

Université de Montréal

Le système visuel sous-cortical du singe hémisphérectomisé

par

Hugo Théoret

Département de psychologie

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiæ Doctor (Ph.D.)
en psychologie
option neuropsychologie-recherche

Janvier 2000

© Hugo Théoret, 2000

Université de Montréal
Faculté des études supérieures



BF

22

U54

2000

v. 017

Faculté de Médecine

Le présent diplôme est accordé à titre honorifique

en

l'année 1954

à Monsieur

Monsieur

Le présent diplôme est accordé à titre honorifique

à Monsieur

Monsieur

Monsieur

Monsieur

Le 15 Mars 1954

Le Recteur de l'Université de Montréal

Le Doyen de la Faculté de Médecine



Cette thèse intitulée:

Le système visuel sous-cortical du singe hémisphérectomisé

présentée par:

Hugo Théoret

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

<u>Jean-Yves Frigon</u> Département de psychologie	Président du jury
<u>Maurice Ptito</u> Département de psychologie	Directeur de recherche
<u>Sylvie Belleville</u> Département de psychologie	Membre du jury
<u>Daniel Guitton</u> Université McGill	Examineur externe
<u>Claude Giasson</u> École d'Optométrie	Représentant du doyen

Thèse acceptée le: 10 Mai 2000

SOMMAIRE

Les études rapportant la présence de comportements d'orientation visuelle suite à la stimulation du champ hémianopsique de sujets hémisphérectomisés ont accentué le débat sur les mécanismes neuronaux de la vision résiduelle. Contrairement au primate déstrié, chez qui la lésion est restreinte au cortex visuel primaire (V1), les aires corticales extrastriées ipsilésionnelles ne peuvent être invoquées comme responsables des fonctions résiduelles chez le sujet hémisphérectomisé. Ainsi, l'étendue et la nature des comportements visuels dans le champ aveugle de sujets hémisphérectomisés doivent dépendre de l'état des voies neuronales sous-corticales échappant aux effets dégénératifs de la lésion.

Des études récentes mettent en doute les capacités visuelles de sujets hémisphérectomisés. En effet, en utilisant des méthodes contrôlant plus adéquatement la diffusion de lumière intra- et extraoculaire, on rapporte l'incapacité de ces patients à générer des saccades réflexives en réponse à la stimulation visuelle du champ hémianopsique. Les résultats comportementaux négatifs mettent en doute l'intégrité anatomique du système visuel sous-cortical de ces sujets. De façon à évaluer le potentiel fonctionnel des structures pouvant être à la base de la vision résiduelle suite à une hémisphérectomie, nous avons investigué l'état anatomique de 5 structures sous-corticales chez le singe vert (*Cercopithecus Aethiops Sabeus*) ayant subi une hémisphérectomie péri-natale.

En premier lieu, nos résultats démontrent que la voie rétino-géniculo-striée dégénère massivement suite à l'ablation corticale. La presque totalité des cellules de projection du corps genouillé latéral (CGL) dégénère suite à la lésion tandis que près de 80% des cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR) de type P β meurent en raison de la perte de leur unique cible synaptique. Malgré cette forte dégénérescence, nous notons la présence d'une population résiduelle d'interneurones et de terminaux rétiniens dans les couches parvo- et magnocellulaires du CGL.

Deuxièmement, nos études ont démontré la remarquable préservation de la voie rétino-tectale. Le colliculus supérieur (CS) ipsilatéral à la lésion, malgré une perte neuronale moyenne de l'ordre de 29,9%, conserve une activité métabolique et une densité cellulaire comparables à celles observées dans le CS controlésionnel. De plus, la distribution de terminaisons rétiniennes dans les couches superficielles du CS est similaire à celle d'un singe normal. Nos résultats démontrent aussi la présence d'une distribution normale de cellules ganglionnaires rétiniennes se projetant au CS, à savoir les CGR de types P α et P γ . Deux structures sous-corticales reliées au CS et pouvant jouer un rôle dans la vision résiduelle sont peu affectées par la lésion. En effet, le noyau pré-géniculé (PGN) subit une faible atrophie en réponse à l'ablation corticale tandis que la surface marquée de terminaux rétiniens diminue de 18.5%. La substantia nigra (SN), structure impliquée dans la récupération de comportements visuels suite à une lésion corticale massive chez le chat, ne semble pas affectée par la lésion, tant au niveau du nombre de cellules qu'au niveau de l'activité métabolique.

Nos résultats suggèrent deux interprétations à la lumière des résultats comportementaux contradictoires: 1) le système visuel sous-cortical rétino-tectal pourrait être à la base des comportements visuels résiduels observés chez le primate hémisphérectomisé 2) malgré un système rétino-tectal conservant des capacités de traitement du signal visuel, l'apport des aires corticales extrastriées est nécessaire à l'expression de comportements visuels résiduels.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	iii
TABLE DES MATIÈRES.....	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	xiii
LISTE DES FIGURES.....	xvi
LISTE DES ABBRÉVIATIONS.....	xxi
REMERCIEMENTS.....	xxiii
CHAPITRE 1	
Introduction générale.....	1
Lésions du cortex visuel.....	6
Hémisphérectomie.....	15
Structures à l'étude et hypothèses.....	21
Stéréologie.....	29

CHAPITRE 2

Article 1: Transneuronal degeneration of retinal ganglion cells in early hemispherectomized monkeys.....	38
Résumé.....	40
Introduction.....	41
Procédures expérimentales.....	42
Résultats.....	44
Discussion.....	47
Références.....	50
Remerciements.....	52
Tableaux et figures.....	53

CHAPITRE 3

Article 2: Retino-geniculate projections following early cerebral hemispherectomy in the vervet monkey.....	59
Résumé.....	61
Introduction.....	62
Procédures expérimentales.....	63
Résultats.....	66
Discussion.....	70

Remerciements.....	76
Références.....	77
Tableaux et figures.....	84

CHAPITRE 4

Article 3: Anatomical sparing in the superior colliculus of

hemispherectomized monkeys.....	93
Résumé.....	95
Introduction.....	96
Procédures expérimentales.....	98
Résultats.....	99
Discussion.....	103
Remerciements.....	108
Références.....	109
Tableaux et figures.....	117

CHAPITRE 5

Article 4: Stereological evaluation of substantia nigra cell number in normal and hemispherectomized monkeys.....	125
Résumé.....	127
Introduction.....	129
Procédures expérimentales.....	129
Résultats.....	131
Discussion.....	133
Remerciements.....	137
Références.....	138
Tableaux et figures.....	143

CHAPITRE 6

Article 5: Retinal projections to the pregeniculate nucleus in the hemispherectomized monkey.....	148
Résumé.....	150
Introduction.....	151
Procédures expérimentales.....	151
Résultats.....	152
Discussion.....	153

Remerciements.....	156
Références.....	157
Tableaux et figures.....	161
CHAPITRE 7	
Discussion générale.....	165
Considérations méthodologiques.....	166
Structures sous-corticales.....	168
Facteurs impliqués dans la dégénérescence.....	181
Implications fonctionnelles.....	185
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	199
RÉFÉRENCES GÉNÉRALES.....	203

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre 3: Retino-geniculate projections following early cerebral hemispherectomy
in the vervet monkey

Tableau 1. Volume du corps genouillé latéral occupé par des projections rétiniennes chez le singe hémisphérectomisé et normal.....	91
Tableau 2. Pourcentage du volume total, laminaire, et magno- et parvocellulaire occupé par des projections rétiniennes chez le singe hémisphérectomisé et normal.....	92

Chapitre 4: Anatomical sparing in the superior colliculus of hemispherectomized
monkeys

Tableau 1. Paramètres stéréologiques, volume, densité neuronale et nombre de cellules dans le colliculus supérieur du singe normal et hémisphérectomisé.....	124
--	-----

Chapitre 5: Stereological evaluation of substantia nigra cell number in normal and
hemispherectomized monkeys

Tableau 1. Données stéréologiques référant à la substantia nigra du singe
normal et hémisphérectomisé.....146

Tableau 2. Volume, densité neuronale et nombre de cellules dans la
substantia nigra du singe normal et hémisphérectomisé.....147

Chapitre 6: Retinal projections to the pregeniculate nucleus in the
hemispherectomized monkey

Tableau 1. Volume du noyau pré-géniculé et des terminaux rétiniens s'y
trouvant chez le singe normal et hémisphérectomisé.....164

LISTE DES FIGURES

Chapitre 1: Introduction générale

Figure 1. Les voies visuelles du singe normal.....	9
Figure 2. Le système visuel du singe déstrié.....	14
Figure 3. Application du compte de profils.....	31
Figure 4. Application du dissecteur optique.....	34

Chapitre 2: Transneuronal degeneration of retinal ganglion cells in early hemispherectomized monkeys

Figure 1. Coupes histologiques de rétines de singes normaux et hémisphérectomisés.....	55
Figure 2. Carte d'isodensité des cellules ganglionnaires pour la rétine entière.....	56
Figure 3. Carte d'isodensité des cellules ganglionnaires pour la fovéa.....	57
Figure 4. Nombre de cellules ganglionnaires dans la rétine d'animaux lésés à différents âges post-nataux.....	58

Chapitre 3: Retino-geniculate projections following early cerebral hemispherectomy
in the vervet monkey

Figure 1. Coupes coronales du cerveau d'un singe hémisphérectomisé.....	86
Figure 2. Corps genouillé latéral du singe hémisphérectomisé coloré au cresyl violet et exemples de cellules s'y trouvant.....	87
Figure 3. Corps genouillé latéral ipsilésionnel d'un singe hémisphérectomisé démontrant la distribution des terminaux rétiniens.....	88
Figure 4. Corps genouillé latéral controlésionnel d'un singe hémisphérectomisé démontrant la distribution des terminaux rétiniens.....	89
Figure 5. Histogramme des ratios gauche/droite du volume des terminaux rétiniens présents dans le corps genouillé latéral du singe hémisphérectomisé.....	90

Chapitre 4: Anatomical sparing in the superior colliculus of hemispherectomized
monkeys

Figure 1. Vue latérale et coupe coronale du cerveau d'un singe hémisphérectomisé.....	119
--	-----

Figure 2. Corps genouillé latéral controlésionnel d'un singe hémisphérectomisé démontrant la distribution des terminaux rétiniens.....	120
Figure 3. Colliculus supérieur du singe normal et hémisphérectomisé démontrant la distribution du marqueur métabolique cytochrome oxidase.....	121
Figure 4. Distribution des terminaux rétiniens dans le colliculus supérieur du singe hémisphérectomisé: fort grossissement.....	122
Figure 5. Distribution des terminaux rétiniens dans le colliculus supérieur du singe hémisphérectomisé: faible grossissement.....	123
Chapitre 5: Stereological evaluation of substantia nigra cell number in normal and hemispherectomized monkeys	
Figure 1: Coupes coronales de la substantia nigra du singe normal et hémisphérectomisé (Nissl).....	144
Figure 2: Histogramme illustrant le nombre de cellules présentes dans la substantia nigra du singe normal et hémisphérectomisé.....	145

Chapitre 6: Retinal projections to the pregeniculate nucleus in the
hemispherectomized monkey

- Figure 1. Coupes coronales du noyau prégeniculé du singe normal (Nissl,
cytochrome oxidase, autoradiographie).....162
- Figure 2. Coupes coronales du noyau prégeniculé ipsi- et controlésionnel
du singe hémisphérectomisé (Nissl, cytochrome oxidase,
autoradiographie).....163

Chapitre 7: Discussion générale

- Figure 1. Effets dégénératifs de l'axotomie.....182

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

CE:	Coefficient d'erreur
CGL:	Corps genouillé latéral
CGR:	Cellules ganglionnaires rétiniennes
CS:	Colliculus supérieur
CSC:	Commissure du colliculus supérieur
CV:	Coefficient de variation
IRMf:	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
N:	Nombre de cellules
N_V :	Densité numérique
PGN:	Noyau prégéniculé
Q	Nombre de neurones comptés
SN:	Substantia nigra
$V_{(dis)}$:	Volume d'un disecteur

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de recherche, le professeur Maurice Ptito. Il serait trop long d'énumérer ici les raisons pour lesquelles je me considère privilégié d'avoir été dirigé par le docteur Ptito. Il a été pour moi un directeur exceptionnel.

Je remercie aussi le docteur Denis Boire, sans qui cette thèse n'aurait pas vu le jour. J'ai eu la chance de collaborer étroitement avec Denis, de qui j'ai appris énormément et avec qui j'ai eu un grand plaisir à travailler.

Je remercie également ma famille: ma mère Johanne, mon père Bernard et mon frère Yves qui me sont très chers et qui m'ont toujours supporté, ainsi que ma copine Geneviève.

Je tiens à témoigner ma reconnaissance à mes nombreux collègues de travail. De ceux-ci, je retiens particulièrement Benoit Bacon (Ben), Julie Forget, Christian Joyal (CC), Sven Joubert, Lotfi Merabet, Daniel Mimeault (Le Mime), Dave Saint-Amour et Éric Tardif (Le Jeune). Un merci particulier à Suzanne Lamothe pour son dévouement hors du commun.

Finalement, je dois remercier le Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en Génie du Canada (CRSNG) et le Fonds pour la Formation de chercheurs et l'Aide à la Recherche (FCAR) pour leur support financier durant mes études doctorales.

CHAPITRE 1

Introduction générale

Hémisphérectomie est un terme désignant l'ablation de la totalité du néocortex d'un hémisphère cérébral (Rose et al., 1992). Cette procédure chirurgicale est utilisée principalement dans le traitement de crises épileptiques diffuses localisées dans un hémisphère (Carson et al., 1996). Majoritairement pratiquée chez l'enfant, l'hémisphérectomie peut considérablement améliorer la qualité de vie des patients chez qui des approches moins invasives ont échoué. Par exemple, un recensement de 52 cas d'enfants ayant subi une hémisphérectomie visant à diminuer le nombre de crises épileptiques démontre que pour 96% de ces derniers la procédure a considérablement réduit le nombre de crises (Carson et al., 1996). De plus, 44% de ceux-ci sont à un niveau scolaire approprié à leur âge ou travaillent de façon indépendante. Cette procédure n'étant généralement utilisée que dans des cas de dysfonction hémisphérique sévère, elle n'affecte habituellement pas négativement le statut cognitif et neurologique du patient (Vargha-Khadem et Polkey, 1992). Qui plus est, l'hémisphérectomie pratiquée en bas âge est fréquemment associée à une *amélioration* des fonctions motrices, linguistiques et intellectuelles comparativement à l'état pré-chirurgical (Vining et al., 1997). Conséquemment, en raison de l'élimination de la plupart des complications associées à cette procédure, et grâce à l'utilisation de nouvelles techniques d'imagerie cérébrale à des fins diagnostiques, l'hémisphérectomie est désormais acceptée et utilisée dans le traitement de l'épilepsie sévère, du syndrome Sturge-Weber, de l'hémimégalencéphalie, de l'hémiplégie infantile et de l'encéphalite de Rasmussen (Vargha-Khadem et Polkey, 1992).

L'étude des conséquences anatomiques de l'hémisphérectomie chez l'animal remonte à la fin du siècle précédent, et ce avant même l'utilisation de cette chirurgie à des fins thérapeutiques (pour revue, Rose et al., 1992). Ces travaux visent à mettre en évidence les mécanismes sous-tendant la récupération fonctionnelle associée à l'hémisphérectomie. Ainsi, un grand nombre d'études ont rapporté les effets de cette procédure sur diverses espèces animales, notamment le rat, le lapin, le chat et le primate.

Plusieurs arguments ont été avancés pour justifier l'utilisation de l'hémisphérectomie comme modèle de la récupération fonctionnelle observée suite à une lésion corticale (voir Rose et al., 1992). Premièrement, cette approche étant utilisée chez l'être humain, les données obtenues revêtent une importance accrue. Il est possible de comparer les résultats provenant de plusieurs espèces animales et de les mettre en relation avec ce qui est observé chez l'homme à partir des points communs aux différentes espèces. Deuxièmement, du fait que toute la surface corticale est lésée, il est facile de pratiquer une lésion équivalente non seulement chez plusieurs animaux mais chez plusieurs espèces. Les résultats découlant de ce paradigme ne peuvent dépendre de différences subtiles dans l'étendue et l'emplacement de la lésion corticale. Ceci permet d'échapper à une objection souvent formulée quant aux conclusions tirées d'études impliquant des lésions corticales plus restreintes. Par exemple, au niveau visuel, des études psychophysiques (Fendrich et al., 1992; Kasten et al., 1998) et métaboliques (Celesia et al., 1991) supportent l'idée

que la vision résiduelle observée chez des patients lésés du cortex visuel peut être expliquée par des parties de ce cortex épargnées par la lésion. Finalement, l'hémisphérectomie a pour avantage de permettre de distinguer la contribution de structures corticales et sous-corticales dans les comportements résiduels et de permettre à chaque sujet d'être son propre contrôle en laissant l'hémisphère controlatéral relativement intact.

En raison de la connaissance détaillée de son anatomie et du rôle de ses différentes composantes dans la vision normale, le système visuel se prête bien aux études portant sur les substrats anatomiques de la récupération fonctionnelle. Ainsi, de nombreuses études ont tenté de caractériser la vision résiduelle suite à une hémisphérectomie. Plusieurs auteurs soutiennent que certaines fonctions visuelles sont préservées suite à la lésion (Volk et Bruell, 1956; Pasik et al., 1960; Troost et al., 1972a,b; Perenin, 1978; Perenin et Jeannerod, 1978; Sharpe et al., 1979; Keating et al., 1980; Ptito et al., 1987, 1991; Hovda et Villablanca, 1990; Braddick et al., 1992; Ptito et al., 1996; Wessinger et al., 1996; Tomaiuolo et al., 1997) tandis que d'autres études semblent démontrer que le cortex extrastrié est nécessaire à la vision résiduelle, comme en font foi les résultats négatifs obtenus chez des patients hémisphérectomisés (Tusa et al., 1986; Perenin, 1991; King et al., 1996a,b; Stoerig et al., 1996; Herbert et al., 1998, 1999; Faubert et al., 1999). Un des éléments de réponse pouvant faire avancer le débat est la connaissance de l'état anatomique du système visuel du primate chez qui une lésion massive des aires corticales visuelles

est expérimentalement induite. Or, malgré la présence d'études détaillant les effets de l'hémisphérectomie sur le système visuel du rat et du chat (voir Hovda et al., 1992; Shook et Villablanca, 1991; Rose et al., 1992), peu de données sont disponibles chez le primate.

