 2482–2496. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2409-18.2019

Golden, S. A., Jin, M., & Shaham, Y. (2019b). Animal Models of (or for) Aggression Reward, Addiction, and Relapse: Behavior and Circuits. *The Journal of Neuroscience*, *39*(21), 3996–4008. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0151-19.2019

Golden, S. A., & Shaham, Y. (2018). Aggression Addiction and Relapse: A New Frontier in Psychiatry. *Neuropsychopharmacology*, *43*(1), 224–225. https://doi.org/10.1038/npp.2017.173

Goldsmith, P. C., Thind, K. K., Song, T., Kim, E. J., & Boggant, J. E. (1990). Location of the Neuroendocrine Dopamine Neurons in the Monkey Hypothalamus by Retrograde Tracing and Immunostaining,**. *Journal of Neuroendocrinology*, *2*(2), 169–179. https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.1990.tb00847.x

Golfrè Andreasi, N., Romito, L. M., Telese, R., Cilia, R., Elia, A. E., Novelli, A., Tringali, G., Messina, G., Levi, V., Devigili, G., Rinaldo, S., Franzini, A. A., & Eleopra, R. (2022). Short- and long-term motor outcome of STN-DBS in Parkinson's Disease: Focus on sex differences. *Neurological Sciences*, *43*(3), 1769–1781. https://doi.org/10.1007/s10072-021-05564-w

Goltz, F. (1892). Der Hund ohne Grosshirn. Siebente Abhandlung über die Verrichtung des Grosshirns. *Pflügers Arch*, 51 (11-12):570-614.

Gong, L., Yin, Y., He, C., Ye, Q., Bai, F., Yuan, Y., Zhang, H., Lv, L., Zhang, H., Xie, C., & Zhang, Z. (2017). Disrupted reward circuits is associated with cognitive deficits and depression severity in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *84*, 9–17. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.016

Goodman, R. R. (2006). Operative techniques and morbidity with subthalamic nucleus deep brain stimulation in 100 consecutive patients with advanced Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*(1), 12–17. https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069161

Goodman, W. K. (1989a). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, Use, and Reliability. *Archives of General Psychiatry*, *46*(11), 1006. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110048007

Goodman, W. K. (1989b). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: II. Validity. *Archives of General Psychiatry*, *46*(11), 1012. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110054008

Goodman, W. K., Storch, E. A., Cohn, J. F., & Sheth, S. A. (2020). Deep Brain Stimulation for Intractable Obsessive-Compulsive Disorder: Progress and Opportunities. *American Journal of Psychiatry*, *177*(3), 200–203. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20010037

Goodson, J. L. (2005). The vertebrate social behavior network: Evolutionary themes and variations. *Hormones and Behavior*, *48*(1), 11–22. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2005.02.003

Goto, M., & Swanson, L. W. (2004). Axonal projections from the parasubthalamic nucleus. *The Journal of Comparative Neurology*, *469*(4), 581–607. https://doi.org/10.1002/cne.11036

Goulden, N., Khusnulina, A., Davis, N. J., Bracewell, R. M., Bokde, A. L., McNulty, J. P., & Mullins, P. G. (2014). The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: Replication from DCM. *NeuroImage*, *99*, 180–190. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.052

Gouveia, F. V., Germann, J., Elias, G. J., Boutet, A., Loh, A., Lopez Rios, A. L., Torres Diaz, C., Contreras Lopez, W. O., Martinez, R. C. R., Fonoff, E. T., Benedetti-Isaac, J. C., Giacobbe, P., Arango Pava, P. M., Yan, H., Ibrahim, G. M., Lipsman, N., Lozano, A., & Hamani, C. (2023). Multi-centre analysis of networks and genes modulated by hypothalamic stimulation in patients with aggressive behaviours. *eLife*, *12*, e84566. https://doi.org/10.7554/eLife.84566

Gouveia, F. V., Germann, J., Elias, G. Jb., Hamani, C., Fonoff, E. T., & Martinez, R. C. R. (2021). Case report: 5 Years follow-up on posterior hypothalamus deep brain stimulation for intractable aggressive behaviour associated with drug-resistant epilepsy. *Brain Stimulation*, *14*(5), 1201–1204. https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.07.062

Gouveia, F. V., Hamani, C., Fonoff, E. T., Brentani, H., Alho, E. J. L., de Morais, R. M. C. B., de Souza, A. L., Rigonatti, S. P., & Martinez, R. C. R. (2019). Amygdala and Hypothalamus: Historical Overview With Focus on Aggression. *Neurosurgery*, *85*(1), 11–30. https://doi.org/10.1093/neuros/nyy635

Grabli, D. (2004). Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain*, *127*(9), 2039–2054. https://doi.org/10.1093/brain/awh220

Gradin, V. B., Kumar, P., Waiter, G., Ahearn, T., Stickle, C., Milders, M., Reid, I., Hall, J., & Steele, J. D. (2011). Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain*, *134*(6), 1751–1764. https://doi.org/10.1093/brain/awr059

Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K. R., Henderson, J. M., & Deisseroth, K. (2009). Optical Deconstruction of Parkinsonian Neural Circuitry. *Science*, *324*(5925), 354–359. https://doi.org/10.1126/science.1167093

Gras, C., Herzog, E., Bellenchi, G. C., Bernard, V., Ravassard, P., Pohl, M., Gasnier, B., Giros, B., & El Mestikawy, S. (2002). A Third Vesicular Glutamate Transporter Expressed by Cholinergic and Serotoninergic Neurons. *The Journal of Neuroscience*, *22*(13), 5442–5451. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-13-05442.2002

Graybiel, A. M. (2005). The basal ganglia: Learning new tricks and loving it. *Current Opinion in Neurobiology*, *15*(6), 638–644. https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.10.006

Graybiel, A. M., & Rauch, S. L. (2000). Toward a Neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuron*, *28*(2), 343–347. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00113-6

Greenberg, B. D., Malone, D. A., Friehs, G. M., Rezai, A. R., Kubu, C. S., Malloy, P. F., Salloway, S. P., Okun, M. S., Goodman, W. K., & Rasmussen, S. A. (2006). Three-Year Outcomes in Deep Brain Stimulation for Highly Resistant Obsessive–Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology*, *31*(11), 2384–2393. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301165

Greenberg, B. D., Rauch, S. L., & Haber, S. N. (2010). Invasive Circuitry-Based Neurotherapeutics: Stereotactic Ablation and Deep Brain Stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 317–336. https://doi.org/10.1038/npp.2009.128

Greenberg, T., Chase, H. W., Almeida, J. R., Stiffler, R., Zevallos, C. R., Aslam, H. A., Deckersbach, T., Weyandt, S., Cooper, C., Toups, M., Carmody, T., Kurian, B., Peltier, S., Adams, P., McInnis, M. G., Oquendo, M. A., McGrath, P. J., Fava, M., Weissman, M., … Phillips, M. L. (2015). Moderation of the Relationship Between Reward Expectancy and Prediction Error-Related Ventral Striatal Reactivity by Anhedonia in Unmedicated Major Depressive Disorder: Findings From the EMBARC Study. *American Journal of Psychiatry*, *172*(9), 881–891.

https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14050594

Gregg, T. R., & Siegel, A. (2001). Brain structures and neurotansmitters regulating aggression in cats: Implications for human aggression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *25*(1), 91–140. https://doi.org/10.1016/S0278-5846(00)00150-0

Greicius, M. D., Flores, B. H., Menon, V., Glover, G. H., Solvason, H. B., Kenna, H., Reiss, A. L., & Schatzberg, A. F. (2007). Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus. *Biological Psychiatry*, *62*(5), 429–437. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.020

Groenewegen, H. J., & Berendse, H. W. (1990). Connections of the subthalamic nucleus with ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, *294*(4), 607–622. https://doi.org/10.1002/cne.902940408

Groenewegen, H. J., & Trimble, M. (2007). The Ventral Striatum as an Interface Between the Limbic and Motor Systems. *CNS Spectrums*, *12*(12), 887–892. https://doi.org/10.1017/S1092852900015650

Grunthal, E. (1929). *Der Zellaufbau des Hypothalamus beim Hunde. Ztschr. Neurol. Psychiat., 120: 157-177.*

Gryglewski, G., Lanzenberger, R., Kranz, G. S., & Cumming, P. (2014). Meta-Analysis of Molecular Imaging of Serotonin Transporters in Major Depression. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *34*(7), 1096–1103. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.82

Guehl, D., Benazzouz, A., Aouizerate, B., Cuny, E., Rotgé, J.-Y., Rougier, A., Tignol, J., Bioulac, B., & Burbaud, P. (2008). Neuronal Correlates of Obsessions in the Caudate Nucleus. *Biological Psychiatry*, *63*(6), 557–562. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.06.023

Guiot, G. (1973). Clovis Vincent. 1879-1947. *Surgical Neurology*, *1*(4), 189–190.

Güngör, A., Baydın, Ş. S., Holanda, V. M., Middlebrooks, E. H., Isler, C., Tugcu, B., Foote, K., & Tanriover, N. (2019). Microsurgical anatomy of the subthalamic nucleus: Correlating fiber dissection results with 3-T magnetic resonance imaging using neuronavigation. *Journal of Neurosurgery*, *130*(3), 716–732. https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS171513

Guo, H., Yuan, X.-S., Zhou, J.-C., Chen, H., Li, S.-Q., Qu, W.-M., & Huang, Z.-L. (2020). Whole-Brain Monosynaptic Inputs to Hypoglossal Motor Neurons in Mice. *Neuroscience Bulletin*, *36*(6), 585–597. https://doi.org/10.1007/s12264-020-00468-9

Guridi, J., & Lozano, A. M. (1997). A Brief History of Pallidotomy. *Neurosurgery*, *41*(5), 1169–1183. https://doi.org/10.1097/00006123-199711000-00029

Haber, S. N. (2003). The primate basal ganglia: Parallel and integrative networks. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *26*(4), 317–330. https://doi.org/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. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.10.008

Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 4–26. https://doi.org/10.1038/npp.2009.129

Haber, S. N., Lynd, E., Klein, C., & Groenewegen, H. J. (1990). Topographic organization of the ventral striatal efferent projections in the rhesus monkey: An anterograde tracing study. *The Journal of Comparative Neurology*, *293*(2), 282–298. https://doi.org/10.1002/cne.902930210

Haber, S. N., Lynd-Balta, E., & Mitchell, S. J. (1993). The organization of the descending ventral pallidal projections in the monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, *329*(1), 111–128. https://doi.org/10.1002/cne.903290108

Haber, S. N., & Watson, S. J. (1985). The comparative distribution of enkephalin, dynorphin and substance P in the human globus pallidus and basal forebrain. *Neuroscience*, *14*(4), 1011–1024. https://doi.org/10.1016/0306-4522(85)90272-6

Haber, S. N., Yendiki, A., & Jbabdi, S. (2021). Four Deep Brain Stimulation Targets for Obsessive-Compulsive Disorder: Are They Different? *Biological Psychiatry*, *90*(10), 667–677. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.06.031

Haines, D. E., & Mihailoff, G. A. (Eds.). (2018). *Fundamental neuroscience for basic and clinical applications* (Fifth edition). Elsevier.

Hamani, C., Machado, D. C., Hipólide, D. C., Dubiela, F. P., Suchecki, D., Macedo, C. E., Tescarollo, F., Martins, U., Covolan, L., & Nobrega, J. N. (2012). Deep Brain Stimulation Reverses Anhedonic-Like Behavior in a Chronic Model of Depression: Role of Serotonin and Brain

Derived Neurotrophic Factor. *Biological Psychiatry*, *71*(1), 30–35. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.08.025

Hamani, C., Saint-Cyr, J. A., Fraser, J., Kaplitt, M., & Lozano, A. M. (2004). The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain*, *127*(1), 4–20. https://doi.org/10.1093/brain/awh029

Hamani, C., & Temel, Y. (2012). Deep Brain Stimulation for Psychiatric Disease: Contributions and Validity of Animal Models. *Science Translational Medicine*, *4*(142). https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003722

Hamilton, J. P., Furman, D. J., Chang, C., Thomason, M. E., Dennis, E., & Gotlib, I. H. (2011). Default-Mode and Task-Positive Network Activity in Major Depressive Disorder: Implications for Adaptive and Maladaptive Rumination. *Biological Psychiatry*, *70*(4), 327–333. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.003

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. https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90009-X

Hardman, C. D., Henderson, J. M., Finkelstein, D. I., Horne, M. K., Paxinos, G., & Halliday, G. M. (2002). Comparison of the basal ganglia in rats, marmosets, macaques, baboons, and humans: Volume and neuronal number for the output, internal relay, and striatal modulating nuclei. *The Journal of Comparative Neurology*, *445*(3), 238–255. https://doi.org/10.1002/cne.10165

Hardy, S. G. P., & Leichnetz, G. R. (1981). Frontal cortical projections to the periaqueductal gray in the rat: A retrograde and orthograde horseradish peroxidase study. *Neuroscience Letters*, *23*(1), 13–17. https://doi.org/10.1016/0304-3940(81)90183-X

Harris, S. T., Oakley, C., & Picchioni, M. (2013). Quantifying violence in mental health research. *Aggression and Violent Behavior*, *18*(6), 695–701. https://doi.org/10.1016/j.avb.2013.07.022

Hashikawa, K., Hashikawa, Y., Falkner, A., & Lin, D. (2016). The neural circuits of mating and fighting in male mice. *Current Opinion in Neurobiology*, *38*, 27–37. https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.01.006

Hassani, O. K., Henny, P., Lee, M. G., & Jones, B. E. (2010). GABAergic neurons intermingled with orexin and MCH neurons in the lateral hypothalamus discharge maximally during sleep: GABAergic neurons discharge maximally during sleep. *European Journal of Neuroscience*, *32*(3), 448–457. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07295.x

Hawrylycz, M. J., Lein, E. S., Guillozet-Bongaarts, A. L., Shen, E. H., Ng, L., Miller, J. A., van de Lagemaat, L. N., Smith, K. A., Ebbert, A., Riley, Z. L., Abajian, C., Beckmann, C. F., Bernard, A., Bertagnolli, D., Boe, A. F., Cartagena, P. M., Chakravarty, M. M., Chapin, M., Chong, J., … Jones, A. R. (2012). An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature*, *489*(7416), 391–399. https://doi.org/10.1038/nature11405

Haynes, W. I. A., & Haber, S. N. (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. *Journal of Neuroscience*, *33*(11), 4804–4814. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4674-12.2013

Haynes, W. I. A., & Mallet, L. (2010). High-frequency stimulation of deep brain structures in obsessive-compulsive disorder: The search for a valid circuit: High-frequency stimulation of deep brain structures in obsessive-compulsive disorder. *European Journal of Neuroscience*, *32*(7), 1118–1127. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07418.x

Hazrati, L.-N., & Parent, A. (1992). Differential patterns of arborization of striatal and subthalamic fibers in the two pallidal segments in primates. *Brain Research*, *598*(1–2), 311–315. https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90199-J

He, Y., Xu, P., Wang, C., Xia, Y., Yu, M., Yang, Y., Yu, K., Cai, X., Qu, N., Saito, K., Wang, J., Hyseni, I., Robertson, M., Piyarathna, B., Gao, M., Khan, S. A., Liu, F., Chen, R., Coarfa, C., … Xu, Y. (2020). Estrogen receptor-α expressing neurons in the ventrolateral VMH regulate glucose balance. *Nature Communications*, *11*(1), 2165. https://doi.org/10.1038/s41467-020-15982-7

Hedreen, J. C. (1999). Tyrosine hydroxylase-immunoreactive elements in the human globus pallidus and subthalamic nucleus. *The Journal of Comparative Neurology*, *409*(3), 400–410. https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19990705)409:3<400::aid-cne5>3.0.co;2-4

Hedreen, J. C., & Delong, M. R. (1991). Organization of striatopallidal, striatonigral, and nigrostriatal projections in the macaque. *The Journal of Comparative Neurology*, *304*(4), 569–595. https://doi.org/10.1002/cne.903040406

Heimer, L. (1978). *The olfactory cortex and the ventral striatum. In: Livingston KE, Hornykiewicz O (eds). Limbic Mechanisms. Plenum Press: New York, pp 95–187.*

Heimer, L., Switzer, R. D., & Van Hoesen, G. W. (1982). Ventral striatum and ventral pallidum. *Trends in Neurosciences*, *5*, 83–87. https://doi.org/10.1016/0166-2236(82)90037-6

Heimer, L., & Van Hoesen, G. W. (2006). The limbic lobe and its output channels: Implications for emotional functions and adaptive behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *30*(2), 126–147. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.06.006

Hernando, V., Pastor, J., Pedrosa, M., Peña, E., & Sola, R. G. (2008). Low-Frequency Bilateral Hypothalamic Stimulation for Treatment of Drug-Resistant Aggressiveness in a Young Man with Mental Retardation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *86*(4), 219–223. https://doi.org/10.1159/000131659

Herrick, C. J. (1948). *The brain of the tiger salamander, Ambystoma tigrinum*. Univ. of Chicago Press. https://doi.org/10.5962/bhl.title.6375

Herrick, C. J. (1956). *The Evolution of Human Nature. University of Texas Press, Austin, TX*.