L'objectif de cette thèse est donc l'étude anatomique des structures visuelles sous-corticales du singe vervet (*Cercopithecus aethiops sabeus*) hémisphérectomisé afin d'en évaluer le potentiel fonctionnel tout en fournissant un complément de données à celles acquises chez le chat et l'humain quant aux bases neuronales de la vision résiduelle.

En guise d'introduction aux études composant cette thèse, l'importante littérature documentant les effets comportementaux et anatomiques d'une lésion du cortex visuel primaire (V1; 17/18) sera présentée. Les résultats obtenus chez le chat, le singe et l'humain seront décrits et mettront en évidence les principales théories expliquant les fondements neuronaux de la vision résiduelle. Deuxièmement, les études beaucoup moins nombreuses détaillant les effets d'une hémisphérectomie chez ces trois mêmes espèces seront présentées et démontreront le peu de données anatomiques disponibles chez le primate. Troisièmement, les structures étudiées dans cette thèse seront décrites et leur rôle dans la vision normale sera discuté. Finalement, les nouvelles méthodes quantitatives utilisées dans cet ouvrage seront décrites.

Lésion du cortex visuel

Comportement

De nombreuses études ont démontré une panoplie de comportements visuels résistant à une lésion du cortex visuel primaire et laissant présager une contribution des aires extrastriées dans la vision résiduelle. Chez le chat, bien que la performance soit inférieure à celle observée chez l'animal normal, plusieurs fonctions visuelles sont préservées suite à l'ablation des aires corticales 17/18. Dans leur revue de la littérature, Payne et al. (1996) mentionnent les suivantes : acuité (Berkley et Sprague, 1979; Lehmkuhle et al., 1982; Hughes et Sprague, 1986), discrimination d'orientation de lignes (Berkley et Sprague, 1982; Orban et al., 1988, 1990), certains types de discrimination de forme et de mouvement (Pasternak et Maunsell, 1992; Pasternak et al., 1995), perception de la profondeur (Cornwell et al., 1976, 1980a; Shupert et al., 1993), stéréopsie (Kaye et al., 1981; Ptito et al., 1992), détection de patterns en présence de bruit ou de texture (Hughes et Sprague, 1986; Kruger et al., 1986, 1988; De Weerd et al., 1994), apprentissage de patterns complexes de discrimination (Doty, 1971; Cornwell et al., 1980a,b, 1989), orientation vers des stimuli nouveaux introduits dans la périphérie du champ visuel (Shupert et al., 1993) et nystagmus optokinétique (Shupert et al., 1993).

Plusieurs études ont mis en évidence l'importance des aires visuelles extrastriées dans l'accomplissement de ces tâches. En effet, lorsqu'une lésion des aires 17/18 est accompagnée de la destruction d'une partie du cortex extrastrié, les déficits visuels

qui en résultent sont plus importants que ceux provoqués par une déstriation seule. Les comportements visuels touchés par cette baisse de performance incluent, d'après Payne et al. (1996) : la discrimination de figures partiellement cachées, (Cornwell et al., 1980a,b) la détection de figures superposées sur un fond constitué de bruit lorsque la figure, le fond, ou les deux bougent (Kruger et al., 1988) et la discrimination de patterns simples et complexes (Doty 1961 ; Spear et Braun, 1969 ; Hara et al., 1974 ; Berlucchi et al., 1978 ; Antonini et al., 1985 ; Sprague et al., 1985). La perception de la profondeur, le nystagmus optokinétique et la discrimination visuo-spatiale de patterns sont aussi plus sévèrement affectés par une lésion corticale incluant les aires extrastriées (Shupert et al., 1993).

Nous savons depuis plusieurs dizaines d'années que certains comportements visuels sont aussi préservés suite à une lésion de V1 chez le primate (Klüver, 1936, 1942, 1949). Ces comportements incluent la localisation manuelle (Keating, 1975; Feinberg et al., 1978) et saccadique (Mohler et Wurtz, 1977; Segraves et al., 1987) de stimuli dans le champ aveugle, la détection de cibles (Pasik et Pasik, 1973) et la discrimination entre différentes orientations (Keating, 1975) et luminosités (Schilder et al., 1971). Quelques études démontrent aussi une capacité à discriminer la longueur d'onde chez le singe déstrié (Schilder et al., 1972; Humphrey, 1974; Pasik et Pasik, 1980; Keating, 1979). Plusieurs études décrivent la capacité du singe déstrié à discriminer des formes simples (Pasik et Pasik, 1982; Dineen et Keating, 1981; Humphrey, 1974). Par contre, le nombre d'essais requis pour atteindre le critère est

élevé et la performance du singe chute dramatiquement lorsque certains paramètres du stimulus sont modifiés lors de l'accomplissement de la tâche. À l'instar du chat, des études ont démontré des atteintes comportementales plus importantes suite à une lésion englobant la totalité ou une partie du cortex extrastrié en plus de V1. Pasik et Pasik (1971) rapportent que l'ablation d'une partie importante du cortex extrastrié (V2, V3, V4 et V5) en conjonction avec une lésion de V1 provoque chez le primate des difficultés de discrimination plus importantes que celles observées chez le singe présentant une lésion plus restreinte. Des déficits visuels plus importants ont aussi été notés par Keating (1975) chez le singe ayant subi une lésion étendue des aires visuelles corticales.

Des données anatomiques et électrophysiologiques semblent accréditer l'idée d'un rôle important du cortex extrastrié dans la vision résiduelle chez le primate. Plusieurs études ont en effet démontré la présence de plusieurs voies parallèles à la voie géniculostriée se projetant au cortex extrastrié (Figure 1). Les trois voies parallèles principales sont : la voie directe géniculostriée (V2, V4, TEO, TE, V3, V5) (Benevento et Yoshida, 1981; Fries, 1981; Bullier et Kennedy, 1983; Lysakowski et al., 1988), la voie directe rétino-pulvino-extrastriée (Mizuno et al., 1983) et les voies indirectes impliquant les structures mésencéphaliques, notamment les voies rétino-colliculo-pulvino-extrastriées et rétino-colliculo-géniculostriées (Benevento et Standage, 1983; Bruce et al., 1986; Boussaoud et al., 1992). Des études électrophysiologiques ont de plus démontré que plusieurs régions visuelles

extrastrées demeurent fonctionnelles suite à l'ablation ou l'inactivation de V1, notamment V5 et V3a (Girard et Bullier, 1989; Rodman et al., 1989, 1990; Girard et al., 1991, 1992; Gross, 1991).

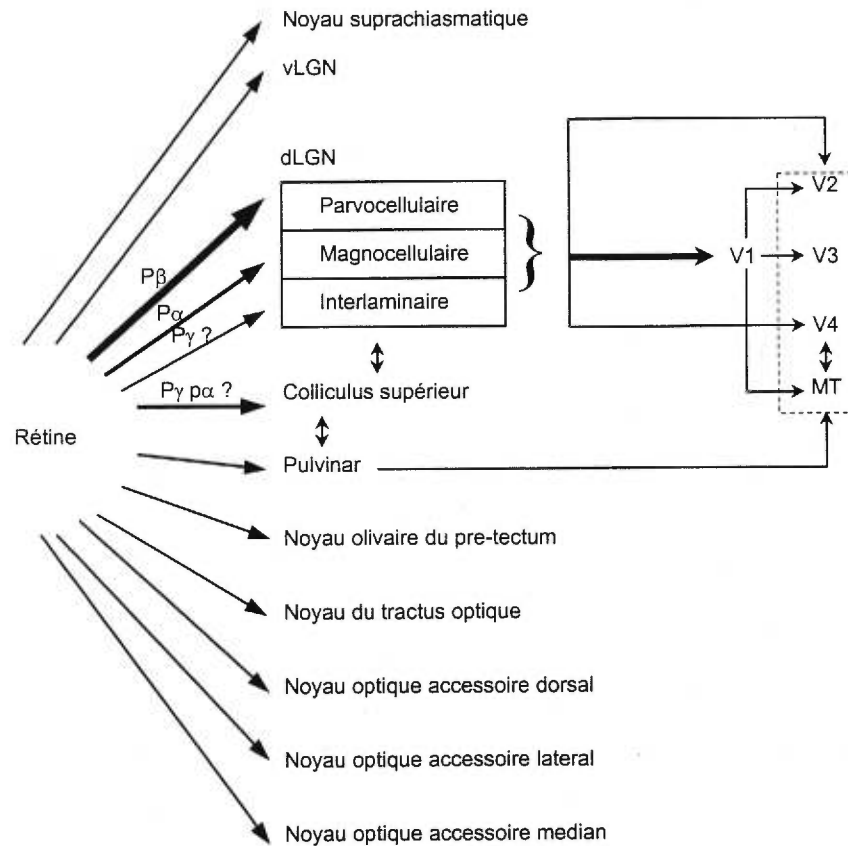


Figure 1. Les voies visuelles de l'œil au cerveau et les projections corticales initiales (d'après Cowey et Stoerig, 1991).

Les études décrivant les capacités visuelles de l'humain chez qui le cortex visuel est absent sont controversées. Dans leur article de revue, Stoerig et Cowey (1997) citent des expériences démontrant « qu'en utilisant des méthodes à choix forcé », certains patients peuvent localiser, par mouvement de la main ou de l'œil, la position

approximative d'un stimulus présenté brièvement à différentes eccentricités dans le champ corticalement aveugle (Weiskrantz et al. 1974; Perenin et Jeannerod, 1975; Blythe et al. 1987). Ces patients peuvent aussi détecter des stimuli stationnaires et en mouvement entrecoupés d'essais « vides » (Stoerig et al. 1985; Stoerig et Poppel 1986; Stoerig 1987; Stoerig et Cowey 1989a,b, 1991; Magnussen et Mathiesen 1989) et peuvent discriminer l'orientation d'un stimulus (Weiskrantz, 1986; Morland et al. 1996), le déplacement d'une cible (Blythe et al. 1986, 1987), la direction du mouvement (Barbur et al. 1980; Perenin 1991) et la longueur d'onde (Stoerig 1987; Stoerig et Cowey 1992; Brent et al. 1994). De plus, certains résultats démontrent que la sensibilité dans le champ aveugle, comparée au champ normal, est réduite de moins de la moitié d'une unité logarithmique (Stoerig et Cowey, 1991). Il semblerait donc qu'avec les paramètres de stimulation appropriés, la performance visuelle de certains sujets dans leur champ aveugle est normale pour certaines conditions expérimentales.

À l'instar du chat et du singe, c'est le cortex extrastrié qui est proposé comme substrat des capacités visuelles résiduelles chez l'humain comme en font foi des études en imagerie fonctionnelle démontrant l'activité des aires extrastriées ipsilatérales suite à la présentation de stimuli dans le champ aveugle de patients lésés de V1 (Barbur et al., 1993; Stoerig et al., 1998; Sahraie et al., 1997).

Anatomie

Une lésion précoce des aires 17 et 18 chez le chat provoque d'importantes modifications des voies visuelles. Ces modifications sont de deux types: dégénérescence neuronale et expansion des voies visuelles. La voie rétino-géniculostriée est particulièrement affectée par une ablation du cortex visuel primaire. Une perte massive des neurones des couches A et A1 du CGL est observée suite à la lésion en raison de leur projection unique aux aires corticales 17 et 18 (Payne et al., 1988; Lomber et al., 1993). Plusieurs neurones des couches C, toutefois, survivent à la lésion en raison de leurs projections au cortex extrastrié. La perte cellulaire du CGL est accompagnée d'une dégénérescence rétrograde transneuronale des cellules ganglionnaires rétiniennes se projetant aux couches A et A1 dégénérées. Ainsi, la majorité des cellules de type β dégénèrent (Pearson et al., 1981; Tong et al., 1982; Kalil, 1984; Payne et al., 1984) tandis que les cellules α et γ survivent à la lésion en raison de leurs projections, entre autres, aux couches C du CGL et au colliculus supérieur (Bowling et Michael, 1984; Leventhal et al., 1985).

En plus de la dégénérescence cellulaire, l'ablation des aires 17/18 provoque chez le chat une importante réorganisation des voies visuelles se projetant au cortex extrastrié: expansion des voies thalamo-corticales (CGL-cortex extrastrié et noyau latéral postérieur-cortex extrastrié), expansion des voies cortico-corticales et expansion des projections descendantes du cortex extrastrié (cortex extrastrié-colliculus supérieur) (Kalil et al., 1991; Lomber et al., 1995; MacNeil et al., 1996;

Sun et al., 1994). Ceci a pour effet d'augmenter la capacité de transmission d'informations parvenant aux neurones du cortex extrastrié, lesquels conservent une forte réponse cellulaire et des propriétés de champs récepteurs similaires à ceux observés chez le chat normal (Guido et al., 1990, 1992; Payne et Cornwell, 1994). Il est aussi important de noter que les couches superficielles du colliculus supérieur conservent une forte activité suite à la lésion corticale (Mendola et Payne, 1993). À la lumière de ces résultats, « il est probable que les opérations neuronales robustes présentes dans le cortex extrastrié, et particulièrement dans le colliculus supérieur, contribuent grandement à la performance d'orientation relativement précise observée chez le chat déstrié en bas âge. Des ajustements similaires pourraient aussi se produire ailleurs dans le cortex et dans certaines structures sous-corticales, et ils seraient probablement associés à l'épargne d'autres comportements visuellement guidés » (Payne et Cornwell, 1994). Malgré les données convergentes identifiant le colliculus supérieur et les structures sous-corticales s'y rattachant comme éléments importants des capacités visuelles résiduelles du chat déstrié, il n'existe pas de données quantitatives quant à la composition cytoarchitectonique de ces structures.

Les conséquences anatomiques d'une lésion du cortex visuel ont aussi été décrites chez le primate et sont similaires à celles observées chez le chat. Ainsi, les fonctions visuelles résiduelles démontrées chez le singe déstrié doivent être modulées par les voies visuelles échappant à la dégénérescence accompagnant la lésion (Stoerig et Cowey, 1997). Cette dernière provoque la perte de près de 80% des cellules

ganglionnaires rétiniennes (CGRs) de type P β tandis que les CGRs P α et P γ sont épargnées (Cowey, 1974 ; Cowey et al., 1989 ; Niida et al., 1990). Les cellules toujours en place suite à la lésion projettent à différents noyaux du diencéphale et du mésencéphale (Figure 2).

On observe une forte réduction des projections rétiniennes au corps genouillé latéral (CGL) (Mihailovic et al., 1971) et au noyau olivaire du prétectum (ON) (Dineen et al., 1982). La dégénérescence rétrograde accompagnant la lésion provoque la mort de près de 99% des neurones de projection du CGL (Mihailovic et al., 1971). Les cellules du CGL échappant à la déstriation seraient maintenues par leurs projections au cortex extrastrié (Yukie et Iwaie, 1981 ; Cowey et Stoerig, 1989).

La déstriation ne semble pas modifier les projections au colliculus supérieur et au pulvinar (Dineen et al., 1982 ; Cowey et al., 1994) tandis que l'on rapporte une augmentation de la densité des projections rétiniennes au noyau prégeniculé (Dineen et al., 1982). La composition cellulaire de ces noyaux, contrairement au CGL, n'est pas décrite. La figure 2, tirée de Stoerig et Cowey (1997), schématise l'état anatomique du système visuel du singe lésé du cortex visuel.

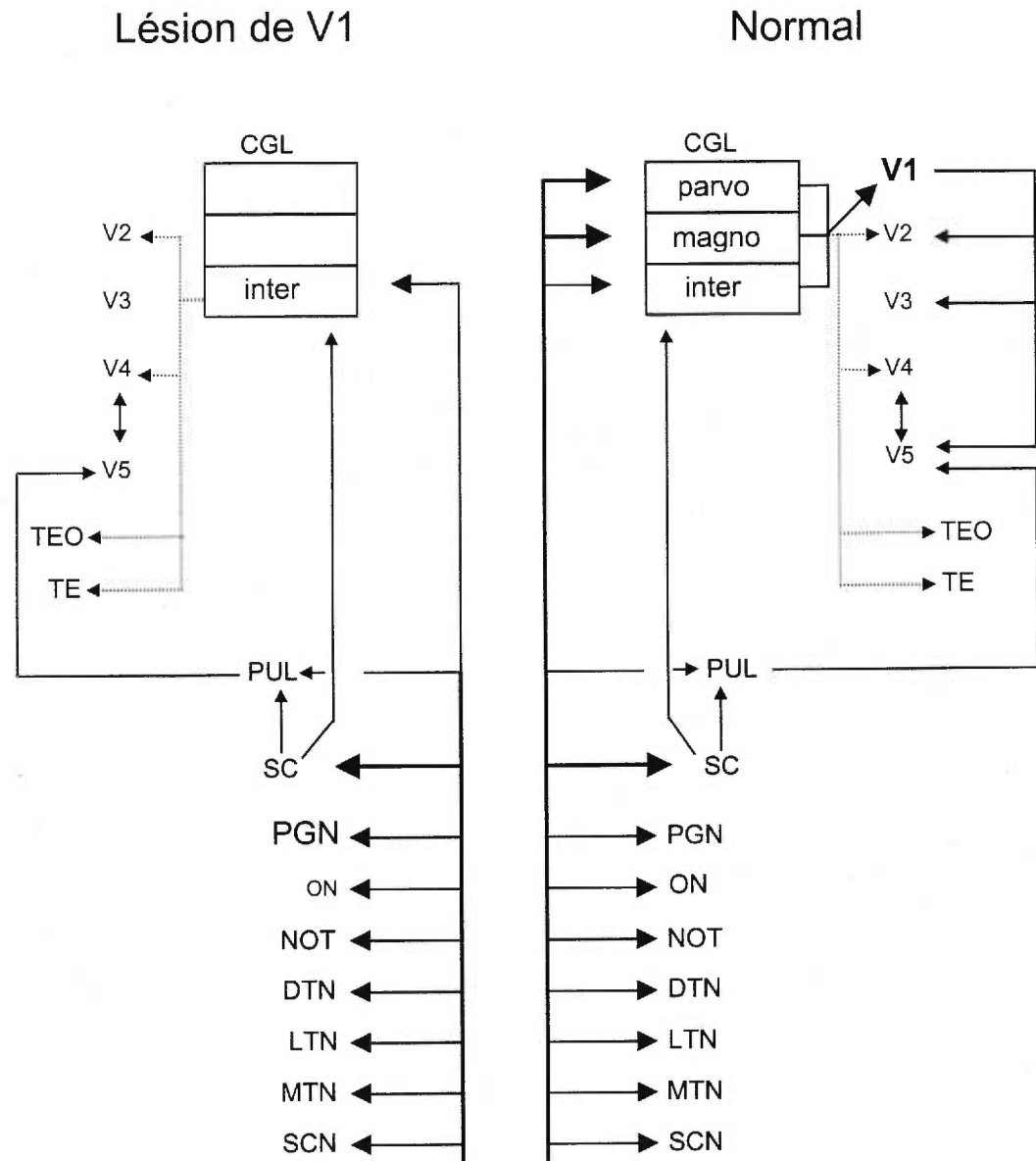


Figure 2. Système visuel du singe déstrié. Les données recueillies chez le singe déstrié mettent en évidence la dégénérescence marquée de la voie rétino-géniculostriée et la préservation de voies secondaires se projetant au cortex extrastrié: les voies colliculo-pulvino-extrastriées et géniculostriées. Les lignes pointillées représentent des projections de faible densité.