Herzog, E., Bellenchi, G. C., Gras, C., Bernard, V., Ravassard, P., Bedet, C., Gasnier, B., Giros, B., & El Mestikawy, S. (2001). The Existence of a Second Vesicular Glutamate Transporter Specifies Subpopulations of Glutamatergic Neurons. *The Journal of Neuroscience*, *21*(22), RC181–RC181. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-22-j0001.2001

Herzog, J., Fietzek, U., Hamel, W., Morsnowski, A., Steigerwald, F., Schrader, B., Weinert, D., Pfister, G., Müller, D., Mehdorn, H. M., Deuschl, G., & Volkmann, J. (2004). Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *19*(9), 1050–1054. https://doi.org/10.1002/mds.20056

Hess, W. R. (1945). *Von den höheren Zentren des vegetativen Funktionssystemes* [Text/html,application/pdf,text/html]. https://doi.org/10.5169/SEALS-306728

Hess, W. R. (1947). *Vegetative Funktionen und Zwischenhim. Helv Physiol Pharmac Acta, Suppl IV*.

Hess, W. R. (1949). *Das Zwischenhim. Syndrome, Lokalisationen, Funktionen. Schwabe, Basel*.

Hess, W. R., & Brugger, M. (1943). *Das subkortikake Zenrrumder affektriven Abwehrreaktion. Helv Physiol Acta. 1:33–52*.

Hikosaka, O., Nakahara, H., Rand, M. K., Sakai, K., Lu, X., Nakamura, K., Miyachi, S., & Doya, K. (1999). Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends in Neurosciences*, *22*(10), 464–471. https://doi.org/10.1016/S0166-2236(99)01439-3

Hirschfeld, R. M. A. (2012). The Epidemiology of Depression and the Evolution of Treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *73*(suppl 1), 5–9. https://doi.org/10.4088/JCP.11096su1c.01

Hirschtritt, M. E., Bloch, M. H., & Mathews, C. A. (2017). Obsessive-Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*, *317*(13), 1358. https://doi.org/10.1001/jama.2017.2200

Hitti, F. L., Ramayya, A. G., McShane, B. J., Yang, A. I., Vaughan, K. A., & Baltuch, G. H. (2020). Long-term outcomes following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Journal of Neurosurgery*, *132*(1), 205–210. https://doi.org/10.3171/2018.8.JNS182081

Höflich, A., Michenthaler, P., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2019). Circuit Mechanisms of Reward, Anhedonia, and Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *22*(2), 105–118. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy081

Hohmann, G., Robbins, M. M., & Boesch, C. (2012). *Feeding ecology in apes and other primates: Ecological, physical, and behavioral aspects*. Cambridge University Press.

Holtzheimer, P. E., Husain, M. M., Lisanby, S. H., Taylor, S. F., Whitworth, L. A., McClintock, S., Slavin, K. V., Berman, J., McKhann, G. M., Patil, P. G., Rittberg, B. R., Abosch, A., Pandurangi, A. K., Holloway, K. L., Lam, R. W., Honey, C. R., Neimat, J. S., Henderson, J. M., DeBattista, C., … Mayberg, H. S. (2017). Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: A multisite, randomised, sham-controlled trial. *The Lancet Psychiatry*, *4*(11), 839–849. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30371-1

Hong, W., Kim, D.-W., & Anderson, D. J. (2014). Antagonistic Control of Social versus Repetitive Self-Grooming Behaviors by Separable Amygdala Neuronal Subsets. *Cell*, *158*(6), 1348–1361. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.049

Hoover, W. B., & Vertes, R. P. (2007). Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Structure and Function*, *212*(2), 149–179. https://doi.org/10.1007/s00429-007-0150-4

Horn, A., Reich, M., Vorwerk, J., Li, N., Wenzel, G., Fang, Q., Schmitz-Hübsch, T., Nickl, R., Kupsch, A., Volkmann, J., Kühn, A. A., & Fox, M. D. (2017). Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease: DBS Outcome in PD. *Annals of Neurology*, *82*(1), 67–78. https://doi.org/10.1002/ana.24974

Houeto, J.-L., Mallet, L., Mesnage, V., Tezenas du Montcel, S., Béhar, C., Gargiulo, M., Torny, F., Pelissolo, A., Welter, M.-L., & Agid, Y. (2006). Subthalamic Stimulation in Parkinson Disease: Behavior and Social Adaptation. *Archives of Neurology*, *63*(8), 1090. https://doi.org/10.1001/archneur.63.8.1090

Hrabovszky, E., Halász, J., Meelis, W., Kruk, M. R., Liposits, Zs., & Haller, J. (2005). Neurochemical characterization of hypothalamic neurons involved in attack behavior: Glutamatergic dominance and co-expression of thyrotropin-releasing hormone in a subset of glutamatergic neurons. *Neuroscience*, *133*(3), 657–666. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.03.042

Huerta, M. F., Krubitzer, L. A., & Kaas, J. H. (1987). 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*(3), 332–361. https://doi.org/10.1002/cne.902650304

Ida, T., Nakahara, K., Katayama, T., Murakami, N., & Nakazato, M. (1999). Effect of lateral cerebroventricular injection of the appetite-stimulating neuropeptide, orexin and neuropeptide Y, on the various behavioral activities of rats. *Brain Research*, *821*(2), 526–529. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01131-2

Ikemoto, S. (2010). Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: A neurobiological theory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(2), 129–150. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.02.001

Inase, M., Tokuno, H., Nambu, A., Akazawa, T., & Takada, M. (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*(2), 191–201. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01531-0

Ingram, W. R. (1952). *Brain stem mechanisms in behavior. EEG Clin. Neurophysiol., 4: 397-406.*

Ingram, W. R., Knott, J. R., Wheatley, M. D., & Summers, T. D. (1951). Physiological relationships between hypothalamus and cerebral cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *3*(1), 37–58. https://doi.org/10.1016/0013-4694(51)90053-3

Inutsuka, A., & Yamanaka, A. (2013). The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions. *Frontiers in Endocrinology*, *4*. https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00018

Irukayama-Tomobe, Y., Ogawa, Y., Tominaga, H., Ishikawa, Y., Hosokawa, N., Ambai, S., Kawabe, Y., Uchida, S., Nakajima, R., Saitoh, T., Kanda, T., Vogt, K., Sakurai, T., Nagase, H., & Yanagisawa, M. (2017). Nonpeptide orexin type-2 receptor agonist ameliorates narcolepsy-cataplexy symptoms in mouse models. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(22), 5731–5736. https://doi.org/10.1073/pnas.1700499114

Irwin, W., Davidson, R. J., Lowe, M. J., Mock, B. J., Sorenson, J. A., & Turski, P. A. (1996). Human amygdala activation detected with echo-planar functional magnetic resonance imaging: *NeuroReport*, *7*(11), 1765–1769. https://doi.org/10.1097/00001756-199607290-00014

Isaacson, R. L. (2001). Limbic System. In *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences* (pp. 8858–8862). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B0-08-043076-7/03477-X

Iwamuro, H., Tachibana, Y., Ugawa, Y., Saito, N., & Nambu, A. (2017). Information processing from the motor cortices to the subthalamic nucleus and globus pallidus and their somatotopic organizations revealed electrophysiologically in monkeys. *European Journal of Neuroscience*, *46*(11), 2684–2701. https://doi.org/10.1111/ejn.13738

Jackson, A., & Crossman, A. R. (1983). Nucleus tegmenti pedunculopontinus: Efferent connections with special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neuroscience*, *10*(3), 725–765. https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90213-0

Jain, M. R., Horvath, T. L., Kalra, P. S., & Kalra, S. P. (2000). Evidence that NPY Y1 receptors are involved in stimulation of feeding by orexins (hypocretins) in sated rats. *Regulatory Peptides*, *87*(1–3), 19–24. https://doi.org/10.1016/S0167-0115(99)00102-0

Jenike, M. A. (1996). Cerebral Structural Abnormalities in Obsessive-compulsive Disorder: A Quantitative Morphometric Magnetic Resonance Imaging Study. *Archives of General Psychiatry*, *53*(7), 625. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830070073011

Jenike, M. A. (1998). Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, *35*, 79–90.

Jennings, J. H., Ung, R. L., Resendez, S. L., Stamatakis, A. M., Taylor, J. G., Huang, J., Veleta, K., Kantak, P. A., Aita, M., Shilling-Scrivo, K., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., Otte, S., & Stuber, G. D. (2015). Visualizing Hypothalamic Network Dynamics for Appetitive and Consummatory Behaviors. *Cell*, *160*(3), 516–527. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.026

Joel, D., & Weiner, I. (1997). The connections of the primate subthalamic nucleus: Indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Research Reviews*, *23*(1–2), 62–78. https://doi.org/10.1016/S0165-0173(96)00018-5

Johnson, P. L., Molosh, A., Fitz, S. D., Truitt, W. A., & Shekhar, A. (2012). Orexin, stress, and anxiety/panic states. In *Progress in Brain Research* (Vol. 198, pp. 133–161). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59489-1.00009-4

Johnson, P. L., Truitt, W., Fitz, S. D., Minick, P. E., Dietrich, A., Sanghani, S., Träskman-Bendz, L., Goddard, A. W., Brundin, L., & Shekhar, A. (2010). A key role for orexin in panic anxiety. *Nature Medicine*, *16*(1), 111–115. https://doi.org/10.1038/nm.2075

Jones, S. E., & Brain, P. F. (1987). Performances of inbred and outbred laboratory mice in putative tests of aggression. *Behavior Genetics*, *17*(1), 87–96. https://doi.org/10.1007/BF01066013

Joukamaa, M., HeliöVaara, M., Knekt, P., Aromaa, A., Raitasalo, R., & Lehtinen, V. (2001). Mental disorders and cause-specific mortality. *British Journal of Psychiatry*, *179*(6), 498–502. https://doi.org/10.1192/bjp.179.6.498

Jürgens, U. (1984). The efferent and afferent connections of the supplementary motor area. *Brain Research*, *300*(1), 63–81. https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)91341-6

Jürgens, U., & Ploog, D. (1970). Cerebral representation of vocalization in the squirrel monkey. *Experimental Brain Research*, *10*(5). https://doi.org/10.1007/BF00234269

Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D., & Pizzagalli, D. A. (2015). Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry*, *72*(6), 603. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0071

Kaltenboeck, A., & Harmer, C. (2018). The neuroscience of depressive disorders: A brief review of the past and some considerations about the future. *Brain and Neuroscience Advances*, *2*, 239821281879926. https://doi.org/10.1177/2398212818799269

Kang, S. W., Thayananuphat, A., Bakken, T., & El Halawani, M. E. (2007). Dopamine-melatonin neurons in the avian hypothalamus controlling seasonal reproduction. *Neuroscience*, *150*(1), 223–233. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.08.031

Karachi, C., Cormier-Dequaire, F., Grabli, D., Lau, B., Belaid, H., Navarro, S., Vidailhet, M., Bardinet, E., Fernandez-Vidal, S., & Welter, M.-L. (2019). Clinical and anatomical predictors for freezing of gait and falls after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, *62*, 91–97. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.01.021

Karachi, C., François, C., Parain, K., Bardinet, E., Tandé, D., Hirsch, E., & Yelnik, J. (2002). Three-dimensional cartography of functional territories in the human striatopallidal complex by using calbindin immunoreactivity: Striatopallidal Functional Cartography in Humans. *Journal of Comparative Neurology*, *450*(2), 122–134. https://doi.org/10.1002/cne.10312

Karachi, C., Grabli, D., Baup, N., Mounayar, S., Tandé, D., François, C., & Hirsch, E. C. (2009). Dysfunction of the subthalamic nucleus induces behavioral and movement disorders in monkeys: Consequences of Subthalamic Nucleus Dysfunction. *Movement Disorders*, *24*(8), 1183–1192. https://doi.org/10.1002/mds.22547

Karachi, C., Yelnik, J., Tandé, D., Tremblay, L., Hirsch, E. C., & François, C. (2005). The pallidosubthalamic projection: An anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Movement Disorders*, *20*(2), 172–180. https://doi.org/10.1002/mds.20302

Karas, P. J., Lee, S., Jimenez-Shahed, J., Goodman, W. K., Viswanathan, A., & Sheth, S. A. (2019). Deep Brain Stimulation for Obsessive Compulsive Disorder: Evolution of Surgical Stimulation Target Parallels Changing Model of Dysfunctional Brain Circuits. *Frontiers in Neuroscience*, *12*, 998. https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00998

Karnani, M. M., Szabó, G., Erdélyi, F., & Burdakov, D. (2013). Lateral hypothalamic GAD65 neurons are spontaneously firing and distinct from orexin- and melanin-concentrating hormone neurons: GAD65 neurons of the lateral hypothalamus. *The Journal of Physiology*, *591*(4), 933–953. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.243493

Kawaguchi, Y., Katsumaru, H., Kosaka, T., Heizmann, C. W., & Hama, K. (1987). Fast spiking cells in rat hippocampus (CA1 region) contain the calcium-binding protein parvalbumin. *Brain Research*, *416*(2), 369–374. https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)90921-8

Kelly, D., Richardson, A., Mitchell-Heggs, N., Greenup, J., Chen, C., & Hafner, R. J. (1973). Stereotactic Limbic Leucotomy: A Preliminary Report on Forty Patients. *British Journal of Psychiatry*, *123*(573), 141–148. https://doi.org/10.1192/bjp.123.2.141

Keshavarzi, S., Power, J. M., Albers, E. H. H., Sullivan, R. K. S., & Sah, P. (2015). Dendritic Organization of Olfactory Inputs to Medial Amygdala Neurons. *The Journal of Neuroscience*, *35*(38), 13020–13028. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0627-15.2015

Kim, D.-W., Yao, Z., Graybuck, L. T., Kim, T. K., Nguyen, T. N., Smith, K. A., Fong, O., Yi, L., Koulena, N., Pierson, N., Shah, S., Lo, L., Pool, A.-H., Oka, Y., Pachter, L., Cai, L., Tasic, B., Zeng, H., & Anderson, D. J. (2019). Multimodal Analysis of Cell Types in a Hypothalamic Node Controlling Social Behavior. *Cell*, *179*(3), 713-728.e17. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.020

Kingsbury, L., Huang, S., Wang, J., Gu, K., Golshani, P., Wu, Y. E., & Hong, W. (2019). Correlated Neural Activity and Encoding of Behavior across Brains of Socially Interacting Animals. *Cell*, *178*(2), 429-446.e16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.022

Kita, H. (1992). Responses of globus pallidus neurons to cortical stimulation: Intracellular study in the rat. *Brain Research*, *589*(1), 84–90. https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91164-A

Kita, H. (1994). *Physiology of two disynaptic pathways from the sensorimotor cortex to the basal ganglia output nuclei. In: The basal ganglia IV. New ideas and data on structure and function (Percheron G, Mckenzie JS, Feger J, eds), pp 263–276. New York: Plenum*.

Kita, H., Chang, H. T., & Kitai, S. T. (1983). The morphology of intracellularly labeled rat subthalamic neurons: A light microscopic analysis. *The Journal of Comparative Neurology*, *215*(3), 245–257. https://doi.org/10.1002/cne.902150302

Kitahama, K., Ikemoto, K., Jouvet, A., Nagatsu, I., Sakamoto, N., & Pearson, J. (1998). Aromatic l-amino acid decarboxylase- and tyrosine hydroxylase- immunohistochemistry in the adult human hypothalamus. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *16*(1), 43–55. https://doi.org/10.1016/S0891-0618(98)00060-X

Kitai, S. T., & Deniau, J. M. (1981). Cortical inputs to the subthalamus: Intracellular analysis. *Brain Research*, *214*(2), 411–415. https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)91204-X

Klanker, M., Feenstra, M., Willuhn, I., & Denys, D. (2017). Deep brain stimulation of the medial forebrain bundle elevates striatal dopamine concentration without affecting spontaneous or reward-induced phasic release. *Neuroscience*, *364*, 82–92. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.09.012

Klavir, O., Flash, S., Winter, C., & Joel, D. (2009). High frequency stimulation and pharmacological inactivation of the subthalamic nucleus reduces 'compulsive' lever-pressing in rats. *Experimental Neurology*, *215*(1), 101–109. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.09.017

Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. (2019). Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *39*(1), 31–59. https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3

Knight, G. C. (1969). Bi-frontal Stereotactic Tractotomy: An Atraumatic Operation of Value in the Treatment of Intractable Psychoneurosis: Part I. Anatomical and Surgical Observations. *British Journal of Psychiatry*, *115*(520), 257–266. https://doi.org/10.1192/bjp.115.520.257

Koblinger, K., Jean-Xavier, C., Sharma, S., Füzesi, T., Young, L., Eaton, S. E. A., Kwok, C. H. T., Bains, J. S., & Whelan, P. J. (2018). Optogenetic Activation of A11 Region Increases Motor Activity. *Frontiers in Neural Circuits*, *12*, 86. https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00086

Koen, N., & Stein, D. J. (2015). Obsessive–Compulsive Disorder. In *Neurobiology of Brain Disorders* (pp. 621–638). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398270-4.00038-0

Koob, G. (2001). Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. *Neuropsychopharmacology*, *24*(2), 97–129. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00195-0

Koran, L. M., Hanna, G. L., Hollander, E., Nestadt, G., Simpson, H. B., & American Psychiatric Association. (2007). Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *164*(7 Suppl), 5–53.