En résumé, les études anatomiques et comportementales chez le chat, le singe et l'humain déstriés démontrent que plusieurs comportements visuellement guidés persistent suite à la lésion corticale. La forte dégénérescence de la voie rétino-géniculo-striée et l'épargne relative des voies visuelles dites « secondaires » se projetant au cortex extrastrié actif laissent présager que ce dernier joue un rôle important dans l'épargne fonctionnelle.

Hémisphérectomie

Comportement

Les capacités visuelles de l'animal et de l'humain lésés du cortex visuel primaire ont été attribuées aux voies extra-géniculo-striées. Ces voies incluent la projection rétino-colliculaire atteignant le cortex extrastrié via le pulvinar et le CGLd ainsi que la voie géniculostriée directe (Cowey et Stoerig, 1991). Il a aussi été suggéré que des parties du cortex visuel primaire épargnées par la lésion puissent expliquer les capacités résiduelles (Campion et al., 1983; Celesia et al., 1991; Fendrich et al., 1992). Si les aires visuelles extrastriées sont *nécessaires* aux performances visuelles résiduelles, ou si des vestiges de V1 sous-tendent ces performances, des sujets ayant subi une hémisphérectomie ne devraient présenter aucune réponse lorsque stimulés dans leur champ aveugle. Si toutefois des structures sous-corticales peuvent d'elles-mêmes moduler certaines formes de vision rudimentaire, l'hémisphérectomie devrait épargner les fonctions associées à ces structures.

Plusieurs études semblent indiquer que bien que la performance visuelle soit dramatiquement diminuée suite à une hémisphérectomie, certaines fonctions visuelles survivent à la lésion corticale et la dégénérescence l'accompagnant. Chez le chat, Hovda et Villablanca (1990) ont démontré que tandis qu'une hémisphérectomie pratiquée à l'âge adulte résulte en une hémianopsie controlatérale complète, les animaux lésés néonatalement (moins de deux semaines après la naissance) peuvent répondre à des stimuli présentés jusqu'à 45° dans le champ visuel controlatéral à la lésion. Des résultats similaires ont été recueillis chez le primate par Ptito et collaborateurs (1996) : la réponse de singes hémisphérectomisés à la présentation d'un stimulus visuel peut s'étendre jusqu'à 45° dans le champ aveugle (détection et orientation). Keating (1980) a de plus démontré que des singes chez qui le cortex visuel primaire et le cortex préoccipital (OA, OB, TEO) ont été lésés peuvent localiser des cibles présentées dans le champ aveugle. Pasik et Pasik (1960) ont rapporté que seize mois après une hémisphérectomie chez le singe, le nystagmus optokinétique est pratiquement normal. De plus, les mêmes auteurs ne rapportent aucun déficit dans le mouvement des yeux, et ce peu importe la direction du regard. Tusa et al. (1986) rapportent des résultats similaires démontrant que le nystagmus optokinétique est normal chez le singe hémidécortiqué et que ce dernier peut générer des saccades spontanées.

Chez l'humain, plusieurs études ont mis en évidence la capacité de sujets hémisphérectomisés à détecter et localiser une cible présentée dans le champ visuel

« aveugle » (Troost et al., 1972a,b; Perenin et Jeannerod, 1978; Sharpe et al., 1979; Estañol et al., 1980; Ptito et al., 1991; Braddick et al., 1992). Lorsque la localisation s'effectue via un mouvement oculaire, toutefois, la saccade est plus lente et moins précise. Perenin (1978) et Ptito et al. (1987) rapportent que certains patients hémisphérectomisés conservent même certaines capacités de discrimination de formes. Chez deux patients décrits par Tomaiuolo et al. (1997), le temps de réaction à la présentation de deux stimuli présentés simultanément de part et d'autre du méridien vertical (un dans le champ aveugle et l'autre dans le champ « sain ») est plus rapide que lors de la présentation d'un seul stimulus dans le champ non affecté par la lésion. Il est intéressant de noter que chez l'un de ces patients (D.R.), Bittar et collaborateurs (1999) ont observé une activation de l'hémisphère controlésionnel suite à la stimulation du champ aveugle. Finalement, deux patients hémisphérectomisés semblent posséder une zone étroite de vision résiduelle à moins de 3.5° du méridien vertical et une zone restreinte s'étendant jusqu'à 6° dans le champ aveugle. À l'intérieur de ces zones, les patients peuvent détecter des stimuli et discriminer des formes simples (Wessinger et al., 1996).

Malgré ces nombreux résultats positifs, la présence de vision résiduelle suite à une hémisphérectomie est loin de faire l'unanimité. Plusieurs auteurs ont en effet obtenu des résultats opposés à ceux cités précédemment. Chez le primate, Tusa et al. (1986) rapportent que le singe hémisphérectomisé ne peut générer de saccades réflexes ou visuellement guidées dans le champ affecté par la lésion. Chez l'humain, on rapporte

que des patients hémisphérectomisés ne peuvent produire de saccades précises vers des cibles présentées dans leur champ visuel aveugle (Herter et al., 1999) ni détecter, localiser et discriminer des cibles de fort contraste ou discriminer le mouvement en profondeur dans le champ hémianopsique (King et al., 1996a,b). Il est important de noter qu'un patient lésé du cortex visuel peut cependant accomplir les mêmes tâches (King et al., 1996b). Des résultats similaires ont été obtenus par Perenin (1991) : des patients présentant une lésion restreinte du cortex visuel primaire peuvent discriminer deux directions opposées de mouvement tandis que des sujets hémisphérectomisés en sont incapables. Finalement, Herter et al. (1998, 1999) rapportent aussi l'incapacité de patients hémisphérectomisés à détecter, localiser et faire des saccades précises vers une cible dans le champ aveugle. Ces résultats semblent indiquer la *nécessité* du cortex extrastré dans la vision résiduelle suite à une lésion corticale. Des auteurs démontrent que les comportements visuels observés chez les sujets hémisphérectomisés peuvent être expliqués par la diffusion intraoculaire de lumière dans la partie saine de l'oeil et non par la présence de fonctions visuelles échappant à la lésion corticale (Stoerig et al., 1996; King et al., 1996b; Faubert et al., 1999).

Anatomie

Des chercheurs ont émis l'hypothèse que le rôle du colliculus supérieur dans la préservation de l'intégrité du champ visuel suite à une hémisphérectomie est crucial (Perenin, 1978; Perenin et Jeannerod, 1978; Ptito et al., 1987; Ptito et al., 1991; Wessinger et al., 1996). Des données anatomiques recueillies chez le chat semblent

appuyer cette hypothèse. La préservation fonctionnelle observée chez le chat lésé-jeune est en effet accompagnée d'une réduction moins marquée du métabolisme du CS ipsilatéral à la lésion et d'une dégénérescence cellulaire moindre comparativement à l'animal lésé-adulte (Villablanca et Hovda, 1989; Hovda et al., 1992; Hovda et al., 1996). La dépression métabolique moins importante du CS pourrait donc être associée à l'épargne anatomique de cette structure et supporter l'hypothèse voulant qu'un CS moins affecté par une lésion corticale peut plus facilement sous-tendre des comportements visuels résiduels.

Ces résultats ne sont pas sans rappeler les expériences classiques de Sprague (Sprague, 1966). Ce dernier a démontré que l'hémianopsie controlatérale provoquée par l'ablation de toutes les aires visuelles corticales (procédure se rapprochant de l'hémisphérectomie) peut être renversée par une section subséquente de la commissure du colliculus supérieur (CCS) ou par une destruction de la substantia nigra (SN) controlatérale (Wallace et al., 1990). L'hypothèse la plus citée pour expliquer ce phénomène veut que l'interruption de la projection inhibitrice nigro-tectale croisée provoque une désinhibition du CS ipsilatéral à la lésion et ultimement une récupération du comportement d'orientation (Wallace et al., 1990; Ciaramitaro et al., 1997). À l'instar du chat, il est probable que le colliculus supérieur et la substantia nigra soient impliqués dans la modulation des comportements visuels du singe hémisphérectomisé.

Contrairement au CS, la voie rétino-géniculo-striée du chat subit une importante dégénérescence rétrograde suite à une hémisphérectomie. Le corps genouillé latéral (dLGN) subit une perte cellulaire importante. Pour les couches A, A1 et C respectivement, la perte est de l'ordre de 80%, 76% et 63% chez l'animal lésé adulte tandis que chez le chat lésé néonatalement la réduction cellulaire est de 32%, 23% et 43% (Shook et Villablanca, 1991). Pour ce qui est de la rétine, tout comme chez le chat lésé du cortex visuel, une hémisphérectomie en bas âge provoque une perte importante de cellules ganglionnaires (40%) tandis qu'une lésion pratiquée à la fin de la période critique épargne la majorité des CGRs (Théoret et al., 1996). Les effets de l'hémisphérectomie sur la voie rétino-géniculo-striée du chat sont similaires à ceux observés suite à une déstriation (Cowey et Stoerig, 1991; Payne et al., 1997).

Chez le primate, plusieurs études rapportent une dégénérescence complète du CGL, à l'exception des couches magnocellulaires, suite à une hémisphérectomie chez le singe (Walker, 1935,1938; Mettler, 1943; Peacock et Combs, 1965) et l'humain (Powell, 1952). Toutefois, plusieurs facteurs suggèrent qu'une estimation inadéquate de l'étendue de la dégénérescence cellulaire est présentée dans ces études. La présence de cortex strié résiduel pourrait expliquer la présence de cellules dans le CGL tandis que, à l'inverse, des lésions additionnelles au CGL pourraient amplifier la perte cellulaire. De plus, des temps de survie relativement courts pourraient expliquer la présence de cellules atrophiées épargnées.

En résumé, les résultats comportementaux quant à la présence ou l'absence de vision résiduelle dans le champ hémianopsique de sujets hémisphérectomisés sont controversés. Certains auteurs soutiennent que le CS et les autres composantes du système saccadique peuvent sous-tendre des comportements visuellement guidés sans apport cortical tandis que d'autres auteurs suggèrent que les comportements épargnés sont le résultat d'artéfacts méthodologiques. Les études chez le chat ont démontré que certaines parties du système saccadique, notamment le CS, échappent aux processus dégénératifs associés à l'hémisphérectomie. Peu de données anatomiques fiables sont disponibles chez le primate.

Structures à l'étude et hypothèses

Malgré la valeur et l'intérêt attribués au modèle hémisphérectomie dans l'étude de la plasticité cérébrale et des fonctions résiduelles observées suite à une lésion corticale, l'abondance d'études détaillant les capacités visuelles de patients et de singes hémisphérectomisés et la présence de résultats anatomiques intéressants chez le chat, aucune donnée n'est disponible quant à l'état anatomique des structures pouvant moduler la vision résiduelle chez le singe hémisphérectomisé. Nous avons donc tenté dans la série d'études constituant cette thèse de caractériser, via l'utilisation de méthodes anatomiques, le potentiel fonctionnel de cinq structures visuelles sous-corticales.

Voie rétino-géniculo-striée : En premier lieu, nous présentons des données se rapportant aux constituants de la voie visuelle primaire, soit la rétine et la partie dorsale du corps genouillé latéral. Les études chez le chat et le singe lésés du cortex visuel primaire ainsi que la nature des comportements visuels préservés suite à ces lésions laissent présager que cette première voie visuelle (cellules ganglionnaires β – CGL – cortex strié) est sévèrement compromise suite à l'hémisphérectomie.

La presque totalité des neurones du CGL se projetant au cortex strié et près de 85% des cellules ganglionnaires rétiniennes de type β dégèrent suite à une lésion du cortex visuel primaire (Milhailovic et al., 1971 ; Cowey, 1974 ; Weller et al., 1979; Weller et Kaas, 1984, 1989; Cowey et al., 1989 ; Niida et al., 1990). Les neurones du CGL ayant une projection au cortex extrastrié et les CGR de type α et γ échappent à la dégénérescence (Cowey et Stoerig, 1989; Kisvarday et al., 1991). Les déficits visuels observés chez le singe lésé du cortex visuel ont été expliqués par cette dégénérescence sélective accompagnant la lésion corticale.

La nature des comportements visuels survivant à une hémisphérectomie et le pattern de connexion de la rétine et du CGL portent à croire que les effets dégénératifs d'une hémisphérectomie sur ces structures ressembleront à ceux observés suite à une lésion du cortex visuel primaire. En raison de l'absence totale de cibles corticales, les cellules du CGL se projetant à l'hémisphère lésé devraient dégénérer presque totalement suite à la lésion. Conséquemment, les CGR se projetant

exclusivement au CGL (cellules de type β) devraient aussi dégénérer. À l'instar d'une déstriation, nous émettons l'hypothèse que les CGRs de type α et γ échapperont aux effets dégénératifs de l'hémisphérectomie en raison de leurs projections collatérales à des structures hors de la voie rétino-géniculée. Ainsi, une partie des projections rétiniennes au CGL devrait être épargnée par la lésion.

Colliculus supérieur : La nature des comportements épargnés suite à une hémisphérectomie laissent présager que cette structure est directement impliquée dans la vision résiduelle observée suite à une hémisphérectomie (Perenin et Jeannerod, 1978; Perenin, 1978; Ptito et al., 1987, 1991 ; Braddick et al., 1992 ; Tomaiuolo et al., 1997). Selon la théorie des « deux systèmes visuels » (Schneider, 1969, 1975), le système géniculostrié est associé à la *reconnaissance* de stimuli visuels tandis que le système colliculaire est associé à la *localisation* de stimuli visuels et à la génération de saccades. La dégénérescence marquée du système rétino-géniculé et la préservation des comportements d'orientation chez le chat (Hovda et Villablanca, 1990), le singe (Ptito et al., 1996) et l'humain (Perenin et Jeannerod, 1978; Ptito et al., 1991; Braddick et al., 1992) hémisphérectomisés laissent présager que le colliculus supérieur demeure fonctionnel suite à une hémisphérectomie et est à la base de la vision résiduelle.

Le CS reçoit un input rétinién direct et renferme une carte rétino-topique complète du champ visuel controlatéral (Schiller, 1972 ; Perry et Cowey, 1984). Qui plus est,

les cellules des couches superficielles du SC répondent à des stimuli en mouvement tandis que la stimulation des couches intermédiaires provoque une saccade visuelle vers l'endroit du champ visuel correspondant à sa représentation rétinotopique (Schiller et Koerner, 1971 ; Goldberg et Wurtz, 1972 ; Wurtz et Goldberg, 1972 ; Robinson et Wurtz, 1976). Mohler et Wurtz (1977) rapportent que les capacités visuelles résiduelles du singe déstrié peuvent être abolies par la lésion subséquente du colliculus supérieur, démontrant ainsi que le CS peut sous-tendre l'épargne fonctionnelle observée suite à une lésion du cortex visuel primaire.

Rafal et al. (1990) attribuent à la projection rétino-colliculaire les comportements d'orientation présents chez le sujet hémianopsique tels que démontrés par l'effet inhibiteur de la présentation dans le champ aveugle d'un distracteur sur l'initiation de saccades vers la partie saine du champ visuel. Les saccades ainsi ralenties le sont uniquement lorsque le distracteur est présenté dans l'hémichamp temporal et l'interférence est spécifique aux réponses oculomotrices. La restriction du phénomène au champ visuel temporal pourrait correspondre à l'innervation plus importante du colliculus supérieur par l'hémirétine nasale (Sterling, 1973; Pollack et Hickey, 1979).

Tomaiuolo et al. (1997) attribuent aussi au colliculus supérieur l'effet de sommation spatiale de part et d'autre du méridien vertical observé chez le patient hémisphérectomisé. En comparant le temps de réaction à la présentation d'un flash dans l'hémichamp normal à la présentation simultanée d'un second flash dans

l'hémichamp « aveugle », il a été démontré que le temps de réaction de deux sujets hémisphérectomisés est plus rapide suite à la présentation simultanée des stimuli. Des chercheurs suggèrent que cette vision résiduelle est médiée par le CS puisque l'absence totale de cortex met en évidence l'apport de structures sous-corticales dans l'accomplissement de ces tâches (Tomaiuolo et al., 1997).