Kosta, P., Argyropoulou, M. I., Markoula, S., & Konitsiotis, S. (2006). MRI evaluation of the basal ganglia size and iron content in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *253*(1), 26–32. https://doi.org/10.1007/s00415-005-0914-9

Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., Limousin, P. D., Benazzouz, A., LeBas, J. F., Benabid, A.-L., & Pollak, P. (2003). Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, *349*(20), 1925–1934. https://doi.org/10.1056/NEJMoa035275

Krack, P., Kumar, R., Ardouin, C., Dowsey, P. L., McVicker, J. M., Benabid, A.-L., & Pollak, P. (2001). Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation: Mirthful Laughter Induced by STN Stimulation. *Movement Disorders*, *16*(5), 867–875. https://doi.org/10.1002/mds.1174

Krack, P., Limousin, P., Benabid, A., & Pollak, P. (1997a). Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *The Lancet*, *350*(9092), 1676. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)64273-0

Krack, P., Pollak, P., Limousin, P., Benazzouz, A., & Benabid, A. (1997b). Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. *The Lancet*, *350*(9092), 1675. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)24049-3

Krakowski, M. I., & Czobor, P. (2017). Proneness to aggression and its inhibition in schizophrenia: Interconnections between personality traits, cognitive function and emotional processing. *Schizophrenia Research*, *184*, 82–87. https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.038

Krause, M. (2001). Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: Subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *70*(4), 464–470. https://doi.org/10.1136/jnnp.70.4.464

Krolewski, D. M., Medina, A., Kerman, I. A., Bernard, R., Burke, S., Thompson, R. C., Bunney, W. E., Schatzberg, A. F., Myers, R. M., Akil, H., Jones, E. G., & Watson, S. J. (2010). Expression patterns of corticotropin-releasing factor, arginine vasopressin, histidine decarboxylase, melanin-concentrating hormone, and orexin genes in the human hypothalamus. *The Journal of Comparative Neurology*, *518*(22), 4591–4611. https://doi.org/10.1002/cne.22480

Kruesi, M. J. P. (1992). A 2-Year Prospective Follow-up Study of Children and Adolescents With Disruptive Behavior Disorders: Prediction by Cerebrospinal Fluid 5-Hydroxyindoleacetic Acid, Homovanillic Acid, and Autonomic Measures? *Archives of General Psychiatry*, *49*(6), 429. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820060009001

Kruijver, F. P. M., Balesar, R., Espila, A. M., Unmehopa, U. A., & Swaab, D. F. (2002). Estrogen receptor-alpha distribution in the human hypothalamus in relation to sex and endocrine status. *The Journal of Comparative Neurology*, *454*(2), 115–139. https://doi.org/10.1002/cne.10416

Kruk, M. R., Van der Laan, C. E., Meelis, W., Phillips, R. E., Mos, J., & Van der Poel, A. M. (1984a). Brain-stimulation induced agonistic behaviour: A novel paradigm in ethopharmacological aggression research. *Progress in Clinical and Biological Research*, *167*, 157–177.

Kruk, M. R., Van Der Laan, C. E., Mos, J., Van Der Poel, A. M., Meelis, W., & Olivier, B. (1984b). Comparison of Aggressive Behaviour Induced by Electrical Stimulation in the Hypothalamus of Male and Female Rats. In *Progress in Brain Research* (Vol. 61, pp. 303–314). Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)64443-X

Kruk, M. R., Van Der Poel, A. M., Meelis, W., Hermans, J., Mostert, P. G., Mos, J., & Lohman, A. H. M. (1983). Discriminant analysis of the localization of aggression-inducing electrode placements in the hypothalamus of male rats. *Brain Research*, *260*(1), 61–79. https://doi.org/10.1016/0006-8993(83)90764-3

Kuhn, J., Lenartz, D., Mai, J. K., Huff, W., Klosterkoetter, J., & Sturm, V. (2008). DISAPPEARANCE OF SELF-AGGRESSIVE BEHAVIOR IN A BRAIN-INJURED PATIENT AFTER DEEP

BRAIN STIMULATION OF THE HYPOTHALAMUS: TECHNICAL CASE REPORT. *Neurosurgery*, *62*(5), E1182. https://doi.org/10.1227/01.neu.0000325889.84785.69

Kullmann, S., Heni, M., Linder, K., Zipfel, S., Häring, H.-U., Veit, R., Fritsche, A., & Preissl, H. (2014). Resting-state functional connectivity of the human hypothalamus: Hypothalamus Functional Connectivity Networks. *Human Brain Mapping*, *35*(12), 6088–6096. https://doi.org/10.1002/hbm.22607

Kumar, P., Waiter, G., Ahearn, T., Milders, M., Reid, I., & Steele, J. D. (2008). Abnormal temporal difference reward-learning signals in major depression. *Brain*, *131*(8), 2084–2093. https://doi.org/10.1093/brain/awn136

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*(2), 195–209. https://doi.org/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*(3), 210–234. https://doi.org/10.1159/000123780

Künzle, H., & Akert, K. (1977). Efferent connections of cortical, area 8 (frontal eye field) in Macaca fascicularis. A reinvestigation using the autoradiographic technique. *Journal of Comparative Neurology*, *173*(1), 147–163. https://doi.org/10.1002/cne.901730108

Kuo, J.-S., & Carpenter, M. B. (1973). Organization of pallidothalamic projections in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, *151*(3), 201–235. https://doi.org/10.1002/cne.901510302

Kupfer, D. J., Frank, E., & Phillips, M. L. (2012). Major depressive disorder: New clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *The Lancet*, *379*(9820), 1045–1055. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60602-8

Kurotsu, T. (1949). *On autonomic center (Japanese). No-Kenkyu, 3: 39-56,*.

Kurotsu, T. (1954). *Changes of finer structures of different gland cells induced by the electrical stimulation of the hypothalamus. Med. J. Osaka Univ., 5: 87-104*.

LaBar, K., & LeDoux, J. (2006). Fear and Anxiety Pathways. In S. Moldin & J. Rubenstein (Eds.), *Understanding Autism* (pp. 133–154). CRC Press. https://doi.org/10.1201/9781420004205.ch7

Lacasse, J. R., & Leo, J. (2005). Serotonin and Depression: A Disconnect between the Advertisements and the Scientific Literature. *PLoS Medicine*, *2*(12), e392. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020392

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*(1), 83–94. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.082

Lammers, J. H. C. M., Kruk, M. R., Meelis, W., & Van Der Poel, A. M. (1988). Hypothalamic substrates for brain stimulation-induced attack, teeth-chattering and social grooming in the rat. *Brain Research*, *449*(1–2), 311–327. https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91046-3

Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(12), a009621–a009621. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621

Lane, S. D., Kjome, K. L., & Moeller, F. G. (2011). Neuropsychiatry of Aggression. *Neurologic Clinics*, *29*(1), 49–64. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.10.006

Lavoie, B., & Parent, A. (1990). Immunohistochemical study of the serotoninergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, *299*(1), 1–16. https://doi.org/10.1002/cne.902990102

Lavoie, B., & Parent, A. (1994a). Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: Cholinergic and glutamatergic projections to the substantia nigra. *The Journal of Comparative Neurology*, *344*(2), 232–241. https://doi.org/10.1002/cne.903440205

Lavoie, B., & Parent, A. (1994b). Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: Distribution of cholinergic and monoaminergic neurons in the mesopontine tegmentum with evidence for the presence of glutamate in cholinergic neurons. *The Journal of Comparative Neurology*, *344*(2), 190–209. https://doi.org/10.1002/cne.903440203

Lavoie, B., & Parent, A. (1994c). Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: Projections to the

basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *The Journal of Comparative Neurology*, *344*(2), 210–231. https://doi.org/10.1002/cne.903440204

Lavoie, B., Smith, Y., & Parent, A. (1989). Dopaminergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey as revealed by tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. *The Journal of Comparative Neurology*, *289*(1), 36–52. https://doi.org/10.1002/cne.902890104

Le Beau, J. (1952). *Selective prefrontal surgery ; topectomy of the convexity and cingulectomy. Rev Neurol (Paris) 86: 699*.

Le Gros Clark, W. E. (1938). *The Hypothalamus. Edinburgh: Oliver & Boyd*.

Le Jeune, F., Vérin, M., N'Diaye, K., Drapier, D., Leray, E., Du Montcel, S. T., Baup, N., Pelissolo, A., Polosan, M., Mallet, L., Yelnik, J., Devaux, B., Fontaine, D., Chereau, I., Bourguignon, A., Peron, J., Sauleau, P., Raoul, S., Garin, E., … Millet, B. (2010). Decrease of Prefrontal Metabolism After Subthalamic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: A Positron Emission Tomography Study. *Biological Psychiatry*, *68*(11), 1016–1022. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.033

Lee, H., Kim, D.-W., Remedios, R., Anthony, T. E., Chang, A., Madisen, L., Zeng, H., & Anderson, D. J. (2014). Scalable control of mounting and attack by Esr1+ neurons in the ventromedial hypothalamus. *Nature*, *509*(7502), 627–632. https://doi.org/10.1038/nature13169

Lee, K. H., Blaha, C. D., Harris, B. T., Cooper, S., Hitti, F. L., Leiter, J. C., Roberts, D. W., & Kim, U. (2006). Dopamine efflux in the rat striatum evoked by electrical stimulation of the subthalamic nucleus: Potential mechanism of action in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, *23*(4), 1005–1014. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04638.x

Lee, T.-O., Hwang, H.-S., De Salles, A., Mattozo, C., Pedroso, A. G., & Behnke, E. (2008). Inter-Racial, Gender and Aging Influences in the Length of Anterior Commissure-Posterior Commissure Line. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, *43*(2), 79. https://doi.org/10.3340/jkns.2008.43.2.79

Lehéricy, S., Benali, H., Van De Moortele, P.-F., Pélégrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., & Doyon, J. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(35), 12566–12571. https://doi.org/10.1073/pnas.0502762102

Lehéricy, S., Ducros, M., Van De Moortele, P.-F., Francois, C., Thivard, L., Poupon, C., Swindale, N., Ugurbil, K., & Kim, D.-S. (2004). Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans: DTI Corticostriatal Fibers. *Annals of Neurology*, *55*(4), 522–529. https://doi.org/10.1002/ana.20030

Lein, E. S., Hawrylycz, M. J., Ao, N., Ayres, M., Bensinger, A., Bernard, A., Boe, A. F., Boguski, M. S., Brockway, K. S., Byrnes, E. J., Chen, L., Chen, L., Chen, T.-M., Chi Chin, M., Chong, J., Crook, B. E., Czaplinska, A., Dang, C. N., Datta, S., … Jones, A. R. (2007). Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain. *Nature*, *445*(7124), 168–176. https://doi.org/10.1038/nature05453

Leksell, L. (1950). *A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery. Acta Chir. Scand. 99, 229–233.*

Leksell, L., & Backlund, E. O. (1978). *Strålkirurgisk kapsulotomi – en oblodig operationsmetod för psykiatrisk kirurgi Radiosurgical capsulotomy—A closed surgical method for psychiatric surgery). Läkartidningen 75: 546-7*.

Lemaire, J.-J., Frew, A. J., McArthur, D., Gorgulho, A. A., Alger, J. R., Salomon, N., Chen, C., Behnke, E. J., & De Salles, A. A. F. (2011). White matter connectivity of human hypothalamus. *Brain Research*, *1371*, 43–64. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.072

Leone, M., Franzini, A., & Bussone, G. (2001). Stereotactic Stimulation of Posterior Hypothalamic Gray Matter in a Patient with Intractable Cluster Headache. *New England Journal of Medicine*, *345*(19), 1428–1429. https://doi.org/10.1056/NEJM200111083451915

Lévêque, M. (2014). *Psychosurgery: New techniques for brain disorders*. Springer.

Lévesque, J.-C., & Parent, A. (2005). GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Movement Disorders*, *20*(5), 574–584. https://doi.org/10.1002/mds.20374

Levine, J. B., Gruber, S. A., Baird, A. A., & Yurgelun-Todd, D. (1998). Obeessive-compulsive disorder among schizophrenic patients: An exploratory study using functional magnetic resonance imaging data. *Comprehensive Psychiatry*, *39*(5), 308–311. https://doi.org/10.1016/S0010-440X(98)90040-2

Levitt, P., Rakic, P., & Goldman-Rakic, P. (1984). Region-specific distribution of catecholamine afferents in primate cerebral cortex: A fluorescence histochemical analysis. *The Journal of Comparative Neurology*, *227*(1), 23–36. https://doi.org/10.1002/cne.902270105

Levy, R., Hazrati, L.-N., Herrero, M.-T., Vila, M., Hassani, O.-K., Mouroux, M., Ruberg, M., Asensi, H., Agid, Y., Féger, J., Obeso, J. A., Parent, A., & Hirsch, E. C. (1997). Re-evaluation of the functional anatomy of the basal ganglia in normal and Parkinsonian states. *Neuroscience*, *76*(2), 335–343. https://doi.org/10.1016/S0306-4522(96)00409-5

Lewis, J. W., Ryan, S. M., Arnold, A. P., & Butcher, L. L. (1981). Evidence for a catecholaminergic projection to area X in the zebra finch. *The Journal of Comparative Neurology*, *196*(2), 347–354. https://doi.org/10.1002/cne.901960212

Lewitt, P. A. (2008). Levodopa for the Treatment of Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, *359*(23), 2468–2476. https://doi.org/10.1056/NEJMct0800326

Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C., Hoffmann, D., & Benabid, A.-L. (1998). Electrical Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *New England Journal of Medicine*, *339*(16), 1105–1111. https://doi.org/10.1056/NEJM199810153391603

Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Le Bas, J.-F., Perret, J. E., Benabid, A.-L., & Broussolle, E. (1995). Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *The Lancet*, *345*(8942), 91–95. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)90062-4

Lin, D., Boyle, M. P., Dollar, P., Lee, H., Lein, E. S., Perona, P., & Anderson, D. J. (2011). Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. *Nature*, *470*(7333), 221–226. https://doi.org/10.1038/nature09736

Linnoila, M., DeJong, J., & Virkkunen, M. (1989). Monoamines, glucose metabolism, and impulse control. *Psychopharmacology Bulletin*, *25*(3), 404–406.

Linnoila, M., Virkkunen, M., Scheinin, M., Nuutila, A., Rimon, R., & Goodwin, F. K. (1983). Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sciences*, *33*(26), 2609–2614. https://doi.org/10.1016/0024-3205(83)90344-2

Lipp, H. P., & Hunsperger, R. W. (1978). Threat, Attack and Flight Elicited by Electrical Stimulation of the Ventromedial Hypothalamus of the Marmoset Monkey *Callithrix jacchus*; pp. 260–275. *Brain, Behavior and Evolution*, *15*(4), 260–275. https://doi.org/10.1159/000123782

Lischinsky, J. E., & Lin, D. (2020). Neural mechanisms of aggression across species. *Nature Neuroscience*, *23*(11), 1317–1328. https://doi.org/10.1038/s41593-020-00715-2

Lischinsky, J. E., Sokolowski, K., Li, P., Esumi, S., Kamal, Y., Goodrich, M., Oboti, L., Hammond, T. R., Krishnamoorthy, M., Feldman, D., Huntsman, M., Liu, J., & Corbin, J. G. (2017). Embryonic transcription factor expression in mice predicts medial amygdala neuronal identity and sex-specific responses to innate behavioral cues. *eLife*, *6*, e21012. https://doi.org/10.7554/eLife.21012

Lo, L., Yao, S., Kim, D.-W., Cetin, A., Harris, J., Zeng, H., Anderson, D. J., & Weissbourd, B. (2019). Connectional architecture of a mouse hypothalamic circuit node controlling social behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(15), 7503–7512. https://doi.org/10.1073/pnas.1817503116

Lopez, A. D., Mathers, C. D., Ezzati, M., Jamison, D. T., & Murray, C. J. (2006). Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *The Lancet*, *367*(9524), 1747–1757. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68770-9

López Ríos, A. L., Germann, J., Hutchison, W. D., Botero Posada, L. F., Ahunca Velasquez, L. F., Garcia Jimenez, F. A., Gloria Escobar, J. M., Chacon Ruiz Martinez, R., Hamani, C., Lebrun, I., Auada, A. V. V., Restrepo Bravo, C. A., & Gouveia, F. V. (2022). Long-Term Follow-Up on Bilateral Posterior Hypothalamic Deep Brain Stimulation for Treating Refractory Aggressive Behavior in a Patient with Cri du Chat Syndrome: Analysis of Clinical Data, Intraoperative Microdialysis, and Imaging Connectomics. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *100*(5–6), 275–281. https://doi.org/10.1159/000526871

Lorenz, K., Wilson, M. K., & Lorenz, K. (2002). *On Aggression*. Routledge.