À la lumière de ces résultats comportementaux et des données anatomiques disponibles chez le chat, il apparaît que le colliculus supérieur échappe en partie à la dégénérescence accompagnant l'hémisphérectomie favorisant ainsi l'hypothèse voulant que certaines fonctions visuelles échappent aux effets dégénératifs accompagnant l'hémisphérectomie. Les projections rétiniennes au SC devraient conséquemment être aussi épargnées par l'ablation corticale en raison de la survie probable des cellules ganglionnaires rétiniennes se projetant à ce noyau et de la disponibilité de cellules cibles pour ces dernières. Les récents résultats niant la présence de vision résiduelle dans le champ « aveugle » de patients hémisphérectomisés suggèrent toutefois que le cortex extrastrié est nécessaire à l'expression de comportements visuels sous-tendus par le CS, ou que ce dernier subit une importante perte cellulaire suite à l'hémisphérectomie. Une forte dégénérescence du CS ipsilésionnel semble peu probable en raison des résultats démontrant la capacité de patients hémisphérectomisés à générer des saccades précises suite à une stimulation auditive ("gap task") (Reuter-Lorenz et al., 1999), tâche dont le substrat anatomique est le CS (Dorris et Munoz, 1995; Taylor et al., 1999). Ces

données laissent entrevoir la possibilité que les projections rétiniennes au CS sont altérées suite à l'hémisphérectomie.

Substantia Nigra : La substantia nigra est une structure sous-corticale impliquée dans la modulation des saccades visuelles via un système comprenant plusieurs régions corticales et sous corticales. C'est la projection de la couche réticulée de la SN (SNR) aux couches intermédiaires du colliculus supérieur (Bentivoglio et al., 1979; Beckstead et al., 1981; May et Hall, 1984) qui serait à la base de l'implication de la SN dans l'initiation de saccades (Hikosaka et Wurtz, 1989). Les travaux de Hikosaka et Wurtz (1983a,b,c,d) sur l'activité de cellules nigrales chez le singe éveillé ont démontré que les cellules de la SNR ont un fort taux de décharge tonique. Les cellules nigrales associées au mouvement des yeux et à la génération de saccades sont situées au même endroit dans la SNR que les cellules projetant au CS. Ainsi, en réponse à une stimulation visuelle, le taux de décharge de ces cellules diminue avant le début de la saccade et demeure bas jusqu'à la fin du mouvement de l'oeil. Cette réponse est à l'opposé de celle des cellules des couches intermédiaires du CS : les cellules impliquées dans le mouvement des yeux *augmentent* leur taux de décharge avec la saccade. Ces données font dire à Hikosaka et Wurtz (1989) que « les cellules de la SNR démontrent un haut taux tonique de décharge et diminuent leur activité en relation avec la préparation et l'initiation d'une saccade volontaire ». On peut donc imaginer que l'information provenant de la SNR est transmise au CS, facilitant ainsi la saccade. Il est suggéré que les cellules du CS reliées aux saccades sont sous

l'influence tonique GABAergique des cellules nigrales. Un agoniste GABA injecté dans la SNR dans le but de supprimer la décharge tonique des neurones nigro-colliculaires provoque chez le singe des saccades irrépressibles (Hikosaka et Wurtz, 1985). Ceci fait conclure aux auteurs que « l'inhibition des cellules du colliculus supérieur modulée par le GABA est exercée par la SNR et cette inhibition est nécessaire au maintien de la fixation des yeux » (Hikosaka et Wurtz, 1985). Le rôle de la SNR dans le système saccadique serait donc double : via le mécanisme de désinhibition, elle contribue à l'initiation de la saccade et, via son inhibition tonique, elle permet la fixation de l'oeil et prévient la génération de saccades inutiles.

Le rôle de la SN dans la vision résiduelle a été mis en évidence par les études de Sprague (1966) et celles du groupe de Rosenquist (Wallace et al., 1989,1990; Ciaramitaro et al., 1997a,b). Ainsi, la destruction de la partie réticulée de la SN restaure le comportement d'orientation chez le chat rendu hémianopsique par la lésion de toutes les aires visuelles corticales. Son influence directe sur le CS en fait donc un candidat important dans la modulation de la réponse colliculaire à une stimulation visuelle.

En raison de ses nombreuses projections sous-corticales (striatum, globus pallidus, noyau subthalamique, locus coeruleus, moelle épinière, cervelet, noyau raphé, thalamus, tegmentum, tectum) et de l'absence d'une projection corticale directe

robuste, la dégénérescence des cellules de la SN ipsilatérale à la lésion devrait être limitée suite à une hémisphérectomie.

Noyau Prégéniculé : Le noyau prégéniculé (PGN) est une structure thalamique formant un « capuchon » sur l'étendue rostro-rostrale du CGLd (voir Kaas et Huerta, 1988). Le PGN est divisé en segments interne et externe (Niimi et al., 1963; Babb, 1980; Kaas et Huerta, 1988). La partie externe reçoit la totalité des projections corticales, lesquelles proviennent des aires visuelles extrastriées et possiblement du cortex strié (V1) tandis que la couche interne reçoit pour sa part la majorité des inputs rétiniens (Campos-Ortega et al., 1970; Tigges and Tigges, 1970; Holländer et al., 1974; Spatz and Erdmann, 1974; Ogren et Hendrickson, 1976; Tigges et al., 1977; Kaas et al., 1978; Graham et al., 1979).

Le PGN est une structure impliquée dans les fonctions oculomotrices. Certains neurones du PGN répondent à un flash lumineux et sont activés par une saccade visuelle (Büttner et Fuchs, 1973; Magnin et Fuchs, 1977; Jones, 1985). Il a été démontré que l'activité de près de 70% des cellules du PGN est modulée par un mouvement des yeux (Büttner et Fuchs, 1973). Les afférences de l'aire MT et des couches superficielles du colliculus supérieur au PGN ainsi que les efférences au noyau olivaire, au noyau du tractus optique et au colliculus supérieur (Jones, 1985 pour revue) mettent en évidence le rôle du PGN dans le système saccadique.

Deux études ont rapporté une augmentation des projections rétiniennes au PGN suite à une lésion du cortex visuel primaire chez le singe (Dineen et al., 1982; Weller et Kaas, 1989). Les projections rétiniennes auraient envahi la couche externe du PGN, laquelle ne reçoit pas d'input rétinien chez le singe normal. Il est suggéré que le retrait de plusieurs fibres corticales se projetant dans la couche externe du PGN suite à l'ablation corticale favoriserait l'expansion de la zone rétino-réceptive du PGN. Si cette explication est juste, une hémisphérectomie devrait produire une expansion des projections rétiniennes à la couche externe du PGN puisqu'une telle lésion détruit les cellules corticales extrastriées s'y projetant en plus des projections du cortex strié.

Stéréologie

De nombreuses études ont tenté de quantifier les effets d'une lésion corticale en évaluant la perte neuronale à partir de coupes anatomiques. La plupart de ces études ont utilisé des techniques insérant divers biais dans l'estimation du nombre de cellules présentes dans un volume donné. Un premier biais vient du fait que les estimations de densité numérique sont obtenues grâce à des sondes bi-dimensionnelles (e.g. des coupes histologiques). Cette méthode biaise les résultats car la probabilité qu'un objet (e.g. noyau) soit compté dans un volume donné (coupe) peut dépendre de sa taille, de sa forme et de son orientation (Gundersen, 1992). Dans une technique où un seul plan est utilisé pour évaluer le nombre d'objets dans un volume, ce sont des « profils » cellulaires qui sont comptés. Ainsi, une cellule deux fois plus grosse qu'une autre a

deux fois plus de chance d'être présente dans un échantillon (Gundersen et al., 1988a,b). Ceci vient du fait qu'une même cellule peut se retrouver sur plusieurs coupes, en fonction de sa taille. Un tel phénomène est représenté par la figure 3, adaptée de Coggeshall et Lekan (1996). Un espace de référence contenant 10 objets est séparé en 10 coupes histologiques (A-J). Les 10 objets sont divisés en profils par le processus de coupe et chaque profil est identifié par un P.

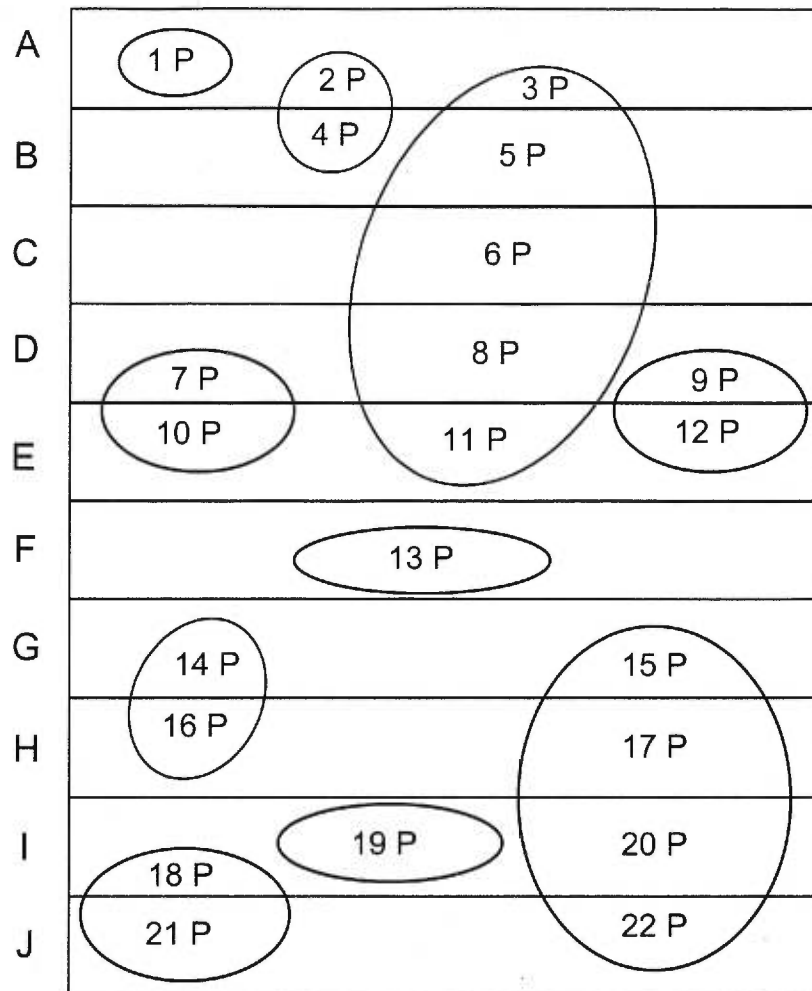


Figure 3. Application du compte de profils. Bien que le nombre réel d'objets dans ce volume soit de 10, la méthode de comptage de profils arrive à une estimation de 22. Il apparaît donc évident que cette méthode est peu efficace pour estimer un nombre *absolu* de neurones.

Un autre biais présent dans la majorité des études utilisant la densité numérique provient de ce que le nombre de cellules est rapporté *par unité de volume* sans aucune référence au volume total de la structure. Conséquemment, il est impossible de connaître le nombre véritable de cellules présentes dans la région à l'étude. Par

exemple, lorsque l'on compare un animal lésé à un animal normal, la densité numérique peut être la même dans une région donnée bien que le volume total de la structure soit significativement différent d'un animal à l'autre. Si aucune référence au volume total n'est faite dans le calcul du nombre de cellules, le résultat sera évidemment erroné puisque le nombre *total* de cellules dans la structure où le volume est moindre est inférieur à celui présent dans la structure ayant un plus grand volume, *même si la densité cellulaire est identique* (West et Gundersen, 1990).

Le principal désavantage des méthodes biaisées vient du fait qu'un seul plan optique est utilisé pour compter le nombre de particules présentes dans un volume. Les quinze dernières années ont vu apparaître des techniques, dites stéréologiques, permettant d'estimer le nombre *absolu* de particules dans un volume de façon non-biaisée (Sterio, 1984; Gundersen, 1986; Gundersen et al., 1988a,b). Un de ces principes, le dissecteur, est utilisé pour atteindre des estimations se rapprochant du nombre véritable et arbitraire de neurones dans une structure. Le dissecteur optique est une sonde permettant d'échantillonner, avec une probabilité équivalente, des objets dans un espace tridimensionnel peu importe leur forme, leur taille ou leur orientation (Gundersen et al., 1988a,b). Cette technique permet à chaque objet présent dans un volume d'avoir une probabilité égale d'être compté. Le principe fondamental du dissecteur est l'utilisation de deux plans de référence parallèles ayant une distance h connue. Le dissecteur optique permet la détermination du nombre de cellules dans un *sous-volume* de la structure. Le produit du nombre de cellules dans ce sous-volume

(la densité neuronale) et du volume total de la structure résulte en une estimation non-biaisée du nombre total de neurones dans la région analysée (Oorschot, 1996).

Le volume défini par un cadre de comptage (*a (frame)*) positionné sur un des plans (superposé sur un moniteur relié au microscope), multiplié par la distance entre les deux plans, est le volume du dissecteur. Les particules qui sont au point lors du balayage du plan focal à l'intérieur de ce volume (le dissecteur), lorsque ce plan est déplacé à travers une profondeur connue de la coupe (*h*), sont celles qui sont comptées. La figure 4 adaptée de Coggeshal et Lekan (1996) schématise le principe.

Les dissecteurs optiques sont délimités par deux plans focaux. Dans la figure 4, ces plans sont les lignes séparant les coupes. Dans la coupe optique A, 3 objets parviennent au foyer lorsque l'objectif est déplacé à travers la profondeur du dissecteur. Dans les coupes B et C, aucun objet ne parvient au foyer, dans la coupe D, 2 objets, etc. Le total obtenu via l'application de dissecteurs optiques est équivalent au nombre réel d'objets dans le volume de référence (10). Il est important de noter qu'en pratique le dissecteur ne couvre pas l'étendue en profondeur de la coupe. Par exemple, les 10 microns centraux de la coupe peuvent être utilisés. Ainsi, si le cadre de comptage est de $1600 \mu\text{m}^2$, le volume du dissecteur est alors de $16,000 \mu\text{m}^3$ ($1600 \mu\text{m}^2 \times 10 \mu\text{m}$). Le nombre de neurones (Q) dans un volume de dissecteur ($V_{(dis)}$) est ainsi obtenu et cette densité numérique (N_V) est non-biasée.

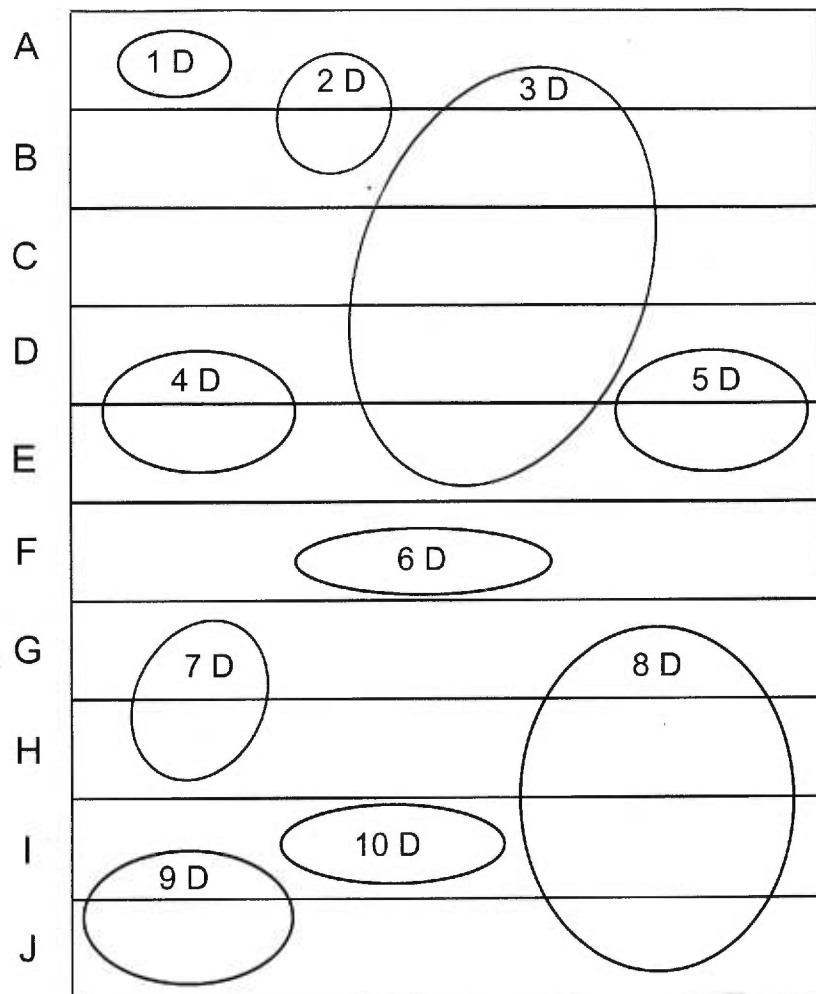


Figure 4. Application du dissecteur optique

L'application de dissecteurs optiques doit se faire selon des règles d'échantillonnage non-biaisées. Pour ce faire, *chaque objet doit avoir une probabilité équivalente d'être échantillonné*. La façon la plus efficace de s'assurer qu'il en soit ainsi est d'utiliser un échantillonnage systématique aléatoire (Gundersen et Jensen,

1987; Gundersen et al., 1988a,b). Pour ce faire, l'espacement des coupes à échantillonner est déterminé (k) et les comptes débutent sur une coupe choisie aléatoirement entre la première et la k ème coupe du volume de référence (la R -ième coupe). Les autres coupes échantillonnées sont $R, R+k, R+2k, \text{ etc.}$) (Pakkenberg et Gundersen, 1989; Coggeshall, 1992). Par exemple, si sur 100 coupes 10 coupes doivent être échantillonnées, un nombre est tiré au hasard entre 1 et 10 (e.g. 3) et les coupes 3, 13, 23, etc., sont échantillonnées. Sur ces coupes, les dissecteurs sont espacés selon une périodicité fixe de manière à compter de 50 à 150 objets (Gundersen, 1992).