Lowet, E., Kondabolu, K., Zhou, S., Mount, R. A., Wang, Y., Ravasio, C. R., & Han, X. (2022). Deep

brain stimulation creates informational lesion through membrane depolarization in mouse hippocampus. *Nature Communications*, *13*(1), 7709. https://doi.org/10.1038/s41467-022-35314-1

Lozano, A. M., Lipsman, N., Bergman, H., Brown, P., Chabardes, S., Chang, J. W., Matthews, K., McIntyre, C. C., Schlaepfer, T. E., Schulder, M., Temel, Y., Volkmann, J., & Krauss, J. K. (2019). Deep brain stimulation: Current challenges and future directions. *Nature Reviews Neurology*, *15*(3), 148–160. https://doi.org/10.1038/s41582-018-0128-2

Lozano, A. M., Mayberg, H. S., Giacobbe, P., Hamani, C., Craddock, R. C., & Kennedy, S. H. (2008). Subcallosal Cingulate Gyrus Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*, *64*(6), 461–467. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.034

Lubkin, M., & Stricker-Krongrad, A. (1998). Independent Feeding and Metabolic Actions of Orexins in Mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *253*(2), 241–245. https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9750

Machlin, S. R., Harris, G. J., Pearlson, G. D., Hoehn-Saric, R., Jeffery, P., & Camargo, E. E. (1991). Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: A SPECT study. *American Journal of Psychiatry*, *148*(9), 1240–1242. https://doi.org/10.1176/ajp.148.9.1240

MacNiven, K. H., Leong, J. K., & Knutson, B. (2020). Medial forebrain bundle structure is linked to human impulsivity. *Science Advances*, *6*(38), eaba4788. https://doi.org/10.1126/sciadv.aba4788

Magnin, M., Jeanmonod, D., Morel, A., & Siegemund, M. (2001). Surgical control of the human thalamocortical dysrhythmia: II. Pallidothalamic tractotomy in Parkinson's disease. *Thalamus and Related Systems*, *1*(01), 81. https://doi.org/10.1017/S1472928801000024

Mai, J. K., Assheuer, J., & Paxinos, G. (1997). *Atlas of the human brain*. Academic Press.

Mai, J. K., Majtanik, M., & Paxinos, G. (2016). *Atlas of the human brain* (4th edition). Academic Press.

Mallet, L., Du Montcel, S. T., Clair, A.-H., Arbus, C., Bardinet, E., Baup, N., Chabardès, S., Chéreau, I., Czernecki, V., Fontaine, D., Harika-Germaneau, G., Haynes, W. I., Houeto, J.-L., Jaafari, N., Krack, P., Millet, B., Navarro, S., Polosan, M., Pelissolo, A., & Welter, M.-L. (2019). Long-term effects of subthalamic stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: Follow-up of a randomized controlled trial. *Brain Stimulation*, *12*(4), 1080–1082. https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.04.004

Mallet, L., Mesnage, V., Houeto, J.-L., Pelissolo, A., Yelnik, J., Behar, C., Gargiulo, M., Welter, M.-L., Bonnet, A.-M., Pillon, B., Cornu, P., Dormont, D., Pidoux, B., Allilaire, J.-F., & Agid, Y. (2002). Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *The Lancet*, *360*(9342), 1302–1304. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11339-0

Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M.-L., Fontaine, D., Montcel, S. T. du, Yelnik, J., Chéreau, I., Arbus, C., Raoul, S., Aouizerate, B., Damier, P., Chabardès, S., Czernecki, V., Ardouin, C., Krebs, M.-O., Bardinet, E., Chaynes, P., … Pelissolo, A. (2008). Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive–Compulsive Disorder. *New England Journal of Medicine*, *359*(20), 2121–2134. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708514

Mallet, L., Schüpbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinet, E., Czernecki, V., Welter, M.-L., 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(25), 10661–10666. https://doi.org/10.1073/pnas.0610849104

Mallet, N., Micklem, B. R., Henny, P., Brown, M. T., Williams, C., Bolam, J. P., Nakamura, K. C., & Magill, P. J. (2012). Dichotomous Organization of the External Globus Pallidus. *Neuron*, *74*(6), 1075–1086. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.027

Mallet, N., Schmidt, R., Leventhal, D., Chen, F., Amer, N., Boraud, T., & Berke, J. D. (2016). Arkypallidal Cells Send a Stop Signal to Striatum. *Neuron*, *89*(2), 308–316. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.017

Malone, D. A. (2010). Use of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *77*(7 suppl 3), S77–S80. https://doi.org/10.3949/ccjm.77.s3.14

Malone, D. A., Dougherty, D. D., Rezai, A. R., Carpenter, L. L., Friehs, G. M., Eskandar, E. N., Rauch, S. L., Rasmussen, S. A., Machado, A. G., Kubu, C. S., Tyrka, A. R., Price, L. H., Stypulkowski, P. H., Giftakis, J. E., Rise, M. T., Malloy, P. F., Salloway, S. P., & Greenberg, B. D. (2009).

Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Treatment-Resistant Depression. *Biological Psychiatry*, *65*(4), 267–275. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.08.029

Mancebo, M. C., Greenberg, B., Grant, J. E., Pinto, A., Eisen, J. L., Dyck, I., & Rasmussen, S. A. (2008). Correlates of occupational disability in a clinical sample of obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, *49*(1), 43–50. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2007.05.016

Maney, D. L., & Ball, G. F. (2003). Fos-like immunoreactivity in catecholaminergic brain nuclei after territorial behavior in free-living song sparrows. *Journal of Neurobiology*, *56*(2), 163–170. https://doi.org/10.1002/neu.10227

Matera, R., Ríos, E., Barbosa, E., Bianucci, M. A., & Yaria, J. (1972). *Stereotaxic hypothalamotomy in aggressiveness. Acta Neurol Latinoam 18:96–99 (Span)*.

Mathai, A., Ma, Y., Paré, J.-F., Villalba, R. M., Wichmann, T., & Smith, Y. (2015). Reduced cortical innervation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated parkinsonian monkeys. *Brain*, *138*(4), 946–962. https://doi.org/10.1093/brain/awv018

Mathai, A., & Smith, Y. (2011). The Corticostriatal and Corticosubthalamic Pathways: Two Entries, One Target. So What? *Frontiers in Systems Neuroscience*, *5*. https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00064

Matsumoto, A., & Arai, Y. (1986). Male-Female Difference in Synaptic Organization of the Ventromedial Nucleus of the Hypothalamus in the Rat. *Neuroendocrinology*, *42*(3), 232–236. https://doi.org/10.1159/000124445

Maurice, N., Deniau, J.-M., Glowinski, J., & Thierry, A.-M. (1998). Relationships between the Prefrontal Cortex and the Basal Ganglia in the Rat: Physiology of the Corticosubthalamic Circuits. *The Journal of Neuroscience*, *18*(22), 9539–9546. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-22-09539.1998

May, A., Bahra, A., Büchel, C., Frackowiak, R. S., & Goadsby, P. J. (1998). Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *The Lancet*, *352*(9124), 275–278. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)02470-2

Mayberg, H. S. (1997). Limbic-cortical dysregulation: A proposed model of depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *9*(3), 471–481. https://doi.org/10.1176/jnp.9.3.471

Mayberg, H. S. (2009). Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *Journal of Clinical Investigation*, *119*(4), 717–725. https://doi.org/10.1172/JCI38454

Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwalb, J. M., & Kennedy, S. H. (2005). Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neuron*, *45*(5), 651–660. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.014

McEllistrem, J. E. (2004). Affective and predatory violence: A bimodal classification system of human aggression and violence. *Aggression and Violent Behavior*, *10*(1), 1–30. https://doi.org/10.1016/j.avb.2003.06.002

McGregor, M. M., & Nelson, A. B. (2019). Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. *Neuron*, *101*(6), 1042–1056. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.004

Megat, S., Shiers, S., Moy, J. K., Barragan-Iglesias, P., Pradhan, G., Seal, R. P., Dussor, G., & Price, T. J. (2018). A Critical Role for Dopamine D5 Receptors in Pain Chronicity in Male Mice. *The Journal of Neuroscience*, *38*(2), 379–397. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2110-17.2017

Mena-Segovia, J., Bolam, J. P., & Magill, P. J. (2004). Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: Distant relatives or part of the same family? *Trends in Neurosciences*, *27*(10), 585–588. https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.07.009

Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(10), 483–506. https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003

Merchenthaler, I., Lane, M. V., Numan, S., & Dellovade, T. L. (2004). Distribution of estrogen receptor ? And ? in the mouse central nervous system: In vivo autoradiographic and immunocytochemical analyses. *The Journal of Comparative Neurology*, *473*(2), 270–291. https://doi.org/10.1002/cne.20128

Messina, G., Islam, L., Cordella, R., Gambini, O., & Franzini, A. (2016). Deep brain stimulation for aggressive behavior and obsessive-compulsive disorder. *Journal of Neurosurgical Sciences*,

60(2), 211–217.

Mesulam, M.-M., Mash, D., Hersh, L., Bothwell, M., & Geula, C. (1992). Cholinergic innervation of the human striatum, globus pallidus, subthalamic nucleus, substantia nigra, and red nucleus. *The Journal of Comparative Neurology*, *323*(2), 252–268. https://doi.org/10.1002/cne.903230209

Mészár, Z., Girard, F., Saper, C. B., & Celio, M. R. (2012). The lateral hypothalamic parvalbumin-immunoreactive (PV1) nucleus in rodents. *The Journal of Comparative Neurology*, *520*(4), 798–815. https://doi.org/10.1002/cne.22789

Metman, L. V., & Kompoliti, K. (Eds.). (2010). *Encyclopedia of movement disorders*. Elsevier, Acad. Press.

Meunier, M., Bachevalier, J., Murray, E. A., Málková, L., & Mishkin, M. (1999). Effects of aspiration versus neurotoxic lesions of the amygdala on emotional responses in monkeys: Amygdala lesions and emotional responses. *European Journal of Neuroscience*, *11*(12), 4403–4418. https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00854.x

Meyer, D. M., Spanier, S., Kilian, H. M., Reisert, M., Urbach, H., Sajonz, B. Ea., Reinacher, P. C., Normann, C., Domschke, K., Coenen, V. A., & Schlaepfer, T. E. (2022). Efficacy of superolateral medial forebrain bundle deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Brain Stimulation*, *15*(3), 582–585. https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.03.004

Meyer, J. H., Ginovart, N., Boovariwala, A., Sagrati, S., Hussey, D., Garcia, A., Young, T., Praschak-Rieder, N., Wilson, A. A., & Houle, S. (2006). Elevated Monoamine Oxidase A Levels in the Brain: An Explanation for the Monoamine Imbalance of Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, *63*(11), 1209. https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1209

Micieli, R., Rios, A. L. L., Aguilar, R. P., Posada, L. F. B., & Hutchison, W. D. (2017). Single-unit analysis of the human posterior hypothalamus and red nucleus during deep brain stimulation for aggressivity. *Journal of Neurosurgery*, *126*(4), 1158–1164. https://doi.org/10.3171/2016.4.JNS141704

Miguel Telega, L., Ashouri Vajari, D., Stieglitz, T., Coenen, V. A., & Döbrössy, M. D. (2022). New Insights into In Vivo Dopamine Physiology and Neurostimulation: A Fiber Photometry Study Highlighting the Impact of Medial Forebrain Bundle Deep Brain Stimulation on the Nucleus Accumbens. *Brain Sciences*, *12*(8), 1105. https://doi.org/10.3390/brainsci12081105

Millhouse, O. E. (1969). A Golgi study of the descending medial forebrain bundle. *Brain Research*, *15*(2), 341–363. https://doi.org/10.1016/0006-8993(69)90161-9

Mink, J. W. (1996). The Basal Ganglia: Focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology*, *50*(4), 381–425. https://doi.org/10.1016/S0301-0082(96)00042-1

Mink, J. W., & Thach, W. T. (1993). Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. *Current Opinion in Neurobiology*, *3*(6), 950–957. https://doi.org/10.1016/0959-4388(93)90167-W

Mirelman, A., Bonato, P., Camicioli, R., Ellis, T. D., Giladi, N., Hamilton, J. L., Hass, C. J., Hausdorff, J. M., Pelosin, E., & Almeida, Q. J. (2019). Gait impairments in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *18*(7), 697–708. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30044-4

Molero-Chamizo, A., Martín Riquel, R., Moriana, J. A., Nitsche, M. A., & Rivera-Urbina, G. N. (2019). Bilateral Prefrontal Cortex Anodal tDCS Effects on Self-reported Aggressiveness in Imprisoned Violent Offenders. *Neuroscience*, *397*, 31–40. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.11.018

Monakow, K. H., 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. *Experimental Brain Research*, *33*(3–4). https://doi.org/10.1007/BF00235561

Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P., & Horowitz, M. A. (2022). The serotonin theory of depression: A systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*. https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0

Moniz, E. (1936). *Essai d'un traitement chirurgical de certaines psychoses. Bull Acad Med: 385-93.*

Moore, I. T., Hernandez, J., & Goymann, W. (2020). Who rises to the challenge? Testing the Challenge Hypothesis in fish, amphibians, reptiles, and mammals. *Hormones and Behavior*, *123*, 104537. https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.06.001

Morel, A. (2007). *Stereotactic Atlas of the Human Thalamus and Basal Ganglia* (0 ed.). CRC Press. https://doi.org/10.3109/9781420016796

Morgan, M. A., Romanski, L. M., & LeDoux, J. E. (1993). Extinction of emotional learning: Contribution of medial prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*, *163*(1), 109–113. https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90241-C

Morgane, P. (1979). *Anatomy of the hypothalamic brain and the reticular extension concept. In: Morgane P, Panksepp J, editors. Anatomy of the hypothalamus. Vol. 1. New York: Marcel Dekker* (pp. 9–12).

Moriya, S., & Kuwaki, T. (2021). A13 dopamine cell group in the zona incerta is a key neuronal nucleus in nociceptive processing. *Neural Regeneration Research*, *16*(7), 1415. https://doi.org/10.4103/1673-5374.300991

Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., Rowland, D., Young, A. W., Calder, A. J., & Dolan, R. J. (1996). A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, *383*(6603), 812–815. https://doi.org/10.1038/383812a0

Motta, S. C., Guimarães, C. C., Furigo, I. C., Sukikara, M. H., Baldo, M. V. C., Lonstein, J. S., & Canteras, N. S. (2013). Ventral premammillary nucleus as a critical sensory relay to the maternal aggression network. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(35), 14438–14443. https://doi.org/10.1073/pnas.1305581110

Mouroux, M., & Féger, J. (1993). Evidence that the parafascicular projection to the subthalamic nucleus is glutamatergic: *NeuroReport*, *4*(6), 613–615. https://doi.org/10.1097/00001756-199306000-00002

Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., & Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: Results from the World Health Surveys. *The Lancet*, *370*(9590), 851–858. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61415-9

Mueller, T. I., & Leon, A. C. (1996). RECOVERY, CHRONICITY, AND LEVELS OF PSYCHOPATHOLOGY IN MAJOR DEPRESSION. *Psychiatric Clinics of North America*, *19*(1), 85–102. https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70275-6

Muller, C. (1958). [Gottlieb Burckhardt, the father of topectomy]. *Revue Medicale De La Suisse Romande*, *78*(11), 726–730.

Müller, M. (2003). Differentiating moderate and severe depression using the Montgomery–Åsberg depression rating scale (MADRS). *Journal of Affective Disorders*, *77*(3), 255–260. https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00120-9

Nahon, J.-L. (2006). The Melanin-Concentrating Hormone. In *Handbook of Biologically Active Peptides* (pp. 705–714). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-012369442-3/50101-X

Naidich, T. P., & Duvernoy, H. M. (Eds.). (2009). *Duvernoy's atlas of the human brain stem and cerebellum: High-field MRI: surface anatomy, internal structure, vascularization and 3D sectional anatomy*. Springer.

Nair, A., Karigo, T., Yang, B., Ganguli, S., Schnitzer, M. J., Linderman, S. W., Anderson, D. J., & Kennedy, A. (2023). An approximate line attractor in the hypothalamus encodes an aggressive state. *Cell*, *186*(1), 178-193.e15. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.027

Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Yoshizato, C., Kudoh, A., Tada, K., Yoshioka, K., Kawamoto, M., Togao, O., & Kanba, S. (2005). Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: A functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, *57*(8), 901–910. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.039

Nambu, A. (2004). A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. In *Progress in Brain Research* (Vol. 143, pp. 461–466). Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)43043-4

Nambu, A. (2011). Somatotopic Organization of the Primate Basal Ganglia. *Frontiers in Neuroanatomy*, *5*. https://doi.org/10.3389/fnana.2011.00026

Nambu, A., Takada, M., Inase, M., & Tokuno, H. (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*, *16*(8), 2671–2683. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-08-02671.1996

Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., Ikeuchi, Y., & Hasegawa, N. (2000). Excitatory Cortical Inputs to Pallidal Neurons Via the Subthalamic Nucleus in the Monkey. *Journal of Neurophysiology*, *84*(1), 289–300. https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.1.289

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. *Neuroscience Letters*, *239*(1), 13–16. https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00877-X

Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico–subthalamo–pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience Research*, *43*(2), 111–117. https://doi.org/10.1016/S0168-0102(02)00027-5

Nambu, T., Sakurai, T., Mizukami, K., Hosoya, Y., Yanagisawa, M., & Goto, K. (1999). Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Research*, *827*(1–2), 243–260. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01336-0

Narabayashi, H., Nagao, T., Saito, Y., Yoshida, M., & Nagahata, M. (1963). Stereotaxic Amygdalotomy for Behavior Disorders. *Archives of Neurology*, *9*(1), 1–16. https://doi.org/10.1001/archneur.1963.00460070011001

Narabayashi, H., & Uno, M. (1966). Long Range Results of Stereotaxic Amygdalotomy for Behavior Disorders. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *27*(1–3), 168–171. https://doi.org/10.1159/000103950

Nauta, H. J. W., & Cole, M. (1978). Efferent projections of the subthalamic nucleus: An autoradiographic study in monkey and cat. *The Journal of Comparative Neurology*, *180*(1), 1–16. https://doi.org/10.1002/cne.901800102

Nauta, W. (1969). *Hypothalamic nuclei and fiber connections. In: Haymaker W, Anderson E, Nauta W, editors. The hypothalamus. Vol. 136-200. Springfield, IL: Charles C. Thomas*.

Nauta, W. J. H., & Mehler, W. R. (1966). Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Research*, *1*(1), 3–42. https://doi.org/10.1016/0006-8993(66)90103-X

Nestler, E. J., & Carlezon, W. A. (2006). The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biological Psychiatry*, *59*(12), 1151–1159. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.018

Neudorfer, C., & Maarouf, M. (2018). Neuroanatomical background and functional considerations for stereotactic interventions in the H fields of Forel. *Brain Structure and Function*, *223*(1), 17–30. https://doi.org/10.1007/s00429-017-1570-4

Neurologie: Référentiel des Collèges (6e éd). (2022). Elsevier-Masson.

Newman, S. W. (1999). The Medial Extended Amygdala in Male Reproductive Behavior A Node in the Mammalian Social Behavior Network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *877*(1 ADVANCING FRO), 242–257. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09271.x

Niederkofler, V., Asher, T. E., Okaty, B. W., Rood, B. D., Narayan, A., Hwa, L. S., Beck, S. G., Miczek, K. A., & Dymecki, S. M. (2016). Identification of Serotonergic Neuronal Modules that Affect Aggressive Behavior. *Cell Reports*, *17*(8), 1934–1949. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.10.063

Nieuwenhuys, R. (1996). Chapter 33 The greater limbic system, the emotional motor system and the brain. In *Progress in Brain Research* (Vol. 107, pp. 551–580). Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)61887-7

Nieuwenhuys, R., Geeraedts, L. M. G., & Veening, J. G. (1982). The medial forebrain bundle of the rat. I. General introduction. *The Journal of Comparative Neurology*, *206*(1), 49–81. https://doi.org/10.1002/cne.902060106

Nieuwenhuys, R., Voogd, J., & Huijzen, C. van. (2008). *The human central nervous system* (4th ed). Springer.

Nowacki, A., Moir, L., Owen, S. L., Fitzgerald, J. J., Green, A. L., & Aziz, T. Z. (2019). Deep brain stimulation of chronic cluster headaches: Posterior hypothalamus, ventral tegmentum and beyond. *Cephalalgia*, *39*(9), 1111–1120. https://doi.org/10.1177/0333102419839992

Nowacki, A., Schober, M., Nader, L., Saryyeva, A., Nguyen, T. K., Green, A. L., Pollo, C., Krauss, J. K., Fontaine, D., & Aziz, T. Z. (2020). Deep Brain Stimulation for Chronic Cluster Headache: Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Annals of Neurology*, *88*(5), 956–969. https://doi.org/10.1002/ana.25887

Nuttin, B. J., Cosyns, P., Demeulemeester, H., Gybels, J., & Meyerson, B. (1999). Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *The Lancet*, *354*(9189), 1526. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02376-4

Nuttin, B. J., Gabriëls, L. A., Cosyns, P. R., Meyerson, B. A., Andréewitch, S., Sunaert, S. G., Maes,

A. F., Dupont, P. J., Gybels, J. M., Gielen, F., & Demeulemeester, H. G. (2003). Long-term Electrical Capsular Stimulation in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *Neurosurgery*, *52*(6), 1263–1274. https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000064565.49299.9A

Ochsner, K. N., Bunge, S. A., Gross, J. J., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Rethinking Feelings: An fMRI Study of the Cognitive Regulation of Emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(8), 1215–1229. https://doi.org/10.1162/089892902760807212

Ogawa, S., Lubahn, D. B., Korach, K. S., & Pfaff, D. W. (1997). Behavioral effects of estrogen receptor gene disruption in male mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *94*(4), 1476–1481. https://doi.org/10.1073/pnas.94.4.1476

O'Hearn, E., & Molliver, M. E. (1984). Organization of raphe-cortical projections in rat: A quantitative retrograde study. *Brain Research Bulletin*, *13*(6), 709–726. https://doi.org/10.1016/0361-9230(84)90232-6

Oishi, K., Mori, S., Troncoso, J. C., & Lenz, F. A. (2020). Mapping tracts in the human subthalamic area by 11.7T ex vivo diffusion tensor imaging. *Brain Structure and Function*, *225*(4), 1293–1312. https://doi.org/10.1007/s00429-020-02066-x

Okuma, Y., Silva de Lima, A. L., Fukae, J., Bloem, B. R., & Snijders, A. H. (2018). A prospective study of falls in relation to freezing of gait and response fluctuations in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *46*, 30–35. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.10.013

Okura, M., Fujiki, N., Kita, I., Honda, K., Yoshida, Y., Mignot, E., & Nishino, S. (2004). The roles of midbrain and diencephalic dopamine cell groups in the regulation of cataplexy in narcoleptic Dobermans. *Neurobiology of Disease*, *16*(1), 274–282. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.02.008

Oldani, L., Benatti, B., Macellaro, M., Porta, M., Servello, D., Zekaj, E., & Dell'Osso, B. (2021). A case of treatment-resistant bipolar depression and comorbid OCD treated with deep brain stimulation of the medial forebrain bundle: 5 years follow-up results. *Journal of Clinical Neuroscience*, *89*, 103–105. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.04.033

Ongür, D., An, X., & Price, J. L. (1998). Prefrontal cortical projections to the hypothalamus in macaque monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, *401*(4), 480–505.

Österlund, M. K., Keller, E., & Hurd, Y. L. (1999). The human forebrain has discrete estrogen receptor alpha messenger RNA expression: High levels in the amygdaloid complex. *Neuroscience*, *95*(2), 333–342. https://doi.org/10.1016/S0306-4522(99)00443-1

Padilla, S. L., Qiu, J., Soden, M. E., Sanz, E., Nestor, C. C., Barker, F. D., Quintana, A., Zweifel, L. S., Rønnekleiv, O. K., Kelly, M. J., & Palmiter, R. D. (2016). Agouti-related peptide neural circuits mediate adaptive behaviors in the starved state. *Nature Neuroscience*, *19*(5), 734–741. https://doi.org/10.1038/nn.4274

Palkovitz, M., & Zaborsky, L. (1979). *Neural connections of the hypothalamus, in Handbook of the Hypothalamus: Vol. 1. Anatomy of the Hypothalamus. Edited by Morgane PJ, Panksepp J. New York, Marcel Decker* (p. pp 379-50).

Pallikaras, V., & Shizgal, P. (2022). The Convergence Model of Brain Reward Circuitry: Implications for Relief of Treatment-Resistant Depression by Deep-Brain Stimulation of the Medial Forebrain Bundle. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *16*, 851067. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.851067

Panksepp, J. (1981). *Hypothalamic integration of behavior: Rewards, punishments, and related psychobiological process. In: Handbook of the Hypothalamus, Vol. 3, Part A: Behav- ioral Studies of the Hypothalamus, ed. P. J. Morgane & J. Panksepp. New York: Marcel Dekker, pp. 289–487.*

Panksepp, J. (1982). Toward a general psychobiological theory of emotions. *Behavioral and Brain Sciences*, *5*(3), 407–422. https://doi.org/10.1017/S0140525X00012759

Panksepp, J. (2004). *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions* (1. issued as an Oxford University Press paperback). Oxford University Press.

Panksepp, J. (2005). Affective consciousness: Core emotional feelings in animals and humans. *Consciousness and Cognition*, *14*(1), 30–80. https://doi.org/10.1016/j.concog.2004.10.004

Panksepp, J., & Yovell, Y. (2014). Preclinical Modeling of Primal Emotional Affects (SEEKING, PANIC and PLAY): Gateways to the Development of New Treatments for Depression. *Psychopathology*, *47*(6), 383–393. https://doi.org/10.1159/000366208

Panula, P., Airaksinen, M. S., Pirvola, U., & Kotilainen, E. (1990). A histamine-containing neuronal system in human brain. *Neuroscience*, *34*(1), 127–132. https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90307-P

Panula, P., & Nuutinen, S. (2013). The histaminergic network in the brain: Basic organization and role in disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(7), 472–487. https://doi.org/10.1038/nrn3526

Paquet, M., Tremblay, M., Soghomonian, J.-J., & Smith, Y. (1997). AMPA and NMDA Glutamate Receptor Subunits in Midbrain Dopaminergic Neurons in the Squirrel Monkey: An Immunohistochemical and *In Situ* Hybridization Study. *The Journal of Neuroscience*, *17*(4), 1377–1396. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-04-01377.1997

Pardo-Bellver, C., Cádiz-Moretti, B., Novejarque, A., Martínez-García, F., & Lanuza, E. (2012). Differential efferent projections of the anterior, posteroventral, and posterodorsal subdivisions of the medial amygdala in mice. *Frontiers in Neuroanatomy*, *6*. https://doi.org/10.3389/fnana.2012.00033

Parent, A. (1986). *Comparative neurobiology of the basal ganglia*. J. Wiley.

Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 254–258. https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90105-J

Parent, A., Bouchard, C., & Smith, Y. (1984). The striatopallidal and striatonigral projections: Two distinct fiber systems in primate. *Brain Research*, *303*(2), 385–390. https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)91224-1

Parent, A., & Carpenter, M. B. (1996). *Carpenter's human neuroanatomy* (9th ed). Williams & Wilkins.

Parent, A., Cossette, M., & Lévesque, M. (2000). Anatomical Considerations in Basal Ganglia Surgery. In A. M. Lozano (Ed.), *Progress in Neurological Surgery* (Vol. 15, pp. 21–30). KARGER. https://doi.org/10.1159/000062044

Parent, A., & Hazrati, L. N. (1995a). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Research. Brain Research Reviews*, *20*(1), 128–154. https://doi.org/10.1016/0165-0173(94)00008-d

Parent, A., & Hazrati, L.-N. (1995b). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research Reviews*, *20*(1), 91–127. https://doi.org/10.1016/0165-0173(94)00007-C

Parent, A., & Hazrati, L.-N. (1995c). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidium in basal ganglia circuitry. *Brain Research Reviews*, *20*(1), 128–154. https://doi.org/10.1016/0165-0173(94)00008-D

Parent, A., & Perkins, E. (2018). The Hypothalamus. In *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications* (pp. 442-456.e1). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39632-5.00030-X

Parent, A., & Poirier, L. J. (1969). The medial forebrain bundle (MFB) and ascending monoaminergic pathways in the cat. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, *47*(9), 781–785. https://doi.org/10.1139/y69-131

Parent, A., & Smith, Y. (1987). Organization of efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as revealed by retrograde labeling methods. *Brain Research*, *436*(2), 296–310. https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91674-X

Parent, M., & Parent, A. (2004). The pallidofugal motor fiber system in primates. *Parkinsonism & Related Disorders*, *10*(4), 203–211. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.02.007

Parent, M., & Parent, A. (2005). Single-axon tracing and three-dimensional reconstruction of centre médian-parafascicular thalamic neurons in primates: Efferent Projections of Primate CM/Pf Complex. *Journal of Comparative Neurology*, *481*(1), 127–144. https://doi.org/10.1002/cne.20348

Parent, M., Wallman, M.-J., & Descarries, L. (2010). Distribution and ultrastructural features of the serotonin innervation in rat and squirrel monkey subthalamic nucleus. *European Journal of Neuroscience*, *31*(7), 1233–1242. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07143.x

Parent, M., Wallman, M.-J., Gagnon, D., & Parent, A. (2011). Serotonin innervation of basal ganglia in monkeys and humans. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *41*(4), 256–265. https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2011.04.005

Paxinos, G. (Ed.). (2015). *The rat nervous system* (Fourth edition). Elsevier/AP, Academic Press is an

imprint of Elsevier.

Peel, T. L. (1954). *The neuroanatomical basis for clinical neurology. New York: McGraw-Hill Book Company*.

Perani, D., Colombo, C., Bressi, S., Bonfanti, A., Grassi, F., Scarone, S., Bellodi, L., Smeraldi, E., & Fazio, F. (1995). [18F]FDG PET Study in Obsessive–Compulsive Disorder: A Clinical/Metabolic Correlation Study after Treatment. *British Journal of Psychiatry*, *166*(2), 244–250. https://doi.org/10.1192/bjp.166.2.244

Percheron, G., & Filion, M. (1991). Parallel processing in the basal ganglia: Up to a point. *Trends in Neurosciences*, *14*(2), 55–56. https://doi.org/10.1016/0166-2236(91)90020-U

Percheron, G., François, C., Talbi, B., Meder, J. F., Fenelon, G., & Yelnik, J. (1993). The Primate Motor Thalamus Analysed with Reference to Subcortical Afferent Territories. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *60*(1–3), 32–41. https://doi.org/10.1159/000100588

Perez, S., Sendera, T. J., Kordower, J. H., & Mufson, E. J. (2004). Estrogen receptor alpha containing neurons in the monkey forebrain: Lack of association with calcium binding proteins and choline acetyltransferase. *Brain Research*, *1019*(1–2), 55–63. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.05.101

Pessiglione, M., Guehl, D., Agid, Y., Hirsch, E. C., Féger, J., & Tremblay, L. (2003). Impairment of context-adapted movement selection in a primate model of presymptomatic Parkinson's disease. *Brain*, *126*(6), 1392–1408. https://doi.org/10.1093/brain/awg139

Petersen, M. V., Lund, T. E., Sunde, N., Frandsen, J., Rosendal, F., Juul, N., & Østergaard, K. (2017). 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*, *126*(5), 1657–1668. https://doi.org/10.3171/2016.4.JNS1624

Phillips, J. G., Bradshaw, J. L., Iansek, R., & Chiu, E. (1993). Motor functions of the basal ganglia. *Psychological Research*, *55*(2), 175–181. https://doi.org/10.1007/BF00419650

Phillips, P. E. M., Stuber, G. D., Heien, M. L. A. V., Wightman, R. M., & Carelli, R. M. (2003). Subsecond dopamine release promotes cocaine seeking. *Nature*, *422*(6932), 614–618. https://doi.org/10.1038/nature01476

Piallat, B., Polosan, M., Fraix, V., Goetz, L., David, O., Fenoy, A., Torres, N., Quesada, J.-L., Seigneuret, E., Pollak, P., Krack, P., Bougerol, T., Benabid, A. L., & Chabardès, S. (2011). Subthalamic neuronal firing in obsessive-compulsive disorder and Parkinson disease. *Annals of Neurology*, *69*(5), 793–802. https://doi.org/10.1002/ana.22222

Pietrini, P., Guazzelli, M., Basso, G., Jaffe, K., & Grafman, J. (2000). Neural Correlates of Imaginal Aggressive Behavior Assessed by Positron Emission Tomography in Healthy Subjects. *American Journal of Psychiatry*, *157*(11), 1772–1781. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.11.1772

Pizzagalli, D. A., Holmes, A. J., Dillon, D. G., Goetz, E. L., Birk, J. L., Bogdan, R., Dougherty, D. D., Iosifescu, D. V., Rauch, S. L., & Fava, M. (2009). Reduced Caudate and Nucleus Accumbens Response to Rewards in Unmedicated Individuals With Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *166*(6), 702–710. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08081201

Plantinga, B. R., Roebroeck, A., Kemper, V. G., Uludağ, K., Melse, M., Mai, J., Kuijf, M. L., Herrler, A., Jahanshahi, A., ter Haar Romeny, B. M., & Temel, Y. (2016). Ultra-High Field MRI Post Mortem Structural Connectivity of the Human Subthalamic Nucleus, Substantia Nigra, and Globus Pallidus. *Frontiers in Neuroanatomy*, *10*. https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00066

Pollak, P. (2007). *Deep brain stimulation for movement disorders. In: Jankovic, J. (Ed.), Parkinson's disease and movements disorders. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 653–691.*

Pollak, P., Benabid, A. L., Gross, C., Gao, D. M., Laurent, A., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Gentil, M., & Perret, J. (1993). [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Revue Neurologique*, *149*(3), 175–176.

Pollak, P., Benabid, A. L., Limousin, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Le Bas, J. F., & Perret, J. (1996). Subthalamic nucleus stimulation alleviates akinesia and rigidity in parkinsonian patients. *Advances in Neurology*, *69*, 591–594.