Lorsque toutes ces règles sont appliquées et qu'un nombre approprié de cellules a été compté, la façon la plus efficace de calculer le nombre d'objets dans un volume est d'utiliser la formule suivante :

$$N = N_V V_{(\text{ref})}$$

où N est le nombre total de cellules, N_V la densité numérique et $V_{(\text{ref})}$ le volume total de la structure étudiée.

La densité numérique (N_V) est calculée ainsi :

$$N_V = \Sigma Q / \Sigma V_{(\text{dis})}$$

où ΣQ est le nombre de cellules comptées dans les dissecteurs et $\Sigma V_{(\text{dis})}$ est le volume total de tous les dissecteurs.

Le volume du dissecteur ($V_{(dis)}$) est calculé ainsi :

$$V_{(dis)} = a \text{ (frame) } h$$

où a (frame) est la surface du « cadre de comptage » et h la hauteur du dissecteur.

Le volume total ($V_{(ref)}$) est calculé ainsi :

$$V_{(ref)} = \sum std$$

où $\sum s$ est la somme des surfaces de la structure analysée, t est l'épaisseur moyenne des coupes et d est la distance entre deux coupes.

L'utilisation de techniques stéréologiques permet de calculer un nombre de cellules de façon très précise. Comme le mentionnent West et al. (1991), « contrairement à l'échantillonnage aléatoire indépendant où la variance est proportionnelle à $1/n$ pour n échantillons, la variance est proportionnelle à $1/n^2$ lorsque n échantillons sont analysés systématiquement ». Il est possible d'évaluer la précision des estimations du nombre de cellules via le coefficient d'erreur (CE). Si le CE du nombre de cellules comptées ($\sum Q^-$) doit être calculé, par exemple, la formule suivante est utilisée :

$$CE (\sum Q^-) = \text{sqrt}[(3A + C - 4B)/12] / \sum Q^-$$

où A est la somme des carrés du nombre de cellules comptées dans chaque coupe (Q_i); B est la somme des produits de Q^- de chaque coupe (i) et de Q^- de la prochaine

coupe dans la série (i +1); C est la somme des produits de Q_i de chaque coupe (i) et de Q_{i+1} de la deuxième prochaine coupe dans la série (i +2) (West et al., 1991).

West et Gundersen (1990) suggèrent que la variation de l'estimation N du nombre de cellules pour un individu (CE^2) devrait être la moitié de celle de la variance observée entre individus, $CV^2(N)$. Lorsque cette règle est respectée, elle indique que « le facteur contribuant le plus à la variabilité totale est la différence interanimale *réelle* et non la précision des estimations calculées avec les méthodes stéréologiques employées » (Oorschot et al., 1996). En pratique, un CE inférieur à 0.1 est considéré comme satisfaisant et devrait théoriquement être atteint en échantillonnant un nombre approximatif de 100 objets.

CHAPITRE 2

Article 1:

**Transneuronal degeneration of retinal ganglion cells in early
hemispherectomized monkeys**

Neuroreport (1999) 10: 1447-1452

**Transneuronal degeneration of retinal ganglion cells in early
hemispherectomized monkeys .**

Running head: Retinal Ganglion Cells in Hemicorticectomized Monkeys

Marc Herbin^{1,2,3}, Denis Boire¹, Hugo Théoret³ and Maurice Ptito,^{1,2,3CA}

¹ Ecole d'Optométrie, ² Centre de Recherche en Sciences Neurologiques and ³ Dépt. de Psychologie Université de Montréal, CP 6128, Montréal. Qc, Canada, H3C 3J7.

Correspondence to: Dr Maurice Ptito, FRSC
Ecole d'Optométrie
CP 6128, Montréal, Qc, Canada H3C 3J7
Tel: [REDACTED]
Fax: (514) 343-2382
e-mail: [REDACTED]

Abstract

Transneuronal retrograde cell changes in the retina of the primate have been well documented after lesions to striate cortex, but little is known about the effects of hemispherectomy, a surgical procedure used in humans for the treatment of intractable epilepsy. In order to follow the time course of this degenerative process, we examined the retinæ of six monkeys who underwent a total hemispherectomy at various post-natal ages with a survival period of 4 years. We demonstrate that transneuronal retrograde degeneration in the retina following hemispherectomy is *inversely* correlated with age at the time of the lesion. This degeneration is maximal when the lesion is induced within the first 4 to 6 months of life and less pronounced from 8 months to adulthood.

Key words: Visual system; cell death; cortical lesions; vervet monkey; development; plasticity; retina.

Introduction

Lesions of the optic radiations or striate cortex in cats and monkeys induce an almost total retrograde degeneration of the corresponding dorsal lateral geniculate nucleus (dLGN)^{1,2,3,4} and extensive transneuronal degeneration of retinal ganglion cells (RGCs) in the corresponding hemiretina of each eye⁵. It is generally accepted that the speed of this degenerative process is dependent upon the age of the animal at the time of the ablation and the length of the postoperative survival period. When lesions are induced early in life, for example in adolescence, there is an important and rapid degeneration of the retina⁶. In mature monkeys, striate cortex lesions provoke an RGC loss whose magnitude seems to depend upon the length of the survival period. The RGC loss varies from 80% following an 8 year post-operative survival time^{7,8,9} to 15% after one year. All these studies were carried out in monkeys with lesions circumscribed to the striate cortex and little is known concerning the effects of removing all the visual cortical areas of one hemisphere on the retina. Moreover, many confounding factors in the preceding studies such as the lesion extent, the age at the time of the lesion, the survival period and sampling method, have led to highly variable results in the estimation of RGC loss. In the present study we have attempted to circumvent these problems by inducing homogenous lesions of all the known visual cortical areas of one hemisphere made at precise different post-natal ages with identical and longer survival times and by using an unbiased sampling method carried out all over the retina.

Materials and Methods

Retinae were collected from eleven St. Kitts green male adult monkeys (*Cercopithecus aethiops sabeus*) (5 normals and 6 hemispherectomized: 4 (2 cases), 6, 8, 9 and 48 months post-natally). The regulations of the Canadian Council on Animal Protection were followed. The surgical procedures have been described in detail elsewhere¹⁰. They were performed under aseptic conditions and under deep general anesthesia (Nembutal, 30 mg/Kg). Following craniotomy and retraction of the dura, the left hemisphere was gently retracted from the midline, separated from the diencephalon and the caudate nucleus and removed in one block. The animals were given immediately after surgery an injection of antibiotics (Penbritin), and upon recovery the younger animals were returned to their mothers.

Four years later, the monkeys were prepared for histological analysis of the retinae. They were then deeply anesthetized with sodium barbitone (Nembutal, 35mg/Kg, i.v.) and perfused transcardially with a phosphate buffered saline solution (0.9%, pH: 7.2), followed by 4% buffered paraformaldehyde. The eyes were then removed and stored in 4% paraformaldehyde at 4°C. The retina was dissected free from the eye cup in the phosphate buffered saline solution and placed onto a gelatinized slide with the retinal ganglion cell layer uppermost.

In our Nissl-stained material, the ganglion cell layer was easily distinguished from other retinal layers by selective focusing at a magnification of 500 x. Furthermore, to distinguish the ganglion cells from the glial and other neuronal cells,

especially the displaced amacrine cells, the criteria described for other monkey species^{11,12}, were followed as closely as possible. Presumed ganglion cells were identified by the presence of a visible round nucleus surrounded by distinct cytoplasm containing Nissl substance¹³. The displaced amacrine cells are smaller, having only a small amount of cytoplasm with sparsely distributed grains of Nissl substance, a darker or barred nucleus as described in the cat's retina¹⁴ and a rarely visible nucleolus. Presumed glial cells were slightly smaller than the smallest retinal ganglion cells. They appeared uniformly darkly stained without Nissl granulation characteristic of neural profiles and their nucleus lacked a prominently stained nucleolus. The remaining stained elements were the endothelial cells of blood vessels, which were clearly distinguishable by their elongated nucleus.

Five retinae from normal monkeys and eight from lesioned monkeys were stained and examined. Quantification of RGCs in normal monkey retinae was carried out following the method described in a previous paper¹³. For each lesioned monkey, RGCs located out of the foveal and perifoveal regions, were counted from whole mounted retinae, under a light microscope (600 or 1250 x magnification) in a 0.0121 mm² sampling area respecting the Williams and Rakic's rule¹⁵ for edge effects. These counts were taken at 2-mm intervals all over the peripheral retina for a total of 170 samples in each retina. In the central region, quantification of RGC densities was made from serial sections. These portions of the retina were removed from the slide, embedded in Epon, sectioned at 4 µm and stained with thionin blue (0.25%). From these sections an estimate of RGC densities was obtained by taking samples at 0.25

mm and 0.5 mm intervals in the foveal and perifoveal regions respectively. Profile counts were taken on 1 out of every 5 thin sections (4 μm). Under microscopic observation (1250 x magnification), RGCs were counted in windows of 110 μm width extending throughout the entire thickness of the RGC layer. Selected isodensity contours were calculated and plotted using an in-house computer software. Topographic maps of ganglion cells distribution were produced combining cell counts from the periphery, the fovea and perifoveal regions.

Results

In all six operated monkeys, the reconstruction of the lesion from coronal sections indicated that the entire cortical mantle was removed. Except for the foveal region the hemidecortication did not modify the RGC distribution.

Loss of retinal ganglion cells: In hemispherectomized monkeys, RGC loss was always located in the temporal foveal and parafoveal regions of the left eye, and in the corresponding areas of the nasal hemiretina of the right eye. We observed a graded effect in the reduction of layers with age at the lesion: in the earliest lesion (4 month post-natal) the RGCs in the affected hemiretina were reduced to a stacking of 3-4 cell layers (Figure 1A, B); This reduction was still visible in the central retina until 8 month post-natally. In the monkey lesioned at 9th month (Figure 1C, D) and in

adulthood (Figure 1E, F), the retina resembled that of normal animals and the RGCs appeared densely packed in 6-8 cells layers in the foveal rim.

Figure 1 about here

Ganglion cells distribution: In the foveal region of a normal monkey, the distribution of RGCs showed a naso-temporal symmetry (Figure 2A). However, in animals lesioned at 4 (Figure 2B) and 6 months (Figure 2C), there was a clear asymmetry in cell density between the affected and normal hemiretinae. The lesion altered the distribution of RGCs up to 5-6mm eccentricity corresponding to the position of the isodensity curve circa 5,000 RGCs/mm². In monkeys lesioned at 8 and 9 months, the effects of the lesion were less obvious and the naso-temporal asymmetry of RGC densities observed in the previous group were largely reduced (Figure 2D,E). The RGC distribution was similar to what was observed in the retina of a normal animal. The periphery was not affected in any of our lesioned groups, the effect is confined within 6mm eccentricity. Figure 3 shows that,

Figure 2 about here

whatever the age at the time of the lesion, the maximal densities of ganglion cells in the non-affected hemifovea are similar to the fovea of a normal monkey (3A). In monkeys lesioned at 4 months post-natal, the foveal region was clearly asymmetric, with a drastic drop in RGC densities ($>40,000$ to $10,000$ RGCs/mm²) in the deafferented side (Figure 3B,C). At a lesion age of 6 months, the difference in cell density between the two sides was still visible but less striking ($>40,000$ to $<20,000$ RGCs/mm²) (Figure 3D). At 8 months, in the foveal region, the difference in the RGC's distribution on either side of the vertical meridian was less pronounced (Figure 3E). At 9 months, the density peaks of RGCs in the foveal region were identical between both sides of the vertical meridian ($>40,000$ RGCs/mm²) (Figure 3F). In the adult lesioned monkey, the distribution of RGCs was very similar to a normal animal and the effects of the cortical lesion seemed minimal (Figure 3G,H).

Figure 3 about here

The estimates of the total number of RGCs within 7.5 and 15 degrees eccentricity for each retina are represented in graphic form in figure 4. We can clearly see that the number of RGCs is at its lowest at the lesion age of 4 months (greatest RGC loss) and at its highest at 48 months (lowest RGC loss), and this at eccentricities of 7.5 and 15 degrees from the fovea in comparison to the non-affected hemiretina. The RGC loss in the affected hemiretinae at 4 months is 59% and 70%

respectively at 15 degrees eccentricity and 71% and 67% at 7.5 degrees. At 6 months, the RGC loss is less pronounced in the temporal hemifovea being 57% at 15 degrees eccentricity and 63 % at 7.5 degrees. When the lesion is done at 8 months post-natal, the loss of RGCs is even less important being 30% at 15 degrees eccentricity and 28% at 7.5 degrees. At 9 months, the RGC loss reaches 9% at 15 degrees and 11% at 7.5 degrees eccentricities. This cell loss in the adult lesioned monkey for the temporal hemiretina of the left eye was 9% at 15 degrees and 14% at 7.5 degrees. The magnitude of the degeneration appears then to be inversely proportional to the age of the lesion, the RGC loss being more important for the earlier lesioned monkeys.

Figure 4 about here

Discussion

Our results clearly indicate that transneuronal retrograde degeneration in the retina is directly correlated with age at the time of the lesion. This degeneration appears to be maximal when the lesion is induced in the first 4 to 6 months of life, and despite a long post-operative survival period, the RGC loss remains at about 70%. This cell loss is almost exclusively confined to the central part of the retina whereas the periphery (>15 deg) is not affected. After 8 months, the degeneration of RGCs is moderate and even less in adult-lesioned animals.

It thus seems that RGCs acquire resistance to target depletion with increasing maturation. These results on hemispherectomized monkeys are similar to those observed in monkeys which underwent lesions of the striate cortex. For example, our estimate of 70% ganglion cell loss in 4 month old lesioned *C. aethiops*, following a four year post-operative survival, is close to the 66 to 78% loss reported for infant (1 to 9 weeks old) *Macaca fascicularis* which had suffered large but incomplete unilateral lesions of the striate cortex, following survival times ranging between 2 months to 8 years⁶. In addition, Weller and Kaas¹⁶ studied two macaques with large but incomplete bilateral removals of striate cortex within the first post-natal week and found 75% percent loss of RGCs. Dineen and Hendrickson¹⁷ found a 70% RGC loss in *Macaca nemestrina* that suffered unilateral striate cortex removal at 2 months of age, and who were allowed to survive for approximately one year. The estimates of cell loss in infant monkeys are remarkably similar and comparable to those reported here. It appears that the maximal possible RGC loss even after long post-surgical survival is close to 80%. This corresponds to the proportion of P β cells in the central 30 degrees of the retina^{18,19} and supports the selective loss of P β cells following striate cortex lesions^{6,9,20}. Isodensity contours in the peripheral retina of early as well as in late hemispherectomized monkeys are similar to those previously reported in normal *C. aethiops*¹³. This central-periphery difference is in agreement with previous reports^{7,9} and is consistent with the retinal distribution of P β cells.

Although age correlated differences in RGC loss have been shown^{6,17} in destriate animals, the extent of the critical period for RGC loss is not known. Our

results show that following hemispherectomy, with a four year survival, the most significant cell loss occurs when lesions are suffered prior to eight months of age. Dineen and Hendrickson¹⁷ found differences in cell loss in the same adolescent *M. nemestrina* which had a serial removal of one striate cortex at 12 months (80%) and the other at 15 months (65%). This led Weller and Kaas⁶ to hypothesize that the necessary survival time following cortical lesions for RGCs to degenerate changes from days to months to years over the first 1.5 postnatal years. We confirm this hypothesis in showing that susceptibility to degeneration does change rapidly between 8 and 9 months in *C. aethiops*.

Conclusion

Retrograde transneuronal degeneration of retinal ganglion cells following hemispherectomy is inversely proportional to the age of the lesion: the earlier the cortical lesion, the bigger the cell loss. This loss is mainly concentrated to the central retina and affects primarily P β cells. Moreover, we demonstrate that the retinal effects of hemispherectomy are similar to those reported on destriate monkeys. Finally we show that the critical period for susceptibility to RGC loss is situated between 8 and 9 months of age.

References

1. Mihailovic LT, Drakoslava C and Dekleva N. *J Comp Neurol* **142**, 223-229 (1971).
2. Wong-Riley MTT. *J Comp Neurol* **146**, 519-548 (1972).
3. Pasik P and Pasik T Visual functions in monkeys after total removal of visual cerebral cortex. In: *Contributions to sensory physiology*. Academic Press, 1982:147-200.
4. Kisvárdy ZF, Cowey A, Stoerig P and Somogyi P.. *Exp Brain Res* **86**, 271-292 (1991).
5. Stoerig P and Cowey A. *Brain* **120**, 535-559 (1997).
6. Weller RE and Kaas JH. *Visual Neurosci* **3**, 327-349 (1989).
7. Cowey A. *Perception* **3**, 257-260 (1974).
8. Cowey A, Stoerig P and Perry VH. *Neurosci* **29**, 65-80 (1989).
9. Niida T, Mukuno K, Ishikawa S and Iwai E. (1990) Transneuronal retrograde degeneration in adult monkey retina following ablation of striate cortex. In: Iwai E and Mishkin M, eds. *Vision, Memory and the Temporal lobe*. New York, Amsterdam, London: Elsevier, 1990: 369-375.
10. Ptito M, Herbin M, Boire D et al. *Prog Brain Res* **112**, 385-404 (1996).
11. Leventhal AG, Thompson KG and Liu D. *J Comp Neurol* **338**, 242-254 (1993).
12. Silveira LCL, Picanço-Diniz CW, Sampaio LFS et al. *Vision Res* **29**, 1471-1483 (1989).
13. Herbin M, Boire D and Ptito M. *J Comp Neurol* **383**, 459-472 (1997).