Pollo, C., Vingerhoets, F., Pralong, E., Ghika, J., Maeder, P., Meuli, R., Thiran, J.-P., & Villemure, J.-G. (2007). Localization of electrodes in the subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging. *Journal of Neurosurgery*, *106*(1), 36–44. https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.1.36

Prediger, R. D., Bortolanza, M., de Castro Issy, A. C., dos Santos, B. L., Del Bel, E., & Raisman-Vozari, R. (2014). Dopaminergic Neurons in Parkinson's Disease. In R. M. Kostrzewa (Ed.), *Handbook of Neurotoxicity* (pp. 753–788). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5836-4_7

Puelles, L., Martinez-de-la-Torre, M., Bardet, S., & Rubenstein, J. L. R. (2012). Hypothalamus. In *The Mouse Nervous System* (pp. 221–312). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-369497-3.10008-1

Pujol, S., Cabeen, R., Sébille, S. B., Yelnik, J., François, C., Fernandez Vidal, S., Karachi, C., Zhao, Y., Cosgrove, G. R., Jannin, P., Kikinis, R., & Bardinet, E. (2017). In vivo Exploration of the Connectivity between the Subthalamic Nucleus and the Globus Pallidus in the Human Brain Using Multi-Fiber Tractography. *Frontiers in Neuroanatomy*, *10*. https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00119

Purves, D. (Ed.). (2018). *Neuroscience* (Sixth edition). Oxford University Press.

Putkonen, P. T. S. (1966). Attack elicited by forebrain and hypothalamic stimulation in the chicken. *Experientia*, *22*(6), 405–407. https://doi.org/10.1007/BF01901167

Puusepp. (1937). *Alcune considerazioni sugli interventi chirurgici nelle malattie mentali. G Acad Med Torino 100: 3-16.*

Qu, D., Ludwig, D. S., Gammeltoft, S., Piper, M., Pelleymounter, M. A., Cullen, M. J., Mathes, W. F., Przypek, J., Kanarek, R., & Maratos-Flier, E. (1996). A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature*, *380*(6571), 243–247. https://doi.org/10.1038/380243a0

Qu, S., Le, W., Zhang, X., Xie, W., Zhang, A., & Ondo, W. G. (2007). Locomotion Is Increased in A11-Lesioned Mice With Iron Deprivation: A Possible Animal Model for Restless Legs Syndrome. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *66*(5), 383–388. https://doi.org/10.1097/nen.0b013e3180517b5f

Quevedo, K., Ng, R., Scott, H., Kodavaganti, S., Smyda, G., Diwadkar, V., & Phillips, M. (2017). Ventral Striatum Functional Connectivity during Rewards and Losses and Symptomatology in Depressed Patients. *Biological Psychology*, *123*, 62–73. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.11.004

Rafols, J. A., & Fox, C. A. (1976). The neurons in the primate subthalamic nucleus: A Golgi and electron microscopic study. *The Journal of Comparative Neurology*, *168*(1), 75–111. https://doi.org/10.1002/cne.901680105

Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(2), 676–682. https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676

Rasmussen, S. A., & Eisen, J. L. (1992). The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, *15*(4), 743–758.

Rauch, S., & Baxter, L. (1998). *Neuroimaging of OCD and related disorders. In: Jenike M Baer L Minichiello W Obsessive-Compulsive Disorders Practical Management. Mosby, Boston (289–317.pp)*.

Rauch, S. L. (1994). Regional Cerebral Blood Flow Measured During Symptom Provocation in Obsessive-Compulsive Disorder Using Oxygen 15—Labeled Carbon Dioxide and Positron Emission Tomography. *Archives of General Psychiatry*, *51*(1), 62. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950010062008

Rauch, S. L., Dougherty, D. D., Malone, D., Rezai, A., Friehs, G., Fischman, A. J., Alpert, N. M., Haber, S. N., Stypulkowski, P. H., Rise, M. T., Rasmussen, S. A., & Greenberg, B. D. (2006). A functional neuroimaging investigation of deep brain stimulation in patients with obsessive–compulsive disorder. *Journal of Neurosurgery*, *104*(4), 558–565. https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.4.558

Rauch, S., Shin, L. M., Dougherty, D. D., Alpert, N. M., Fishman, A. J., & Jenike, M. A. (2002). Predictors of Fluvoxamine Response in Contamination-related Obsessive Compulsive Disorder A PET Symptom Provocation Study. *Neuropsychopharmacology*, *27*(5), 782–791. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00351-2

Raudam, E., & Kaasik, A.-E. (1981). Ludvig Puusepp 1875–1942. *Surgical Neurology*, *16*(2), 85–87. https://doi.org/10.1016/0090-3019(81)90100-2

Rea, P. (2015). *Essential clinical anatomy of the nervous system*. Elsevier/AP, Academic Press is an imprint of Elsevier.

Redlich, R., Dohm, K., Grotegerd, D., Opel, N., Zwitserlood, P., Heindel, W., Arolt, V., Kugel, H., & Dannlowski, U. (2015). Reward Processing in Unipolar and Bipolar Depression: A Functional MRI Study. *Neuropsychopharmacology*, *40*(11), 2623–2631. https://doi.org/10.1038/npp.2015.110

Remore, L. G., Tolossa, M., Wei, W., Karnib, M., Tsolaki, E., Rifi, Z., & Bari, A. A. (2023). Deep Brain Stimulation of the Medial Forebrain Bundle for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review Focused on the Long-Term Antidepressive Effect. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, S1094715923001447. https://doi.org/10.1016/j.neurom.2023.03.011

Ricardo, J. A. (1983). Hypothalamic Pathways Involved in Metabolic Regulatory Functions, as Identified by Track-Tracing Methods. In *Advances in Metabolic Disorders* (Vol. 10, pp. 1–30). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-027310-2.50007-4

Riley, H. (1943). *An atlas of the basal ganglia, brain stem and spinal cord. Baltimore, MD: Williams & Wilkins*.

Rinvik, E., Grofova, I., Hammond, C., Féger, J., & Deniau, J. C. (1979). *A study of the afferent connections to the subthalamic nucleus in the monkey and the cat using the HRP technique. Advances in Neurology. 24. 53-70.*

Riters, L. V., & Alger, S. J. (2004). Neuroanatomical evidence for indirect connections between the medial preoptic nucleus and the song control system: Possible neural substrates for sexually motivated song. *Cell and Tissue Research*, *316*(1), 35–44. https://doi.org/10.1007/s00441-003-0838-6

Rizzi, M., Trezza, A., Messina, G., De Benedictis, A., Franzini, A., & Marras, C. E. (2017). Exploring the brain through posterior hypothalamus surgery for aggressive behavior. *Neurosurgical Focus*, *43*(3), E14. https://doi.org/10.3171/2017.6.FOCUS17231

Roberts, W. W., Steinberg, M. L., & Means, L. W. (1967). Hypothalamic mechanisms for sexual, aggressive, and other motivational behaviors in the opossum, Didelphis virginiana. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *64*(1), 1–15. https://doi.org/10.1037/h0024805

Robinson, D. (1995). Reduced Caudate Nucleus Volume in Obsessive-compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *52*(5), 393. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950170067009

Robinson, O. J., Cools, R., Carlisi, C. O., Sahakian, B. J., & Drevets, W. C. (2012). Ventral Striatum Response During Reward and Punishment Reversal Learning in Unmedicated Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *169*(2), 152–159. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11010137

Rodriguez-Oroz, M. C., Moro, E., & Krack, P. (2012). Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease: Long-Term Surgical Therapy Outcomes in PD. *Movement Disorders*, *27*(14), 1718–1728. https://doi.org/10.1002/mds.25214

Rohles, F. H., & Wilson, L. M. (1974). Hunger as a Catalyst in Aggression. *Behaviour*, *48*(1–4), 123–129. https://doi.org/10.1163/156853974X00291

Romanov, R. A., Zeisel, A., Bakker, J., Girach, F., Hellysaz, A., Tomer, R., Alpár, A., Mulder, J., Clotman, F., Keimpema, E., Hsueh, B., Crow, A. K., Martens, H., Schwindling, C., Calvigioni, D., Bains, J. S., Máté, Z., Szabó, G., Yanagawa, Y., … Harkany, T. (2017). Molecular interrogation of hypothalamic organization reveals distinct dopamine neuronal subtypes. *Nature Neuroscience*, *20*(2), 176–188. https://doi.org/10.1038/nn.4462

Rosin, D. L., Weston, M. C., Sevigny, C. P., Stornetta, R. L., & Guyenet, P. G. (2003). Hypothalamic orexin (hypocretin) neurons express vesicular glutamate transporters VGLUT1 or VGLUT2. *The Journal of Comparative Neurology*, *465*(4), 593–603. https://doi.org/10.1002/cne.10860

Rouiller, E. M., Liang, F., Babalian, A., Moret, V., & Wiesendanger, M. (1994). Cerebellothalamocortical and pallidothalamocortical projections to the primary and supplementary motor cortical areas: A multiple tracing study in macaque monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, *345*(2), 185–213. https://doi.org/10.1002/cne.903450204

Roy, A., Adinoff, B., & Linnoila, M. (1988). Acting out hostility in normal volunteers: Negative correlation with levels of 5HIAA in cerebrospinal fluid. *Psychiatry Research*, *24*(2), 187–194. https://doi.org/10.1016/0165-1781(88)90061-3

Ruhé, H. G., Mason, N. S., & Schene, A. H. (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: A meta-analysis of monoamine depletion studies. *Molecular Psychiatry*, *12*(4), 331–359. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001949

Ruscio, A. M., Brown, T. A., Chiu, W. T., Sareen, J., Stein, M. B., & Kessler, R. C. (2008). Social fears and social phobia in the USA: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychological Medicine*, *38*(1), 15–28. https://doi.org/10.1017/S0033291707001699

Ruscio, A. M., Stein, D. J., Chiu, W. T., & Kessler, R. C. (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular Psychiatry*, *15*(1), 53–63. https://doi.org/10.1038/mp.2008.94

Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry*, *163*(11), 1905–1917. https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905

Rutledge, J., Hilal, S., Silver, A., Defendini, R., & Fahn, S. (1987). Study of movement disorders and brain iron by MR. *American Journal of Roentgenology*, *149*(2), 365–379. https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.365

Sadikot, A. F., Parent, A., & François, C. (1992). Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: A PHA-L study of subcortical projections: CM-Pf efferents to primate basal ganglia. *Journal of Comparative Neurology*, *315*(2), 137–159. https://doi.org/10.1002/cne.903150203

Saint-Cyr, J. A., Ungerleider, L. G., & Desimone, R. (1990). Organization of visual cortical inputs to the striatum and subsequent outputs to the pallido-nigral complex in the monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, *298*(2), 129–156. https://doi.org/10.1002/cne.902980202

Sakurai, T. (2007). The neural circuit of orexin (hypocretin): Maintaining sleep and wakefulness. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(3), 171–181. https://doi.org/10.1038/nrn2092

Sakurai, T. (2014). The role of orexin in motivated behaviours. *Nature Reviews Neuroscience*, *15*(11), 719–731. https://doi.org/10.1038/nrn3837

Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., Williams, S. C., Richardson, J. A., Kozlowski, G. P., Wilson, S., Arch, J. R. S., Buckingham, R. E., Haynes, A. C., Carr, S. A., Annan, R. S., McNulty, D. E., Liu, W.-S., Terrett, J. A., Elshourbagy, N. A., … Yanagisawa, M. (1998). Orexins and Orexin Receptors: A Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors that Regulate Feeding Behavior. *Cell*, *92*(4), 573–585. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80949-6

Samuels, I. (1959). Reticular mechanisms and behavior. *Psychological Bulletin*, *56*(1), 1–25. https://doi.org/10.1037/h0044488

Sanchez-Gonzalez, M. A. (2005). The Primate Thalamus Is a Key Target for Brain Dopamine. *Journal of Neuroscience*, *25*(26), 6076–6083. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0968-05.2005

Sano, K. (1962). SEDATIVE NEUROSURGERY With Special Reference to Postero-medial Hypothalamotomy. *Neurologia Medico-Chirurgica*, *4*(0), 112–142. https://doi.org/10.2176/nmc.4.112

Sano, K. (1966). Sedative Stereoencephalotomy: Fornicotomy, Upper Mesencephalic Reticulotomy and Postero-Medial Hypothalamotomy. In *Progress in Brain Research* (Vol. 21, pp. 350–372). Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)64237-5

Sano, K., & Mayanagi, Y. (1988). Posteromedial Hypothalamotomy in the Treatment of Violent, Aggressive Behaviour. In J. Brihaye, L. Calliauw, F. Loew, & R. Bergh (Eds.), *Personality and Neurosurgery* (pp. 145–151). Springer Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9005-0_28

Sano, K., Mayanagi, Y., Sekino, H., Ogashiwa, M., & Ishijima, B. (1970). Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. *Journal of Neurosurgery*, *33*(6), 689–707. https://doi.org/10.3171/jns.1970.33.6.0689

Sano, K., Tsuda, M. C., Musatov, S., Sakamoto, T., & Ogawa, S. (2013). Differential effects of site-specific knockdown of estrogen receptor α in the medial amygdala, medial pre-optic area, and ventromedial nucleus of the hypothalamus on sexual and aggressive behavior of male mice. *European Journal of Neuroscience*, *37*(8), 1308–1319. https://doi.org/10.1111/ejn.12131

Sano, K., Yoshioka, M., Ogashiwa, M., Ishijima, B., & Ohye, C. (1966). Postero-Medial Hypothalamotomy in the Treatment of Aggressive Behaviors. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *27*(1–3), 164–167. https://doi.org/10.1159/000103949

Saper, C. B. (1990). *Hypothalamus. In: Paxinos G (Ed.) The Human Nervous System, pp. 389–413, Academic Press, Inc., San Diego*.

Sargent, P. A., Kjaer, K. H., Bench, C. J., Rabiner, E. A., Messa, C., Meyer, J., Gunn, R. N., Grasby, P. M., & Cowen, P. J. (2000). Brain Serotonin1A Receptor Binding Measured by Positron Emission Tomography With [11C]WAY-100635: Effects of Depression and Antidepressant Treatment. *Archives of General Psychiatry*, *57*(2), 174. https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.2.174

Sato, F., Lavallée, P., Lévesque, M., & Parent, A. (2000a). Single-axon tracing study of neurons of the external segment of the globus pallidus in primate. *The Journal of Comparative Neurology*, *417*(1), 17–31.

Sato, F., Parent, M., Levesque, M., & Parent, A. (2000b). Axonal branching pattern of neurons of the subthalamic nucleus in primates. *The Journal of Comparative Neurology*, *424*(1), 142–152. https://doi.org/10.1002/1096-9861(20000814)424:1<142::aid-cne10>3.0.co;2-8

Saxena, S., Bota, R. G., & Brody, A. L. (2001). Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, *6*(2), 82–101. https://doi.org/10.1053/scnp.2001.21833

Saxena, S., Brody, A. L., Maidment, K. M., Dunkin, J. J., Colgan, M., Alborzian, S., Phelps, M. E., & Baxter, L. R. (1999). Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *21*(6), 683–693. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00082-2

Saxena, S., Brody, A. L., Schwartz, J. M., & Baxter, L. R. (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, *35*, 26–37.

Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, *23*(3), 563–586. https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70181-7

Scarnati, E., Gasbarri, A., Campana, E., & Pacitti, C. (1987). The organization of nucleus tegmenti pedunculopontinus neurons projecting to basal ganglia and thalamus: A retrograde fluorescent double labeling study in the rat. *Neuroscience Letters*, *79*(1–2), 11–16. https://doi.org/10.1016/0304-3940(87)90664-1

Scarone, S., Colombo, C., Livian, S., Abbruzzese, M., Ronchi, P., Locatelli, M., Scotti, G., & Smeraldi, E. (1992). Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: Detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *45*(2), 115–121. https://doi.org/10.1016/0925-4927(92)90005-O

Schaefer, S. M., Jackson, D. C., Davidson, R. J., Aguirre, G. K., Kimberg, D. Y., & Thompson-Schill, S. L. (2002). Modulation of Amygdalar Activity by the Conscious Regulation of Negative Emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(6), 913–921. https://doi.org/10.1162/089892902760191135

Schäfer, M. K.-H., Varoqui, H., Defamie, N., Weihe, E., & Erickson, J. D. (2002). Molecular Cloning and Functional Identification of Mouse Vesicular Glutamate Transporter 3 and Its Expression in Subsets of Novel Excitatory Neurons. *Journal of Biological Chemistry*, *277*(52), 50734–50748. https://doi.org/10.1074/jbc.M206738200

Schaltenbrand, G., Wahren, W., & Hassler, R. (2005). *Atlas for stereotaxy of the human brain: With an accompanying guide* (2., revised and enlarged ed., 2. reprint). Thieme.

Schlaepfer, T. E., Ågren, H., Monteleone, P., Gasto, C., Pitchot, W., Rouillon, F., Nutt, D. J., & Kasper, S. (2012). The hidden third: Improving outcome in treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*, *26*(5), 587–602. https://doi.org/10.1177/0269881111431748

Schlaepfer, T. E., Bewernick, B. H., Kayser, S., Hurlemann, R., & Coenen, V. A. (2014). Deep Brain Stimulation of the Human Reward System for Major Depression—Rationale, Outcomes and Outlook. *Neuropsychopharmacology*, *39*(6), 1303–1314. https://doi.org/10.1038/npp.2014.28

Schlaepfer, T. E., Bewernick, B. H., Kayser, S., Mädler, B., & Coenen, V. A. (2013). Rapid Effects of

Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Major Depression. *Biological Psychiatry*, *73*(12), 1204–1212. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.034

Schoene-Bake, J.-C., Parpaley, Y., Weber, B., Panksepp, J., Hurwitz, T. A., & Coenen, V. A. (2010). Tractographic Analysis of Historical Lesion Surgery for Depression. *Neuropsychopharmacology*, *35*(13), 2553–2563. https://doi.org/10.1038/npp.2010.132

Schultz, W. (1998). Predictive Reward Signal of Dopamine Neurons. *Journal of Neurophysiology*, *80*(1), 1–27. https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.1.1

Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Science*, *275*(5306), 1593–1599. https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593

Schvarcz, J. R., Driollet, R., Rios, E., & Betti, O. (1972). Stereotactic hypothalamotomy for behaviour disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *35*(3), 356–359. https://doi.org/10.1136/jnnp.35.3.356

Schwartz, J. M. (1998). Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioural therapy response in obsessive-compulsive disorder. An evolving perspective on brain and behaviour. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, *35*, 38–44.

Schwartz, J. M., Stoessel, P. W., Baxter, L. R., Martin, K. M., & Phelps, K. E. (1996). Systematic Changes in Cerebral Glucose Metabolic Rate After Successful Behavior Modification Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *53*(2), 109. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830020023004

Scoville, W. B. (1951). Research project of undercutting of the medial-cingulate gyrus Brodmann's area 24 and 32. *Transactions of the American Neurological Association*, *56*, 226–227.

Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., & Greicius, M. D. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *The Journal of Neuroscience*, *27*(9), 2349–2356. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007

Selemon, L., & Goldman-Rakic, P. (1985). Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *The Journal of Neuroscience*, *5*(3), 776–794. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.05-03-00776.1985

Semba, K., & Fibiger, H. C. (1992). Afferent connections of the laterodorsal and the pedunculopontine tegmental nuclei in the rat: A retro- and antero-grade transport and immunohistochemical study. *The Journal of Comparative Neurology*, *323*(3), 387–410. https://doi.org/10.1002/cne.903230307

Senova, S., Clair, A.-H., Palfi, S., Yelnik, J., Domenech, P., & Mallet, L. (2019). Deep Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: Towards an Individualized Approach. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 905. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00905

Sensi, M., Eleopra, R., Cavallo, M. A., Sette, E., Milani, P., Quatrale, R., Capone, J. G., Tugnoli, V., Tola, M. R., Granieri, E., & Data, P. G. (2004). Explosive-aggressive behavior related to bilateral subthalamic stimulation. *Parkinsonism & Related Disorders*, *10*(4), 247–251. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.01.007

Shah, T., Dunning, J. L., & Contet, C. (2022). At the heart of the interoception network: Influence of the parasubthalamic nucleus on autonomic functions and motivated behaviors. *Neuropharmacology*, *204*, 108906. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108906

Shan, L., Dauvilliers, Y., & Siegel, J. M. (2015). Interactions of the histamine and hypocretin systems in CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*, *11*(7), 401–413. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.99

Sharma, S., Kim, L. H., Mayr, K. A., Elliott, D. A., & Whelan, P. J. (2018). Parallel descending dopaminergic connectivity of A13 cells to the brainstem locomotor centers. *Scientific Reports*, *8*(1), 7972. https://doi.org/10.1038/s41598-018-25908-5

Shin, S. Y., Yang, J. H., Lee, H., Erdélyi, F., Szabó, G., Lee, S. Y., & Ryu, P. D. (2007). Identification of the adrenoceptor subtypes expressed on GABAergic neurons in the anterior hypothalamic area and rostral zona incerta of GAD65-eGFP transgenic mice. *Neuroscience Letters*, *422*(3), 153–157. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.05.060

Shink, E., Bevan, M. D., Bolam, J. P., & 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*(2), 335–357. https://doi.org/10.1016/0306-4522(96)00022-X

Siegel, A., & Pott, C. (1988). Neural substrates of aggression and flight in the cat. *Progress in Neurobiology*, *31*(4), 261–283. https://doi.org/10.1016/0301-0082(88)90015-9

Sierens, D. K. (2010). Subthalamic Nucleus. In *Encyclopedia of Movement Disorders* (pp. 193–197). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374105-9.00289-6

Skagerberg, G., & Björklund, A. (1985). Topographic principles in the spinal projections of serotonergic and non-serotonergic brainstem neurons in the rat. *Neuroscience*, *15*(2), 445–480. https://doi.org/10.1016/0306-4522(85)90225-8

Skagerberg, G., & Lindvall, O. (1985). Organization of diencephalic dopamine neurones projecting to the spinal cord in the rat. *Brain Research*, *342*(2), 340–351. https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)91134-5

Skapinakis, P., Caldwell, D. M., Hollingworth, W., Bryden, P., Fineberg, N. A., Salkovskis, P., Welton, N. J., Baxter, H., Kessler, D., Churchill, R., & Lewis, G. (2016). Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, *3*(8), 730–739. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30069-4

Sluyter, F., Takahashi, A., & Maxson, S. C. (2014). Pathological aggression. In S. Pietropaolo, F. Sluyter, & W. E. Crusio (Eds.), *Behavioral Genetics of the Mouse* (pp. 86–96). Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/CBO9781107360556.010

Smith, A. D., & Bolam, J. P. (1990). The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends in Neurosciences*, *13*(7), 259–265. https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90106-K

Smith, Y., Bevan, M. D., Shink, E., & Bolam, J. P. (1998). Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience*, *86*(2), 353–387. https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00004-9

Smith, Y., Hazrati, L.-N., & Parent, A. (1990). Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. *The Journal of Comparative Neurology*, *294*(2), 306–323. https://doi.org/10.1002/cne.902940213

Smith, Y., & Kieval, J. Z. (2000). Anatomy of the dopamine system in the basal ganglia. *Trends in Neurosciences*, *23*, S28–S33. https://doi.org/10.1016/S1471-1931(00)00023-9

Smith, Y., & Parent, A. (1986). Differential connections of caudate nucleus and putamen in the squirrel monkey (Saimiri sciureus). *Neuroscience*, *18*(2), 347–371. https://doi.org/10.1016/0306-4522(86)90159-4

Smith, Y., & Parent, A. (1988). Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain Research*, *453*(1–2), 353–356. https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90177-1

Soden, M. E., Miller, S. M., Burgeno, L. M., Phillips, P. E. M., Hnasko, T. S., & Zweifel, L. S. (2016). Genetic Isolation of Hypothalamic Neurons that Regulate Context-Specific Male Social Behavior. *Cell Reports*, *16*(2), 304–313. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.067

Soloff, P. H., Meltzer, C. C., Becker, C., Greer, P. J., Kelly, T. M., & Constantine, D. (2003). Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *123*(3), 153–163. https://doi.org/10.1016/S0925-4927(03)00064-7

Soloff, P. H., Meltzer, C. C., Greer, P. J., Constantine, D., & Kelly, T. M. (2000). A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, *47*(6), 540–547. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00202-4

Soya, S., & Sakurai, T. (2020). Orexin as a modulator of fear-related behavior: Hypothalamic control of noradrenaline circuit. *Brain Research*, *1731*, 146037. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.11.032

Spiegel, E. A., & Wycis, H. T. (1952a). *Stereoencephalotomy: Thalamotomy and related procedures. I. Methods and stereotaxic atlas of the human brain*.

Spiegel, E. A., & Wycis, H. T. (1952b). *Stereoencephalotomy: Thalamotomy and related procedures.. II. Clinical and physiological applications., New York*.

Spiegel, E. A., Wycis, H. T., Marks, M., & Lee, A. J. (1947). Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science*, *106*(2754), 349–350. https://doi.org/10.1126/science.106.2754.349

Šramka, M., & Nádvorník, P. (1975). Surgical Complication of Posterior Hypothalamotomy. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *37*(1–3), 193–194.

https://doi.org/10.1159/000102739

Stagkourakis, S., Spigolon, G., Williams, P., Protzmann, J., Fisone, G., & Broberger, C. (2018). A neural network for intermale aggression to establish social hierarchy. *Nature Neuroscience*, *21*(6), 834–842. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0153-x

Stanton, G. B., Goldberg, M. E., & Bruce, C. J. (1988). Frontal eye field efferents in the macaque monkey: II. Topography of terminal fields in midbrain and pons. *The Journal of Comparative Neurology*, *271*(4), 493–506. https://doi.org/10.1002/cne.902710403

Starr, P. A., Christine, C. W., Theodosopoulos, P. V., Lindsey, N., Byrd, D., Mosley, A., & Marks, W. J. (2002). Implantation of deep brain stimulators into subthalmic nucleus: Technical approach and magnetic imaging—verified electrode locations. *Journal of Neurosurgery*, *97*(2), 370–387. https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.2.0370

Steiner, H., & Tseng, K.-Y. (Eds.). (2017). *Handbook of basal ganglia structure and function* (Second edition). Elsevier/Academic Press.

Stone, J. L. (2001). Dr. Gottlieb Burckhardt the Pioneer of Psychosurgery. *Journal of the History of the Neurosciences*, *10*(1), 79–92. https://doi.org/10.1076/jhin.10.1.79.5634

Strotzer, Q. D., Anthofer, J. M., Faltermeier, R., Brawanski, A. T., Torka, E., Waldthaler, J. A., Kohl, Z., Fellner, C., Beer, A. L., & Schlaier, J. R. (2019). Deep brain stimulation: Connectivity profile for bradykinesia alleviation. *Annals of Neurology*, *85*(6), 852–864. https://doi.org/10.1002/ana.25475

Suetens, K., Nuttin, B., Gabriëls, L., & Van Laere, K. (2014). Differences in Metabolic Network Modulation Between Capsulotomy and Deep-Brain Stimulation for Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Journal of Nuclear Medicine*, *55*(6), 951–959. https://doi.org/10.2967/jnumed.113.126409

Sukhodolsky, D. G., Ibrahim, K., Kalvin, C. B., Jordan, R. P., Eilbott, J., & Hampson, M. (2022). Increased amygdala and decreased frontolimbic resting-state functional connectivity in children with aggressive behavior. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *17*(7), 634–644. https://doi.org/10.1093/scan/nsab128

Suzuki, M., Beuckmann, C. T., Shikata, K., Ogura, H., & Sawai, T. (2005). Orexin-A (hypocretin-1) is possibly involved in generation of anxiety-like behavior. *Brain Research*, *1044*(1), 116–121. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.03.002

Swaab, D. F. (2003). *The human hypothalamus: Basic and clinical aspects, Part I* (1st ed). Elsevier.

Swanson, L. W., Sanchez-Watts, G., & Watts, A. G. (2005). Comparison of melanin-concentrating hormone and hypocretin/orexin mRNA expression patterns in a new parceling scheme of the lateral hypothalamic zone. *Neuroscience Letters*, *387*(2), 80–84. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.06.066

Swedo, S. E. (1992). Cerebral Glucose Metabolism in Childhood-Onset Obsessive-Compulsive Disorder: Revisualization During Pharmacotherapy. *Archives of General Psychiatry*, *49*(9), 690. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820090018003

Szabo, J. (1980). Organization of the ascending striatal afferents in monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, *189*(2), 307–321. https://doi.org/10.1002/cne.901890207

Szeszko, P. R., Robinson, D., Alvir, J. Ma. J., Bilder, R. M., Lencz, T., Ashtari, M., Wu, H., & Bogerts, B. (1999). Orbital Frontal and Amygdala Volume Reductions in Obsessive-compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *56*(10), 913. https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.10.913

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: Cingulate motor areas inputs to basal ganglia. *European Journal of Neuroscience*, *14*(10), 1633–1650. https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01789.x

Takahashi, A., Nagayasu, K., Nishitani, N., Kaneko, S., & Koide, T. (2014). Control of Intermale Aggression by Medial Prefrontal Cortex Activation in the Mouse. *PLoS ONE*, *9*(4), e94657. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094657

Takamori, S., Malherbe, P., Broger, C., & Jahn, R. (2002). Molecular cloning and functional characterization of human vesicular glutamate transporter 3. *EMBO Reports*, *3*(8), 798–803. https://doi.org/10.1093/embo-reports/kvf159

Takamura, M., Okamoto, Y., Okada, G., Toki, S., Yamamoto, T., Ichikawa, N., Mori, A., Minagawa,

H., Takaishi, Y., Fujii, Y., Kaichi, Y., Akiyama, Y., Awai, K., & Yamawaki, S. (2017). Patients with major depressive disorder exhibit reduced reward size coding in the striatum. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *79*, 317–323. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.006

Talairach, J. (1949). *Lobotomie préfrontale limitée par électrocoagulation des fibres thalamo-frontales à leur émergence du bras antérieur de la capsule interne. Rev Neurol. 83((I)):59*.

Talairach, J., David, M., Tournoux, P., Corredor, H., & Kvasina, T. (1957). *Atlas d anatomie stéréotaxique: Repérage radiologique indirect des noyaux gris centraux des régions mésencéphalo-sous-optique et hypothalamique de l'homme. Masson Paris.*

Tanaka, C., Ishikawa, M., & Shimada, S. (1982). Histochemical mapping of catecholaminergic neurons and their ascending fiber pathways in the rhesus monkey brain. *Brain Research Bulletin*, *9*(1–6), 255–270. https://doi.org/10.1016/0361-9230(82)90139-3

Tanner, C. M. (2013). A Second Honeymoon for Parkinson's Disease? *New England Journal of Medicine*, *368*(7), 675–676. https://doi.org/10.1056/NEJMe1214913

Temiz, G., Santin, M. D. N., Olivier, C., Collomb-Clerc, A., Fernandez-Vidal, S., Hainque, E., Bardinet, E., Lau, B., François, C., Karachi, C., & Welter, M.-L. (2022). Freezing of gait depends on cortico-subthalamic network recruitment following STN-DBS in PD patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, *104*, 49–57. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.10.002

Temiz, G., Sébille, S. B., Francois, C., Bardinet, E., & Karachi, C. (2020). The anatomo-functional organization of the hyperdirect cortical pathway to the subthalamic area using in vivo structural connectivity imaging in humans. *Brain Structure and Function*, *225*(2), 551–565. https://doi.org/10.1007/s00429-019-02012-6

Ter Horst, G. J. (2010). Estrogen in the Limbic System. In *Vitamins & Hormones* (Vol. 82, pp. 319–338). Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0083-6729(10)82017-5

Thiele, S., Furlanetti, L., Pfeiffer, L.-M., Coenen, V. A., & Döbrössy, M. D. (2018). The effects of bilateral, continuous, and chronic Deep Brain Stimulation of the medial forebrain bundle in a rodent model of depression. *Experimental Neurology*, *303*, 153–161. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.02.002

Thiele, S., Sörensen, A., Weis, J., Braun, F., Meyer, P. T., Coenen, V. A., & Döbrössy, M. D. (2020). Deep Brain Stimulation of the Medial Forebrain Bundle in a Rodent Model of Depression: Exploring Dopaminergic Mechanisms with Raclopride and Micro-PET. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *98*(1), 8–20. https://doi.org/10.1159/000504860

Tillet, Y. (1994). *Catecholamine neuronal systems in the diencephalon of mammals. In: Phylogeny and Development of Catecholamine Systems in the CNS of Vertebrates (Smeets WJAJ, Reiner A, eds), pp 207–246. Cambridge UK: Cambridge University Press*.

Tinbergen, N. (1989). *The study of instinct*. Clarendon Press ; Oxford University Press.

Todd, W. D., Fenselau, H., Wang, J. L., Zhang, R., Machado, N. L., Venner, A., Broadhurst, R. Y., Kaur, S., Lynagh, T., Olson, D. P., Lowell, B. B., Fuller, P. M., & Saper, C. B. (2018). A hypothalamic circuit for the circadian control of aggression. *Nature Neuroscience*, *21*(5), 717–724. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0126-0

Tohyama, M., Takatsuji, K., & Kantha, S. S. (Eds.). (1998). *Atlas of neuroactive substances and their receptors in the rat*. Oxford University Press.

Torres, C. V., Blasco, G., Navas García, M., Ezquiaga, E., Pastor, J., Vega-Zelaya, L., Pulido Rivas, P., Pérez Rodrigo, S., & Manzanares, R. (2020). Deep brain stimulation for aggressiveness: Long-term follow-up and tractography study of the stimulated brain areas. *Journal of Neurosurgery*, 1–10. https://doi.org/10.3171/2019.11.JNS192608

Torres, C. V., Sola, R. G., Pastor, J., Pedrosa, M., Navas, M., García-Navarrete, E., Ezquiaga, E., & García-Camba, E. (2013). Long-term results of posteromedial hypothalamic deep brain stimulation for patients with resistant aggressiveness. *Journal of Neurosurgery*, *119*(2), 277–287. https://doi.org/10.3171/2013.4.JNS121639

Trivedi, M. H. (1996). Functional neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *57 Suppl 8*, 26–35; discussion 36.

Tsai, H.-C., Zhang, F., Adamantidis, A., Stuber, G. D., Bonci, A., De Lecea, L., & Deisseroth, K. (2009). Phasic Firing in Dopaminergic Neurons Is Sufficient for Behavioral Conditioning.