14. Wong ROL and Hughes A. *J Comp Neurol* **255**, 159-177 (1987).
15. Williams RW and Rakic P *J Comp Neurol* **278**, 344-352 (1988).
16. Weller RE and Kaas JH Developmental changes in susceptibility to retinal ganglion cell loss after lesions of visual cortex in primates and other mammals. In: Stone J, Dreher B and Rapaport DH, eds, *Development of visual pathways in mammals*. New York: Alan R. Liss. 1984: 289-302.
17. Dineen JT and Hendrickson AE. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **21**, 749-752 (1981).
18. Perry VH and Cowey A. *Neurosci* **12**, 1125-1137 (1984).
19. Perry VH, Oelher R and Cowey A. *Neurosci* **12**, 1101-1123 (1984).
20. Cowey A and Stoerig P. *Exp Brain Res* **75**, 631-638 (1989).

Acknowledgments: The experiments were carried out in the facilities of the Primate Biomedical Research Center of St. Kitts and we are grateful to Dr F. Ervin for his support. This work was supported by grants to M.P. from the National Science and Engineering Research Council of Canada and The Ministère de l'Education du Québec (Fonds FCAR), and to M.H. from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ).

Figure legends

Figure 1: Composite micrograph of sections in the maximum density region of ganglion cells stained by thionine blue. The left column represents the unaffected hemiretina and the right one the affected side. Sections in retinæ of monkeys lesioned 4 months after birth (A,B), at 9 months (C,D) and at adulthood (E,F). Note the differences of the RGC layer thickness between the unaffected and affected side in the 4 month lesioned animal. Scale bar = 100 μm

Figure 2: Ganglion cell isodensity map for retina of normal and hemispherectomized monkeys. A: Left retina of control monkey; B: Right retina of monkey lesioned at 4 months; C: Left retina of monkey lesioned at 6 months; D: Left retina of monkey lesioned at 8 months; E: Left retina of monkey lesioned at 9 months; Star represents the location of the optic disk.

Figure 3: Ganglion cell isodensity map of the foveal region of normal and hemispherectomized monkeys. A: Left foveal region of control monkey; B,C: Right and Left foveal region of monkey lesioned at 4 months; D: Left foveal region of monkey lesioned at 6 months; E: Left foveal region of monkey lesioned at 8 months; F: Left foveal region of monkey lesioned at 9 months; G,H: Right and Left foveal region of monkey lesioned at adulthood. Bold line represents isodensity curves at 10,000 RGCs/mm², a: 15,000 RGCs/mm², b: 20,000 RGCs/mm², c: 25,000 RGCs/mm², d: 30,000 RGCs/mm², e: 35,000 RGCs/mm², f: 40,000 RGCs/mm², g: 45,000 RGCs/mm², outside bold line read: 5,000 RGCs/mm², 2,000 RGCs/mm²,

1,000 RGCs/mm², 500 RGCs/mm². ★represents the location of optic disk, * represents the location of the foveola. Scale bar represents 1 mm.

Figure 4: Number of RGC at 7.5 (A) and 15 degrees (B) eccentricities as a function of the age at the lesion. Open circles: intact nasal retina of the left eye; filled circles: deafferented temporal retina of the left eye; open squares: deafferented nasal retina of the right eye; filled triangles: intact temporal retina of the right eye. Note the inverse relationship between cell loss and age at lesion.

Figure 1

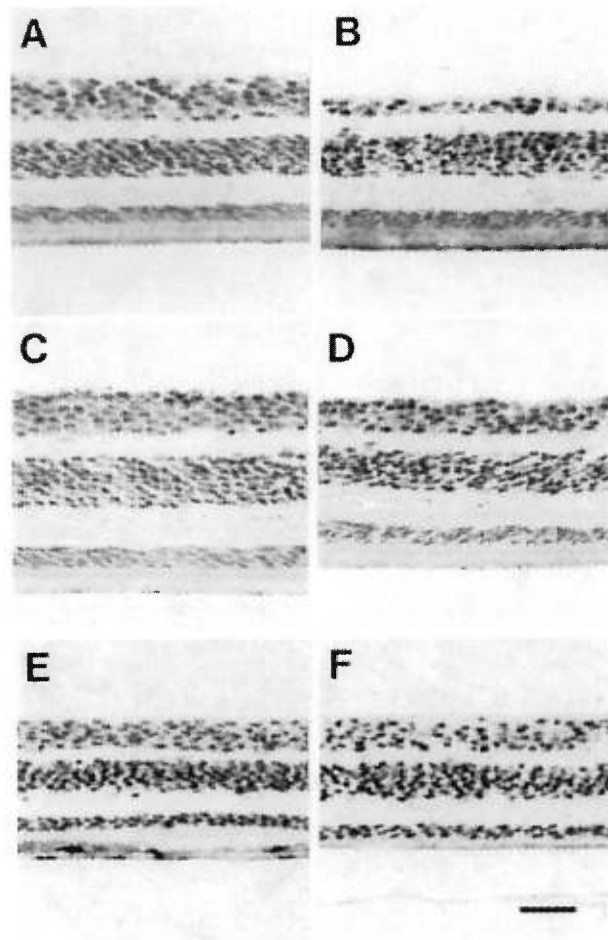


Figure 2

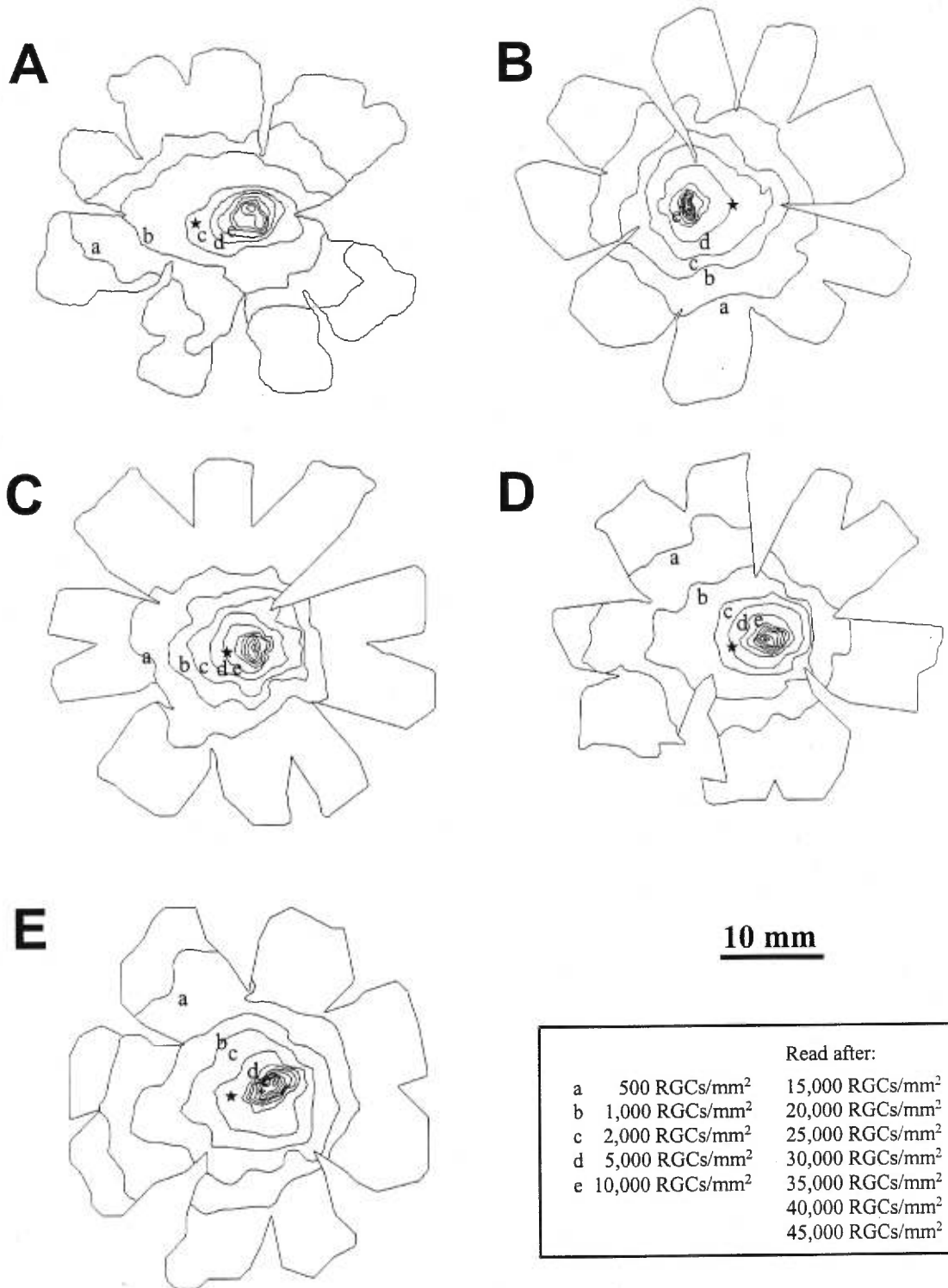


Figure 3

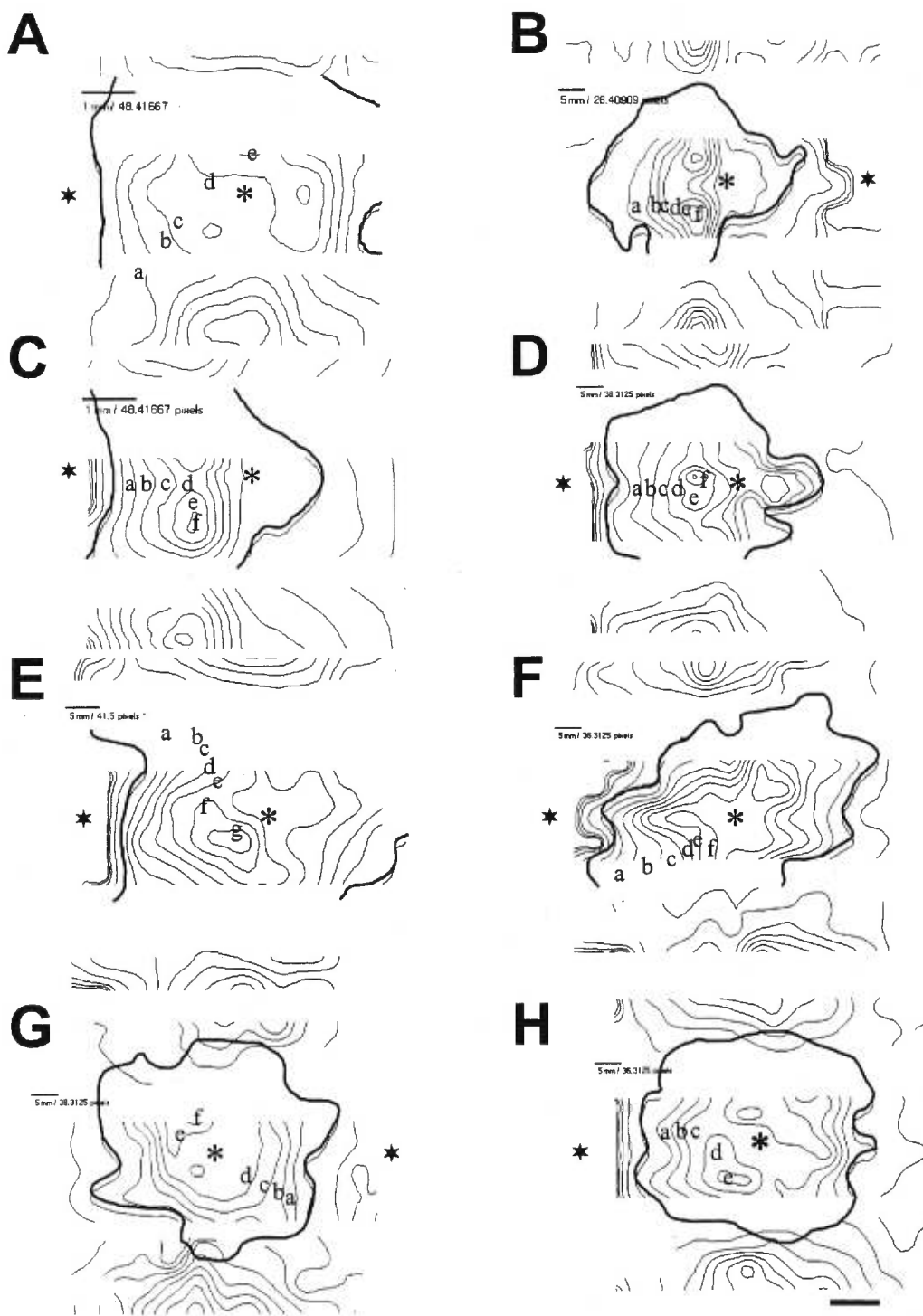
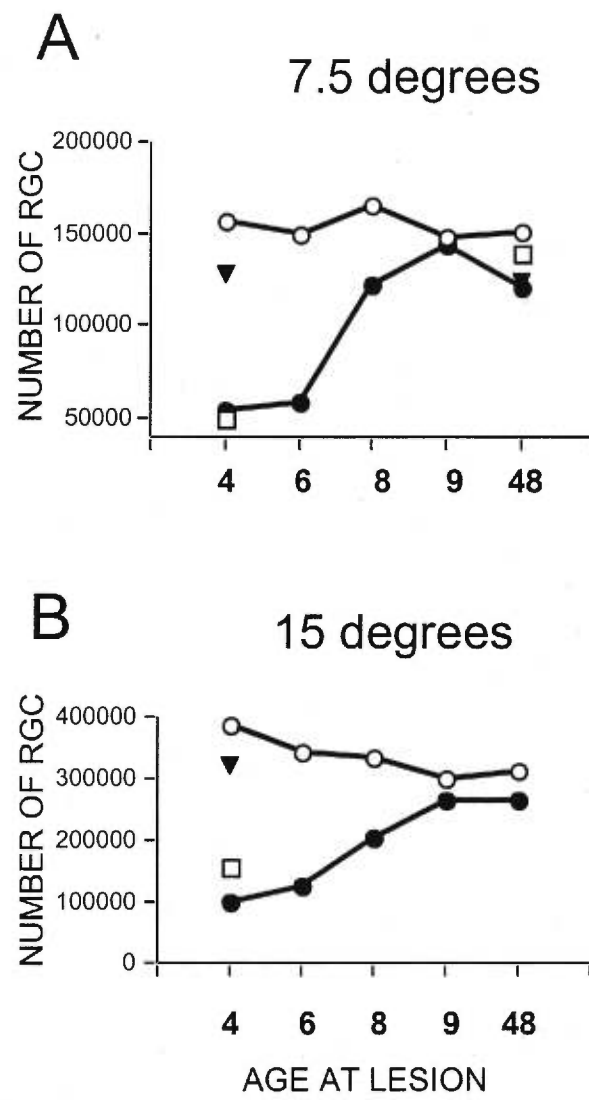


Figure 4



CHAPITRE 3

Article 2:

**Retino-geniculate projections following early cerebral hemispherectomy
in the vervet monkey**

Soumis à: Experimental Brain Research

**Retino-geniculate projections following early cerebral
hemispherectomy in the vervet monkey.**

D. Boire ¹, H. Théoret ², M. Herbin ^{1,2}, and M. Ptito ^{1,2}

1.Ecole d'optométrie and 2. Groupe de Recherche en Neuropsychologie
Expérimentale and Centre de Recherches en Sciences Neurologiques, Université de
Montréal, CP 6128, Montréal, PQ, Canada, H3C 3J7.

Correspondence to: Dr Maurice Ptito
Ecole d'optométrie
Université de Montréal
CP 6128, succ. Centre-Ville
Montréal, Québec
Canada H3C 3J7

Tel: [REDACTED]
FAX: (514) 343-2382
e-mail: [REDACTED]

With 26 pages, 5 figures and 2 tables

Abstract

The effects of early hemispherectomy on retino-geniculate projections were studied in the Vervet monkey (*Cercopithecus Aethiops sabeus*). Complete unilateral removal of the left cerebral cortex was performed in two monkeys at 6 and 8 months of age. After a postsurgical survival period of 50 (SHG3) and 45 (SHG4) months, both subjects and a normal adult animal received intraocular injections of [³H]-proline (5 mCi) in the left eye and WGA-HRP (100μl, 5%) in the right eye. The LGNd ipsilateral to the hemispherectomy was on average 68% smaller than the contralateral LGNd. The magno- and parvocellular layers ipsilateral to the cortical ablation in both hemispherectomized subjects received a layered eye specific pattern of retinal input. More intense labelling was found in magno- than in parvocellular layers. These results suggest that residual geniculate interneurons are involved in sustaining retino-geniculate projections to the parvocellular layers in absence of all cortical connections.

Keywords: visual cortex lesion, residual neurons, primate, cell death, retina

Introduction

Lesions of the striate cortex in primates are followed by primary retrograde degeneration of dorsal lateral geniculate neurons (LGNd) (Matthews, 1964; Mihailovic et al., 1971; Wong-Riley, 1972) and lead to transneuronal retrograde degeneration of retinal ganglion cells (RGC). It has been shown that P β -like cells are selectively affected by visual cortex lesions in cats (Tong et al., 1982; Payne et al. 1984) and monkeys (Cowey et al., 1989) whereas other RGC types escape retrograde degeneration. The selective death of P β neurons has been explained by the sustaining collateral hypothesis. This hypothesis proposes that the survival of P α and P γ cell types is based on collateral projections to the superior colliculus or to other targets (Weller et al., 1979; Weller & Kaas, 1984; Weller & Kaas, 1989) whereas P β cells degenerate since they exclusively project to the parvocellular layers of the LGNd (Leventhal et al., 1981; Rodiek and Watanabe, 1993).

Lesions made in infant macaques result in nearly complete loss of retinal terminals in parvocellular layers whereas the density and distribution of labelled terminals found in magnocellular layers are much less affected (Weller & Kaas, 1989). The greater density of retinal afferents to magno- compared to parvocellular layers could be explained in part by a greater resistance of P α type cells to transneuronal degeneration imparted by the sustaining collaterals they send to targets other than the geniculate nucleus. Retinal projections found in parvocellular and magnocellular layers of striate cortex lesioned monkeys suggest they might find therein some available and appropriate post-synaptic sites. Indeed, some surviving neurons in the LGNd of striate cortex-ablated monkeys have been found and were interpreted by some authors as being local interneurons (Pasik et al., 1973). There is

however evidence for some remaining parvocellular and magnocellular neurons projecting to extrastriate cortices (Benevento & Yoshida, 1981; Yuki & Iwai, 1981; Hendrickson & Dineen, 1982; Cowey & Stoerig, 1989). If retinal projections to LGNd in destriate monkeys are maintained through trophic support conveyed by geniculo-extrastriate pathways, the question then arises whether retinal projections to LGNd could be maintained in the absence of geniculate projection neurons.

Several studies report that after hemidecortication the lateral geniculate nucleus undergoes complete degeneration with the exception of the magnocellular layers in monkeys (Walker, 1935; Walker, 1938; Mettler, 1943; Peacock & Combs, 1965) and humans (Powell, 1952). There are no studies of retino-geniculate projections in hemidecorticate primates. Hemidecortication eliminates all geniculo-cortical pathways thus removing cortical retrograde factors involved in determining survival of RGC and their projections. Eliminating geniculo-extrastriate projections should lead to the complete retraction of retinal projections from P β cells to parvocellular layers that do not possess a sustaining collateral to the superior colliculus. Magnocellular layer neurons resistant to primary retrograde degeneration might contribute in sustaining retinal P α RGC projections.

Materials and methods

The experiments were conducted on the island of St. Kitts (West Indies) where the animals were born and raised. General procedures followed the regulations of The Canadian Council on Animal Protection (CCAP).

Two green monkeys (*Cercopithecus Aethiops sabeus*) underwent left cerebral hemispherectomy at 6 (SHG3) and 8 (SHG4) months of age and were allowed to

survive four years following surgery. One animal served as an intact control (SN3). The surgical procedures have been described in detail elsewhere (Ptito et al., 1996). They were performed under aseptic conditions and under deep general anaesthesia (atropine 0.2mg/kg; Nembutal, 30mg/kg). Following craniotomy the dura was incised and the hemisphere retracted from the midline and separated from the basal ganglia. Most of the hemisphere was removed in one block and care was taken to remove remaining cortices. The exposed surface was covered with hemostatic surgical cotton and gelfoam. The dura was sown into place, the temporal muscles attached to the midline and the skin was sutured. The animals were given an immediate injection of antibiotics and upon recovery were returned to their mother. All animals received post-operative antibiotics for a period of 10 days. Recovery was uneventful.

After a postsurgical survival period of 50 (SHG3) and 45 months (SHG4), the hemispherectomized monkeys received intravitreal injections of tritiated proline (5 mCi in 100 μ l sterile saline) in the left eye and seven days later 100 μ l of 5% WGA-HRP in the right eye. One adult normal monkey received only a tritiated proline injection in the left eye. Ten days after the proline eye injection, the animals were perfused first with a phosphate buffered saline rinse followed with 4% phosphate buffered paraformaldehyde and subsequently with 10% and 20% buffered sucrose solutions. The calvarium was removed and the head mounted into a stereotaxic holder for blocking. Blocks were immersed between 24 and 48 hrs in a phosphate buffered 30% sucrose solution for cryoprotection and subsequently frozen in isopentane and stored until sectioned. Brains were serially sectioned at 40 μ m in the coronal plane on a freezing microtome. Five parallel series of sections were collected. The first three sections were mounted onto gelatine subbed slides for autoradiography, AChE and cresyl violet staining. The two following sections were processed free-floating for

cytochrome oxidase (Silverman & Tootell, 1987) and HRP-TMB histochemistry (Mesulam, 1978). All autoradiography was done using Kodak NTB2 emulsion. Following exposure times ranging between 6 and 8 weeks the slides were developed in Kodak D-19.

The extent of retino-geniculate projections was quantified by measuring the surface area of intense terminal labelling as revealed by HRP-TMB and autoradiography. For each mounted section on which it appeared the LGNd was brought into focus and its image captured through a CCD camera with an image analysis system (MCID, Imaging research). The total volume of the nucleus was estimated in all cases on the Nissl-stained as well as on the sections processed for HRP histochemistry and autoradiography. Tissue shrinkage was greater in HRP reacted sections than in sections used for autoradiography. This could be due to the fact that HRP reacted sections were processed free-floating while sections used for the [^3H]-proline experiments were cut and mounted immediately thus suffering much less histological processing. Since retinal projections in corresponding left and right leaflets have not been visualized with the same technique, differences between the shrinkage of the HRP and autoradiography treated sections had to be corrected in order to compare the magnitude of the crossed and uncrossed projections. This was done by normalizing the volumes obtained in the HRP and autoradiography sections to the total volume of the LGNd outlines in the cresyl violet stained sections.

Layer boundaries in the LGNd contralateral to the cortical ablation were defined by regions with high grain densities or HRP precipitate which are not coincident with incoming retinal fibres or interlaminar space. Since lamination is elusive in Nissl-stained degenerate LGNd we cannot rely on both topographic stains

and retinal terminals to determine each compartment's volume. The degenerate geniculate layer sizes were thus determined on the appearance of the labelling only. The quantification of labelling intensity was not possible with this material for several reasons. Intensity of labelling differences between animals might have stemmed from variations in the effective amount of injected tracer available for uptake by the retina and differences in exposures and development of the photographic emulsion. We could not compare ratios between lesioned and intact regions of the LGNd because the total cortical removal resulted in retrograde degeneration of the full extent of this nucleus (see Lomber et al., 1993). In addition, labelling intensity between the intact and degenerated LGNd within the same animal could not be compared since the same tracer labelled different layers on each side. The nomenclature of Kaas et al. (1972) for lateral geniculate layers was followed.

Results

Cortical lesions

The extent of thalamic degeneration and location of the LGNd in monkeys SHG3 and SHG4 are shown in figure 1. In both animals, the entire striate cortex was removed as well as most of the neocortex. In both animals most of the hippocampus remained intact. In one animal, a small crescent of inferior temporal cortex was still present. Variable amounts of olfactory tubercle and entorhinal cortex were left in place. Remnants of caudate nucleus and putamen were difficult to positively identify in Nissl-stained sections but stained intensely for AChE and CO histochemistry as is generally seen in normal tissue. Highly gliotic remnants of the internal capsule could be seen between what remained of the head and tail of the caudate. The entire degenerated thalamus was surrounded by a loose thalamic reticular nucleus. One

could easily distinguish the internal and external medullary laminae and gross remains of the six thalamic subdivisions. Subthalamic, hypothalamic as well as epithalamic structures remained relatively intact when compared to extensive gliosis exhibited by most thalamic components.

The LGNd of hemispherectomized monkeys had undergone substantial shrinkage and severe gliosis (Fig. 2). It appeared thinner dorso-ventrally but retained a concave hilus reminiscent of a normal LGNd. In Nissl-stained sections, lamination was elusive and masked by high density of glial cells. Throughout its extent, some surviving cells with neuronal features were observed (Fig. 2 B, D, G, I). These units appeared slightly elongated dorso-ventrally often showing evidence of emerging dendrites at each end. They were similar to those found in the normal monkey LGNd or in the LGNd contralateral to the cortical ablation. They stained moderately to intensely with cytochrome oxidase histochemistry (Fig 2. C, E, H, J). They did not appear degenerated or picnotic. Although it was possible to distinguish boundaries between magno- and parvo cellular layers in Nissl-stained sections there remains little evidence for the definition of further laminae (Fig. 2 A, F). The LGNd on the side opposite to the cortical ablation (see Fig. 4) appeared in every manner identical to that of a normal *C. Aethiops* (see Guillery et al., 1984).

LGNd size and composition

The estimated volume of the LGNd and its constituent layers and interlaminar compartments are given in table 1. The volume of the LGNd in a normal monkey is 39.43 mm³. This volume is comparable to that found in the LGNd contralateral (right) to the cortical ablation in hemispherectomized cases which are 34.67 mm³ (SHG4) and 50.31 mm³ (SHG3).

The percentage of the total volume occupied by individual layers and interlaminar neuropil are given in table 2. The percentage of laminar volume occupied by magnocellular layers was similar in the normal monkey and in the LGNd contralateral to the cortical ablation, ranging between 17.37% and 22.35%. Similarly, the percentage of laminar volume occupied by parvocellular layers was close to what is seen in the normal animal and in the LGNd contralateral to the cortical ablation, ranging between 77.65 and 82.63%. These proportions were quite different in the LGNd ipsilateral to the cortical lesion where the magnocellular layers occupied 42% (SHG3) and 28.3% (SHG4) and in which the parvocellular layers occupied 58% (SHG3) and 71.7% (SHG4) of laminar volume.

The percentage of the LGNd receiving crossed and uncrossed retinal input in the normal monkey as well as in the LGNd contralateral to the cortical lesion were typically 60% and 40 % respectively (Clark, 1941) (table 2). This proportion was maintained when parvocellular and magnocellular layers were considered separately. In the LGNd ipsilateral to the cortical lesion the crossing pattern of retinal projections was disrupted. There was a greater reduction of crossed than uncrossed projections and this disruption was greater in the parvocellular layers than in the magnocellular layers. The greater reduction of the external parvocellular layer that comprises crossed fibres coming from the temporal retina of the right eye changed the proportion of the LGNd that receives crossing retinal axon terminals.

In both SHG3 and SHG4 there was a 73% reduction in the total size of the LGNd ipsilateral to the lesion when compared to the contralateral LGNd. LGNd layers were not equally affected by the cortical ablation. In hemispherectomized animals, magnocellular layers underwent less reduction than parvocellular layers and

this was particularly evident when comparing the internal magnocellular layer with the external parvocellular layer. In both lesioned monkeys, the internal magnocellular layer exhibited less reduction of its size compared to the external magnocellular layer and the internal parvocellular layer was less affected than the external parvocellular layer as was also observed by Weller and Kaas (1989).

Retinal projections

Four distinct layers of labelling were present in the degenerated LGNd in both SHG3 and SHG4. Uncrossed input from the left eye (Figs 3 A, C) defines the internal magnocellular (MI) and parvocellular (PI) layers, whereas crossed input from the right eye (Figs 2 B, D) defines the external magnocellular (ME) and parvocellular layers (PE). In the ipsilateral LGNd of both SHG3 (Fig 4) and SHG4 (not shown), normal patterns of retino-geniculate projections were observed. In both the hemispherectomized monkeys' ipsilateral (Figs 3) and contralateral LGNd (Figs 4 A, B), more intense labelling was found in ME and MI than in PE and PI. In the contralateral LGNd of SHG3 (Fig. 3 A, B), the outer parvocellular leaflets (PI-LE and PE-LE) exhibited diffuse or discontinuous patchy labelling, unclear labelling of S layers and tenuous HRP labelling of crossed projections to magnocellular interlaminar zone (Imm). In the ipsilateral LGNd of SHG4 (Fig. 3 C, D), labelling in outer parvocellular layers (PI-LE and PE-LE) was more uniform, clearer labelling of S layers being observed in some sections (not shown); HRP labelling of contralateral projections to Imm was less patchy and clearer (Fig. 3 D)

Discussion

Size of the LGNd

The volume of the LGNd in a normal *Cercopithecus Aethiops* was reported to be 82.78mm³ (Browne & Simmons, 1984). This value is greater than that reported here. This discrepancy could be attributed to the fact that the volumes reported in the present study were not corrected for shrinkage and that the LGNd was subject to important inter-individual variation (Ahmad & Spear, 1993). There are unfortunately no report on the relative size of laminar and interlaminar compartments of the LGNd in *C. Aethiops*. In *Macaca mulatta* however 83.5% of the LGNd is laminar volume (Malpeli et al., 1996). This proportion is greater to what we found in *C. Aethiops* (60%). This discrepancy could stem from both individual and interspecific differences. The consistency in the proportion of LGNd occupied by cell laminae and interlaminar zones throughout the normal and LGNd contralateral to the cortical lesion indicates that the cases we studied were similar in terms of LGNd size and composition. The greater proportion occupied by interlaminar zones in the LGNd ipsilateral to the cortical lesion indicates that cell laminae have undergone a greater reduction in size. The proportion of the LGNd occupied by magno- and parvo cellular layers was similar in the normal and in the LGNd contralateral to the cortical lesion and also similar to that previously reported for *C. Aethiops*. (Hassler, 1966). The ratio of the volume of parvocellular layers over that of magnocellular layers is typical for a diurnal primate (Chacko, 1948; Hassler, 1966; Ahmad & Spear, 1993). The magnocellular layers accounted for a greater proportion of laminar size in the LGNd ipsilateral to the cortical ablation supporting a greater degeneration of retinal projections to the parvocellular layers compared to the magnocellular layers.

Retinal projections

The degenerated LGNd of the hemispherectomized monkeys continued to receive complementary laminar eye-specific retinal input. In visual cortex-lesioned monkeys the relay cells of the preserved geniculo-extrastriate pathways (Hendrickson & Dineen, 1982; Cowey & Stoerig, 1989) could be instrumental in sustaining retino-geniculate projections. However, in hemispherectomized monkeys all striate and extrastriate visual cortices have been removed, eliminating the effect of geniculate relay cells on the survival of retinal projections. We have previously observed some residual geniculate cells that appeared to be neuronal (Ptito et al., 1996) but it is not known whether these cells maintain or develop projections outside the LGNd. Little is known about the nature of the surviving cells in the LGNd following a cortical disconnection. Relay cells have been found to survive in LGNd of cats with a total cortical disconnection (Madarasz et al., 1983). Some relay cells have been reported to develop a myelinated soma and dendrites and to possess presynaptic sites on their dendrites. It has been proposed that the establishment of new connections through dendrite axonization of relay neurons is a main factor in explaining the survival of relay cells following axotomy (Hámori & Silakov, 1980; Hámori & Silakov, 1981; Madarasz et al., 1983). There is no evidence for such survival of relay cells in rabbits (Rose & Woolsey, 1943; Ralston & Chow, 1973) and monkeys (Walker, 1935; Kisvárdy et al., 1991). Even though relay cell axons do not appear to emit collaterals intrinsic to the LGNd, they do however emit collaterals to the thalamic reticular nucleus (see Garey et al., 1991). Whether a relay cell can survive with its sole retrograde support coming from the thalamic reticular nucleus is not known. It seems likely that the LGNd in hemispherectomized monkeys comprises only residual interneurons and the observed residual retinal projections would arrive at a dead-end.

The failure of retino-geniculate projections to degenerate completely following hemispherectomy could also depend upon the availability of post-synaptic sites on the few remaining neurons. In the normal monkey, retino-geniculate terminals are presynaptic to both, relay cells and interneurons, which participate in the formation of triades (Colonnier & Guillery, 1964; Szentágothai, 1973; Hámori et al., 1974; Wilson, 1989). In visual cortex-lesioned monkeys, retinal terminals are presynaptic to interneuron dendrites which make synaptic contact with each other and are also presynaptic to the remaining projection neurons (Kisvárdy et al., 1991). Interneurons in this arrangement could survive total relay cell depletion as they are both pre- and post-synaptic to each other. This circuitry could also be supplied by an input from the thalamic reticular nucleus and from the midbrain (Kisvárdy et al., 1991). It is conceivable that this dead-end circuitry survives even the total degeneration of all relay cells since retinal terminals are still in contact with appropriate post-synaptic elements which are in turn pre-and post-synaptic to each other.

Our results showed that in the hemispherectomized monkeys, retinal projections were greatly reduced in size although magnocellular layers appeared to be slightly less affected than parvocellular layers. We have previously reported that RGC located in the central retina and presumed to be mainly P β -like cells suffered severe degeneration following a cerebral hemispherectomy (Herbin et al., 1999). This is in agreement with the important loss of retinal terminals and greater reduction of parvocellular layers. In infant visual cortex-lesioned macaques (less than 9 weeks) which were allowed long postsurgical survival times (>1 year), the retinal projections were nearly completely eliminated from the parvocellular layers while the terminals in magnocellular layers were intact (Weller & Kaas, 1989). These observations have been interpreted in support of the sustaining collateral hypothesis (Dineen &

Hendrickson, 1981; Dineen et al., 1982). The retrograde degeneration of the LGNd parvocellular layers removed the sole target for retinal P β -like cells (Bunt et al., 1975; Leventhal et al., 1981; Perry & Cowey, 1984; Perry et al., 1984) which in turn degenerated. The P α cells would be maintained by their projections to the superior colliculus or to other targets, and consequently their projections to the LGNd would also be maintained. Although some P α cells have been shown to project to both the LGNd magnocellular layers and the superior colliculus (Schiller & Malpeli, 1977; deMonasterio, 1978a; deMonasterio, 1978b; Leventhal et al., 1981), very few of these cells have been labelled with HRP injections to the superior colliculus (Perry & Cowey, 1984). Therefore, the sustaining collateral hypothesis cannot be used to explain the absence of α -like cell degeneration in the retina nor can it explain the near normal retinal projection to the magnocellular layers in visual cortex-ablated monkeys (Weller & Kaas, 1989). The present volumetric results showed a significant reduction in the size of retinal input to magnocellular layers. This important degeneration of retinal terminals could be the result of the death and retraction of projections from the important contingent of P α -like cells that do not send a collateral to the SC (Perry & Cowey, 1984). The remaining projections to the magnocellular layers could originate from cells that do send a collateral to the SC. We do not know whether any P α cells die following the retraction of their axon to the LGNd. Retinal ganglion cell death in hemispherectomized monkeys is confined to the fovea and its immediate surrounds (Herbin et al., 1999) which comprises mainly P β -like cells.

Why should P α cell projections to magnocellular layers remain practically unaffected in monkeys with partial striate cortex lesions and undergo a retraction of the same magnitude as parvocellular retinal projections in hemispherectomized monkeys is unclear since neurons in both layers project exclusively to striate cortex.