Science, *324*(5930), 1080–1084. https://doi.org/10.1126/science.1168878

Tschida, K., Michael, V., Takatoh, J., Han, B.-X., Zhao, S., Sakurai, K., Mooney, R., & Wang, F. (2019). A Specialized Neural Circuit Gates Social Vocalizations in the Mouse. *Neuron*, *103*(3), 459-472.e4. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.025

Ugedo, L., & De Deurwaerdère, P. (2021). Serotonergic control of the glutamatergic neurons of the subthalamic nucleus. In *Progress in Brain Research* (Vol. 261, pp. 423–462). Elsevier. https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.11.003

Ulla, M., Thobois, S., Llorca, P.-M., Derost, P., Lemaire, J.-J., Chereau-Boudet, I., de Chazeron, I., Schmitt, A., Ballanger, B., Broussolle, E., & Durif, F. (2011). Contact dependent reproducible hypomania induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease: Clinical, anatomical and functional imaging study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *82*(6), 607–614. https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.199323

Umemura, A., Jaggi, J. L., Hurtig, H. I., Siderowf, A. D., Colcher, A., Stern, M. B., & Baltuch, G. H. (2003). Deep brain stimulation for movement disorders: Morbidity and mortality in 109 patients. *Journal of Neurosurgery*, *98*(4), 779–784. https://doi.org/10.3171/jns.2003.98.4.0779

Unger, E. K., Burke, K. J., Yang, C. F., Bender, K. J., Fuller, P. M., & Shah, N. M. (2015). Medial Amygdalar Aromatase Neurons Regulate Aggression in Both Sexes. *Cell Reports*, *10*(4), 453–462. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.12.040

Ungerstedt, U. (1971). Stereotaxic Mapping of the Monoamine Pathways in the Rat Brain. *Acta Physiologica Scandinavica*, *82*(S367), 1–48. https://doi.org/10.1111/j.1365-201X.1971.tb10998.x

van den Heuvel, O. A., van der Werf, Y. D., Verhoef, K. M. W., de Wit, S., Berendse, H. W., Wolters, E. Ch., Veltman, D. J., & Groenewegen, H. J. (2010). Frontal–striatal abnormalities underlying behaviours in the compulsive–impulsive spectrum. *Journal of the Neurological Sciences*, *289*(1–2), 55–59. https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.043

Van Den Pol, A. N., Herbst, R. S., & Powell, J. F. (1984). Tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons of the hypothalamus: A light and electron microscopic study. *Neuroscience*, *13*(4), 1117–1156. https://doi.org/10.1016/0306-4522(84)90292-6

Van Erp, A. M. M., & Miczek, K. A. (2000). Aggressive Behavior, Increased Accumbal Dopamine, and Decreased Cortical Serotonin in Rats. *The Journal of Neuroscience*, *20*(24), 9320–9325. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-24-09320.2000

van Westen, M., Rietveld, E., Figee, M., & Denys, D. (2015). Clinical Outcome and Mechanisms of Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, *2*(2), 41–48. https://doi.org/10.1007/s40473-015-0036-3

van Wijk, B. C. M., Alkemade, A., & Forstmann, B. U. (2020). Functional segregation and integration within the human subthalamic nucleus from a micro- and meso-level perspective. *Cortex*, *131*, 103–113. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.07.004

Vandewalle, V., van der Linden, C., Groenewegen, H., & Caemaert, J. (1999). Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *The Lancet*, *353*(9154), 724. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)05964-9

Vann, S. D., Saunders, R. C., & Aggleton, J. P. (2007). Distinct, parallel pathways link the medial mammillary bodies to the anterior thalamus in macaque monkeys: Mammillothalamic connections in the monkey. *European Journal of Neuroscience*, *26*(6), 1575–1586. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05773.x

Veazey, R. B., Amaral, D. G., & Cowan, W. M. (1982a). The morphology and connections of the posterior hypothalamus in the cynomolgus monkey (Macaca fascicularis). I. Cytoarchitectonic organization. *The Journal of Comparative Neurology*, *207*(2), 114–134. https://doi.org/10.1002/cne.902070203

Veazey, R. B., Amaral, D. G., & Cowan, W. M. (1982b). The morphology and connections of the posterior hypothalamus in the cynomolgus monkey (Macaca fascicularis). II. Efferent connections. *The Journal of Comparative Neurology*, *207*(2), 135–156. https://doi.org/10.1002/cne.902070204

Veening, J. G., Swanson, L. W., Cowan, W. M., Nieuwenhuys, R., & Geeraedts, L. M. G. (1982). The medial forebrain bundle of the rat. II. An autoradiographic study of the topography of the major descending and ascending components. *The Journal of Comparative Neurology*, *206*(1), 82–

108. https://doi.org/10.1002/cne.902060107

Veiga, C. P., Miczek, K. A., Lucion, A. B., & Almeida, R. M. M. D. (2007). Effect of 5-HT1B receptor agonists injected into the prefrontal cortex on maternal aggression in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *40*(6), 825–830. https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000113

Vicq d'Azyr, F. (1786). *Traité d'anatomie et de physiologie—Avec des planches colorées représentant au naturel les divers organes de l'Homme et des Animaux. F.A. Didot, Paris*.

Vigneault, É., Poirel, O., Riad, M., Prud'homme, J., Dumas, S., Turecki, G., Fasano, C., Mechawar, N., & El Mestikawy, S. (2015). Distribution of vesicular glutamate transporters in the human brain. *Frontiers in Neuroanatomy*, *9*. https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00023

Virkkunen, M. (1987). Cerebrospinal Fluid Monoamine Metabolite Levels in Male Arsonists. *Archives of General Psychiatry*, *44*(3), 241. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800150053007

Virkkunen, M. (1989). Relationship of Psychobiological Variables to Recidivism in Violent Offenders and Impulsive Fire Setters: A Follow-up Study. *Archives of General Psychiatry*, *46*(7), 600. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810070026003

Virkkunen, M. (1994). CSF Biochemistries, Glucose Metabolism, and Diurnal Activity Rhythms in Alcoholic, Violent Offenders, Fire Setters, and Healthy Volunteers. *Archives of General Psychiatry*, *51*(1), 20. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950010020003

Vogt, C. (1909). *La myéloarchitecture du thalamus du cercopithe`que. J Psychol Neur (Lpz) 12:285–324*.

Von Monakow, C. (1895). *Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Haubenregion, den Sehhügel und die Regio subthalamica, nebst Beiträgen zur Kenntniss früh erworbener Gross- und Kleinhirn-defecte. Arch Psychiatr Nerve- nkr 27:1–128*.

Wallén-Mackenzie, Å., Dumas, S., Papathanou, M., Martis Thiele, M. M., Vlcek, B., König, N., & Björklund, Å. K. (2020). Spatio-molecular domains identified in the mouse subthalamic nucleus and neighboring glutamatergic and GABAergic brain structures. *Communications Biology*, *3*(1), 338. https://doi.org/10.1038/s42003-020-1028-8

Wallman, M.-J., Gagnon, D., & Parent, M. (2011). Serotonin innervation of human basal ganglia: Serotonin inputs to basal ganglia. *European Journal of Neuroscience*, *33*(8), 1519–1532. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07621.x

Wang, L., Chen, I. Z., & Lin, D. (2015). Collateral Pathways from the Ventromedial Hypothalamus Mediate Defensive Behaviors. *Neuron*, *85*(6), 1344–1358. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.025

Wasman, M., & Flynn, J. P. (1962). Directed Attack Elicited from Hypothalamus. *Archives of Neurology*, *6*(3), 220–227. https://doi.org/10.1001/archneur.1962.00450210048005

Weaver, F. M., Follett, K. A., Stern, M., Kwan, H., Harris, C. L., Marks Jr, W. J., Rothlind, J., Sagher, O., Reda, D. J., Moy, C. S., Pahwa, R., Burchiel, K., Hogarth, P., Lai, E. C., Duda, J. E., Holloway, K., Samii, A., Horn, S., Bronstein, J. M., … Huang, G. D. (2009). Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson DiseaseA Randomized Controlled Trial. *JAMA*, *301*(1), 63. https://doi.org/10.1001/jama.2008.929

Weltens, I., Bak, M., Verhagen, S., Vandenberk, E., Domen, P., van Amelsvoort, T., & Drukker, M. (2021). Aggression on the psychiatric ward: Prevalence and risk factors. A systematic review of the literature. *PLOS ONE*, *16*(10), e0258346. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258346

Welter, M.-L., Houeto, J. L., Tezenas du Montcel, S., Mesnage, V., Bonnet, A. M., Pillon, B., Arnulf, I., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P., & Agid, Y. (2002). Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*, *125*(3), 575–583. https://doi.org/10.1093/brain/awf050

Welter, M.-L., Schupbach, M., Czernecki, V., Karachi, C., Fernandez-Vidal, S., Golmard, J.-L., 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, A.-M., … Agid, Y. (2014). Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology*, *82*(15), 1352–1361. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000315

Whalen, P. J. (1998). Fear, Vigilance, and Ambiguity: Initial Neuroimaging Studies of the Human Amygdala. *Current Directions in Psychological Science*, *7*(6), 177–188. https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep10836912

Wheatley, M. D. (1944). The Hypothalamus and affective behavior in cats: A study of the effects of experimental lesions, with anatomical correlations. *Archives of Neurology & Psychiatry*, *52*(4), 296. https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1944.02290340043004

Whiteside, S. P., Port, J. D., & Abramowitz, J. S. (2004). A meta–analysis of functional neuroimaging in obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *132*(1), 69–79. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2004.07.001

Wichers, M., Geschwind, N., Van Os, J., & Peeters, F. (2010). Scars in depression: Is a conceptual shift necessary to solve the puzzle? *Psychological Medicine*, *40*(3), 359–365. https://doi.org/10.1017/S0033291709990420

Widge, A. S., Licon, E., Zorowitz, S., Corse, A., Arulpragasam, A. R., Camprodon, J. A., Cusin, C., Eskandar, E. N., Deckersbach, T., & Dougherty, D. D. (2016). Predictors of Hypomania During Ventral Capsule/Ventral Striatum Deep Brain Stimulation. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *28*(1), 38–44. https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.15040089

Wild, J. M. (2017). The ventromedial hypothalamic nucleus in the zebra finch (*Taeniopygia guttata*): Afferent and efferent projections in relation to the control of reproductive behavior. *Journal of Comparative Neurology*, *525*(12), 2657–2676. https://doi.org/10.1002/cne.24225

Wilson, M. A., & Molliver, M. E. (1991a). The organization of serotonergic projections to cerebral cortex in primates: Regional distribution of axon terminals. *Neuroscience*, *44*(3), 537–553. https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90076-Z

Wilson, M. A., & Molliver, M. E. (1991b). The organization of serotonergic projections to cerebral cortex in primates: Retrograde transport studies. *Neuroscience*, *44*(3), 555–570. https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90077-2

Wingfield, J. C., Hegner, R. E., Dufty, A. M., & Ball, G. F. (1990). The 'Challenge Hypothesis': Theoretical Implications for Patterns of Testosterone Secretion, Mating Systems, and Breeding Strategies. *The American Naturalist*, *136*(6), 829–846. https://doi.org/10.1086/285134

Winter, C., Lemke, C., Sohr, R., Meissner, W., Harnack, D., Juckel, G., Morgenstern, R., & Kupsch, A. (2008). High frequency stimulation of the subthalamic nucleus modulates neurotransmission in limbic brain regions of the rat. *Experimental Brain Research*, *185*(3), 497–507. https://doi.org/10.1007/s00221-007-1171-1

Winter, C., Mundt, A., Jalali, R., Joel, D., Harnack, D., Morgenstern, R., Juckel, G., & Kupsch, A. (2008). High frequency stimulation and temporary inactivation of the subthalamic nucleus reduce quinpirole-induced compulsive checking behavior in rats. *Experimental Neurology*, *210*(1), 217–228. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.10.020

Wise, R. A. (1998). Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, *51*(1–2), 13–22. https://doi.org/10.1016/S0376-8716(98)00063-5

Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*(6), 483–494. https://doi.org/10.1038/nrn1406

World Health Organization (Ed.). (2002). *World report on violence and health. Geneva, World Health Organization*. Krug EG et al.

Wright, J. S., & Panksepp, J. (2012). An Evolutionary Framework to Understand Foraging, Wanting, and Desire: The Neuropsychology of the SEEKING System. *Neuropsychoanalysis*, *14*(1), 5–39. https://doi.org/10.1080/15294145.2012.10773683

Wu, H., Mata, J., Furman, D. J., Whitmer, A. J., Gotlib, I. H., & Thompson, R. J. (2017). Anticipatory and consummatory pleasure and displeasure in major depressive disorder: An experience sampling study. *Journal of Abnormal Psychology*, *126*(2), 149–159. https://doi.org/10.1037/abn0000244

Xiang, Z., Thompson, A. D., Jones, C. K., Lindsley, C. W., & Conn, P. J. (2012). Roles of the M1 Muscarinic Acetylcholine Receptor Subtype in the Regulation of Basal Ganglia Function and Implications for the Treatment of Parkinson's Disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *340*(3), 595–603. https://doi.org/10.1124/jpet.111.187856

Xiao, C., Miwa, J. M., Henderson, B. J., Wang, Y., Deshpande, P., McKinney, S. L., & Lester, H. A. (2015). Nicotinic Receptor Subtype-Selective Circuit Patterns in the Subthalamic Nucleus. *Journal of Neuroscience*, *35*(9), 3734–3746. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3528-14.2015

Yamaguchi, T., & Lin, D. (2018). Functions of medial hypothalamic and mesolimbic dopamine

circuitries in aggression. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *24*, 104–112. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.06.011

Yamanaka, A., Beuckmann, C. T., Willie, J. T., Hara, J., Tsujino, N., Mieda, M., Tominaga, M., Yagami, K., Sugiyama, F., Goto, K., Yanagisawa, M., & Sakurai, T. (2003). Hypothalamic Orexin Neurons Regulate Arousal According to Energy Balance in Mice. *Neuron*, *38*(5), 701–713. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00331-3

Yamanaka, A., Kunii, K., Nambu, T., Tsujino, N., Sakai, A., Matsuzaki, I., Miwa, Y., Katsutoshi Goto, & Sakurai, T. (2000). Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathway. *Brain Research*, *859*(2), 404–409. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02043-6

Yang, C. F., Chiang, M. C., Gray, D. C., Prabhakaran, M., Alvarado, M., Juntti, S. A., Unger, E. K., Wells, J. A., & Shah, N. M. (2013). Sexually Dimorphic Neurons in the Ventromedial Hypothalamus Govern Mating in Both Sexes and Aggression in Males. *Cell*, *153*(4), 896–909. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.017

Yang, T., Yang, C. F., Chizari, M. D., Maheswaranathan, N., Burke, K. J., Borius, M., Inoue, S., Chiang, M. C., Bender, K. J., Ganguli, S., & Shah, N. M. (2017). Social Control of Hypothalamus-Mediated Male Aggression. *Neuron*, *95*(4), 955-970.e4. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.046

Yelnik, J. (2002). Functional anatomy of the basal ganglia. *Movement Disorders*, *17*(S3), S15–S21. https://doi.org/10.1002/mds.10138

Yelnik, J., Bardinet, E., Dormont, D., Malandain, G., Ourselin, S., Tandé, D., Karachi, C., Ayache, N., Cornu, P., & Agid, Y. (2007). A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *NeuroImage*, *34*(2), 618–638. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.026

Yelnik, J., & Percheron, G. (1979). Subthalamic neurons in primates: A quantitative and comparative analysis. *Neuroscience*, *4*(11), 1717–1743. https://doi.org/10.1016/0306-4522(79)90030-7

Yeomans, J. S. (1989). Two substrates for medial forebrain bundle self-stimulation: Myelinated axons and dopamine axons. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *13*(2–3), 91–98. https://doi.org/10.1016/S0149-7634(89)80016-8

Young, C. B., Chen, T., Nusslock, R., Keller, J., Schatzberg, A. F., & Menon, V. (2016). Anhedonia and general distress show dissociable ventromedial prefrontal cortex connectivity in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, *6*(5), e810–e810. https://doi.org/10.1038/tp.2016.80

Zha, X., Wang, L., Jiao, Z.-L., Yang, R.-R., Xu, C., & Xu, X.-H. (2020). VMHvl-Projecting Vglut1+ Neurons in the Posterior Amygdala Gate Territorial Aggression. *Cell Reports*, *31*(3), 107517. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.03.081

Zuo, C., Ma, Y., Sun, B., Peng, S., Zhang, H., Eidelberg, D., & Guan, Y. (2013). Metabolic Imaging of Bilateral Anterior Capsulotomy in Refractory Obsessive Compulsive Disorder: An FDG PET Study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *33*(6), 880–887. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.23

Zwirner, J., Möbius, D., Bechmann, I., Arendt, T., Hoffmann, K.-T., Jäger, C., Lobsien, D., Möbius, R., Planitzer, U., Winkler, D., Morawski, M., & Hammer, N. (2017). Subthalamic nucleus volumes are highly consistent but decrease age-dependently-a combined magnetic resonance imaging and stereology approach in humans: Combined MRI and Stereology Approach in Humans. *Human Brain Mapping*, *38*(2), 909–922. https://doi.org/10.1002/hbm.23427