The most evident difference between the outcome of partial striate cortex ablation and unilateral cerebral hemispherectomy is that following striate cortex ablation, the affected region is always located between healthy sectors of the LGNd with a normal pattern and intensity of retinal terminals. The affected region is typically much wider in parvo- than in magnocellular layers. It is possible that a lattice of interneurons maintained by reciprocal dendro-dendritic synapses more easily bridges a narrow degenerated gap between spared sectors in the magno- than a wider gap in the parvocellular layers. In monkeys which had undergone a partial striate cortex ablation, label extended 200 to 500 μm into the degenerated segments of parvocellular layers while no gap was present in magnocellular layers (Weller & Kaas, 1989). In hemispherectomized monkeys the absence of spared sectors of magnocellular layers would result in greater interneuron depletion in the deafferented sectors than in cases with partial striate cortex ablations and hence in a greater retraction of $P\alpha$ cell projections to magnocellular layers. Synaptic sites would be more available in magnocellular layers (Weller & Kaas, 1989) since they contain more interneurons than parvocellular layers (Hámori et al., 1983; Montero & Zempel, 1986; Hendry, 1991) and since many of these interneurons do not degenerate following a cortical lesion (Hámori et al., 1983). The differential survival of relay cells and interneurons in the parvo- and magnocellular layers might explain the differential retraction of $P\beta$ and $P\alpha$ retinal terminals.

In the hemispherectomized monkeys, the interlaminar input between the magnocellular layers was preserved in the degenerated portion of the LGNd. This retinal input was also seen in normal monkeys (Kaas et al., 1978) and in infant monkeys which suffered striate cortex lesions (Weller et al., 1979; Weller & Kaas, 1989). The retinal input to the S layers and interlaminar zones arise from the W-like

cells (Weber et al., 1983) and there is evidence that most cells of this category project to the SC (Perry & Cowey, 1984). Whether they project through collaterals to both the LGN and SC is not known. The persistence of this retinal input could also argue in favour of the sustaining collateral hypothesis. However, as stated above, intrinsic sustaining properties of the LGNd are not taken into account in this explanation.

In summary, following a cerebral hemispherectomy as opposed to a striate cortex lesion, all geniculo-cortical connections are removed. If indeed geniculo-extrastriate projections are the main support for the maintenance of retinal projections to parvocellular layers, one would have predicted that all retinal projections to the parvo-cellular layers should degenerate and retract following hemispherectomy since $P\beta$ cells cannot be sustained by a collateral projection. Our results do not support this prediction. Increasing target independence for survival of RGC as well as persistence of dead end circuits could both contribute in sustaining retinal projections to LGNd parvocellular layers (see Lomber et al., 1993). Moreover, the sustaining collateral hypothesis can account for the retraction of geniculate retinal terminals from $P\alpha$ cells that do not send a collateral to the superior colliculus.

Acknowledgments

This work was supported by grants to M. P. from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and the Ministère de l'Éducation du Québec (Fonds FCAR), and to M. H. from the Cordeau post-doctoral fellowship and the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ). The authors are grateful to Dr P. Reuter-Lorenz for editing the manuscript.

References

- Ahmad A, Spear P (1993) Effects of ageing on the size, density, and number of rhesus monkey lateral geniculate neurons. *J Comp Neurol* 334: 631-643
- Benevento LA, Yoshida K (1981) The afferent and efferent organisation of the lateral geniculo-prestriate pathways in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 203: 455-474
- Browne B, Simmons RMT (1984) Quantitative studies of the evolution of the thalamus in primates. *J Hirnforsch* 25: 261-274
- Bunt AH, Hendrickson AE, Lund JS, Lund RD, Fuchs AF (1975) Monkey retinal ganglion cells : morphometric analysis and tracing of axonal projections, with a consideration of the peroxidase technique. *J Comp Neurol* 164: 265-85
- Chacko LW (1948) The laminar pattern of the lateral geniculate body in the primates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 11: 211-224
- Clark WE Le Gros (1941) The laminar organization and cell content of the lateral geniculate body in the monkey. *J Anat* 75: 419-433
- Colonnier M, Guillery RW (1964) Synaptic organization in the lateral geniculate nucleus of the monkey. *Zeit fur Zellforsch* 62: 333-355
- Cowey A, Stoerig P (1989) Projection patterns of surviving neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus following discrete lesions of striate cortex : implications for residual vision. *Exp Brain Res* 75: 631-638
- deMonasterio FM (1978a) Properties of concentrically organized X and Y ganglion

cells of macaque retina. *J Neurophysiol* 41: 1394-1447

deMonasterio FM (1978b) Properties of ganglion cells with atypical receptive-field organization in retina of macaques. *J Neurophysiol* 41: 1435-1449

Dineen J, Hendrickson A, Keating EG (1982) Alterations of retinal inputs following striate cortex removal in adult monkey. *Exp Brain Res* 47: 446-456

Dineen JT, Hendrickson AE (1981) Age-correlated differences in the amount of retinal degeneration after striate cortex lesions in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21: 749-752

Garey LJ, Dreher B, Robinson SR (1991) The organization of the visual thalamus. In: Dreher B, Robinson SR (eds) *Neuroanatomy of the visual pathways and their development*. CRC Press, Boca Raton, pp 176-234

Guillery RW, Hickey TL, Kaas JH, Felleman DJ, DeBruyn EJ, Sparks DL (1984) Abnormal central visual pathways in the brain of an albino green monkey (*Cercopithecus aethiops*). *J Comp Neurol* 226: 165-183

Hámori J, Pasik P, Pasik T (1983) Differential frequency of P-cells and I-cells in magnocellular and parvocellular laminae of monkey lateral geniculate nucleus. An ultrastructural study. *Exp Brain Res* 52: 57-66

Hámori J, Pasik T, Pasik P, Szentágothai J (1974) Triadic synaptic arrangements and their possible significance in the lateral geniculate nucleus of the monkey. *Brain Res* 80: 379-393

Hámori J, Silakov VL (1980) Plasticity of relay neurons in dorsal lateral geniculate

- nucleus of the adult cat : morphological evidence. *Neuroscience* 5: 2073-2077
- Hámori J, Silakov VL (1981) Myelinated perikaria and dendrites in lateral geniculate nucleus of the cat following chronic cortical deafferentation. *J Neurocytol* 10: 879-888
- Hassler R (1966) Comparative anatomy of the central visual systems in day- and night-active primates. In: Hassler R, Stephan H (eds) *Evolution of the forebrain*. Plenum, Frankfurt, pp 419-434
- Hendrickson AE, Dineen JT (1982) Hypertrophy of neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus following striate cortex lesions in infant monkeys. *Neurosci Lett* 30: 217-222
- Hendry SHC (1991). Delayed reduction in GABA and GAD immunoreactivity of neurons in the adult monkey dorsal lateral geniculate nucleus following monocular deprivation or enucleation. *Exp Brain Res* 86: 47-56
- Herbin M, Boire D, Théoret H, Ptito M (1999) Transneuronal degeneration of retinal ganglion cells in early hemispherectomized monkeys. *NeuroReport* 10: 1447-1452
- Kaas JH, Guillery RW, Allman JM (1972) Some principles of organization in the dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain Behav Evol* 6: 253-299
- Kaas JH, Huerta MF, Weber JT, Harting JK (1978) Patterns of retinal terminations and laminar organization of the lateral geniculate nucleus of primates. *J Comp Neurol* 182: 517-554
- Kisvárdy ZF, Cowey A, Stoerig P, Somogyi P (1991) Direct and indirect retinal

input into degenerated dorsal lateral geniculate nucleus after striate cortical removal in monkey : implications for residual vision. *Exp Brain Res* 86: 271-292

Leventhal AG, Rodieck RW, Dreher B (1981) Retinal ganglion cell classes in Old-World monkey : morphology and central projections. *Science* 213: 1139-1142

Lomber SG, Payne BR, Cornwell P, Pearson HE (1993) Capacity of retinogeniculate pathway to reorganize following ablation of visual cortical areas in developing and mature cats. *J Comp Neurol* 338: 432-457

Madarasz M, Somogyi J, Silakov VL, Hámori J (1983) Residual neurons in the lateral geniculate nucleus of adult cats following chronic disconnection from the cortex. *Exp Brain Res* 52: 363-374

Malpeli JG, Lee D, Baker FH (1996). Laminar and retinotopic organization of the macaque lateral geniculate nucleus : magnocellular and parvocellular magnification functions. *J Comp Neurol* 375: 363-377

Matthews MR (1964) Further observations on transneuronal degeneration in the lateral geniculate nucleus of the macaque monkey. *J Physiol* 98: 255-263

Mesulam MM (1978) TMB for HRP histochemistry : a non-carcinogenic blue reaction product with superior sensitivity for visualizing neural afferents and efferents. *J Histochem Cytochem* 26: 106-117

Mettler FA (1943). Extensive unilateral cortical removals in the primate : physiologic effects and resultant degeneration. *J Comp Neurol* 115: 185-245

Mihailovic LT, Dragoslava C, Dekleva N (1971) Changes in the numbers of neurons

and glial cells in the lateral geniculate nucleus of the monkey during retrograde cell degeneration. *J Comp Neurol* 142: 223-230

Montero VM, Zempel J (1986) The proportion and size of GABA-immunoreactive neurons in the magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus of the rhesus monkey. *Exp Brain Res* 62: 215-223

Pasik P, Pasik T, Hámori J, Szentágothai J (1973) Golgi type II interneurons in the neuronal circuit of the monkey lateral geniculate nucleus. *Exp Brain Res* 17:18-34

Payne BR, Pearson HE, Cornwell P (1984) Transneuronal degeneration of beta retinal ganglion cells in the cat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 222: 15-32

Peacock JH, Combs CM (1965) Retrograde cell degeneration in diencephalic and other structures after hemidecortication of rhesus monkeys. *Exp Neurol* 11: 367-399

Perry VH, Cowey A (1984) Retinal ganglion cells that project to the superior colliculus and pretectum in the macaque monkey. *Neuroscience* 12: 1125-1137

Perry VH, Oehler R, Cowey A (1984) Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience* 12: 1101-1124

Powell TPS (1952) Residual neurons in the human thalamus following hemidecortication. *Brain* 75: 571-584

Ptito M, Herbin M, Boire D, Ptito A (1996) Neural bases of residual vision in hemicorticectomized monkeys. *Prog Brain Res* 112: 385-404

Ralston HD, Chow KL (1973) Synaptic reorganization in the degenerating lateral geniculate nucleus of the rabbit. *J Comp Neurol* 147: 321-350

- Rodieck RW, Watanabe M (1993) Survey of the morphology of macaque retinal ganglion cells that project to the pretectum, superior colliculus, and parvicellular laminae of the lateral geniculate nucleus. *J Comp Neurol* 338: 289-303
- Rose JE, Woolsey CN (1943) A study of thalamo-cortical relations in rabbits. *Bull Johns Hopkins Hosp* 2: 65-128
- Schiller PH, Malpeli JG (1977) Properties of tectal projections of monkey retinal ganglion cells. *J Neurophysiol* 40: 428-445
- Silverman MS, Tootell RBH (1987) Modified technique for cytochrome oxidase histochemistry : increased staining intensity and compatibility with 2-deoxyglucose autoradiography. *J Neurosci Meth* 19: 1-10
- Szentágothai J (1973) Neuronal and synaptic architecture of the lateral geniculate body. In: Jung R (ed) *Handbook of Sensory Physiology*. Springer, Berlin, pp 141-176
- Tong L, Spear PD, Kalil RE, Callahan EC (1982) Loss of retinal X-cells in cats with neonatal or adult visual cortex damage. *Science* 217: 72-75
- Walker AE (1935) The retrograde cell degeneration in the thalamus of macacus rhesus following hemidecortication. *J Comp Neurol* 62: 407-419
- Walker AE (1938) The thalamus of the chimpanzee. II. Its nuclear structure, normal and following hemidecortication. *J Comp Neurol* 69: 487-507
- Weber JT, Huerta MF, Kaas JH, Harting JK (1983) The projections of the lateral geniculate nucleus of the squirrel monkey : studies of the interlaminar zones and the S layers. *J Comp Neurol* 213: 135-145

Weller RE, Kaas JH (1984) Developmental changes in susceptibility to retinal ganglion cell loss after lesions of visual cortex in primates and other mammals. In: Stone J, Dreher B, Rapaport DH (eds) Development of visual pathways in mammals. Alan R Liss, New York, pp 289-302

Weller RE, Kaas JH (1989) Parameters affecting the loss of ganglion cells of the retina following ablations of striate cortex in primates. *Vis Neurosci* 3: 327-349

Weller RE, Kaas JH, Wetzel AB (1979) Evidence for the loss of X-cells of the retina after long-term ablation of visual cortex in monkeys. *Brain Res* 160: 134-138

Wilson JR (1989) Synaptic organization of individual neurons in the macaque lateral geniculate nucleus. *J of Neurosci* 9: 2931-2953

Wong-Riley MTT (1972) Changes in the dorsal lateral geniculate nucleus of the squirrel monkey after unilateral ablation of the visual cortex. *J Comp Neurol* 146: 519-48

Yukie M, Iwai E (1981) Direct projection from the dorsal lateral geniculate nucleus to the prestriate cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 201: 81-97

Legends

Figure 1. Coronal sections through the thalamus in hemispherectomized monkeys SHG3 (A) and SHG4 (B). Note the shrunken aspect of the entire diencephalon ipsilateral to the cortical ablation. *Abbreviations:* Cd, nucleus caudatus; Cl, Claustrum; LGNd, lateral geniculate nucleus; Put, Putamen; Rt, nucleus reticularis thalami; SN, Substantia nigra. Scale bar: 5 mm.

Figure 2. The dorsal lateral geniculate nucleus in hemispherectomized monkeys. In both cases the LGNd in SHG3 (A) and SHG4 (F) as it appears stained for Nissl substance. Although significantly gliotic, LGNd in both cases contains cells that appear to be neuronal (pointed with arrow). In Nissl stained sections of SHG3 (B, D) and SHG4 (G, I) cells with a clear poorly stained nucleus containing a distinct nucleolus and more darkly stained cytoplasm are distinct in both parvo- (B,G) and magnocellular layers (D, I). Cells with a similar shape and size are also found on sections reacted for cytochrome oxidase histochemistry in parvo- (C, H) and magnocellular layers (E, J). Scales are the same for A and F (1mm) and B-E and G-J (40 μ m).

Figure 3. Darkfield digital photomicrographs of autoradiographs and HRP-labelled retinal projections from the monkeys SHG3 (A, B) and SHG4 (C, D) in the LGNd ipsilateral to the cortical ablation (left side in both cases). Uncrossed retinal projections in the left LGNd are shown in SHG3 (A) and SHG4 (C) by the location of transported protein following an intraocular injection of ^3H -proline in the left eye. Crossed retinal projections in the left LGNd are shown in SHG3 (B) and SHG4 (D) as shown by TMB histochemistry revealing anterogradely transported WGA-HRP

injected in the right eye. Dotted line indicates the border between MI and PI(LI).
Abbreviations: Imm, interlaminar zone between the internal (MI) and external magnocellular (ME) layers; PE(LI) and PE(LE), respectively internal and external leaflets of the external parvocellular layer (PE); PI(LI) and PI(LE), respectively internal and external leaflets of the internal parvocellular layer (PI), Si, internal superficial layer. In all frames, the scale is the same as in C, medial is to the right.

Figure 4. Darkfield digital photomicrographs of autoradiographs and HRP-labelled retinal projections from the monkeys SHG3 in the LGNd contralateral to the cortical ablation (right LGNd). Uncrossed retinal projections in the right LGNd (A) as shown by TMB histochemistry revealing anterogradely transported WGA-HRP injected in the right eye. Crossed retinal projections in the right LGNd are shown by the location of transported protein following an intraocular injection of ^3H -proline in the left eye (B). Abbreviations the same as in figure 4. PGN, pregeniculate nucleus. Medial is to the left.

Figure 5. Histogram of the ratios of left over right volume of retinal terminal fields in each layer of the LGNd in hemispherectomized monkeys. Numeric values for each percentage are above each bin.

Figure 1

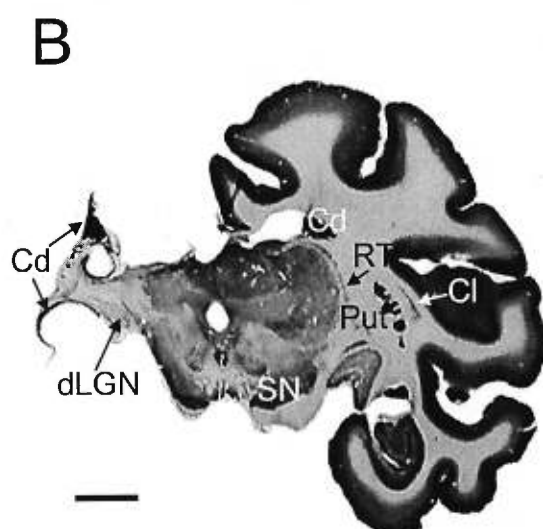
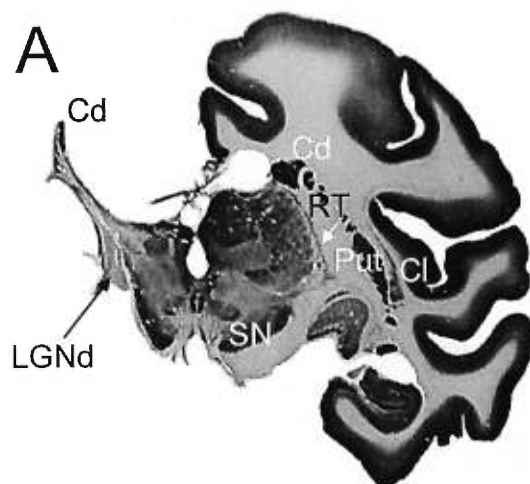


Figure 2

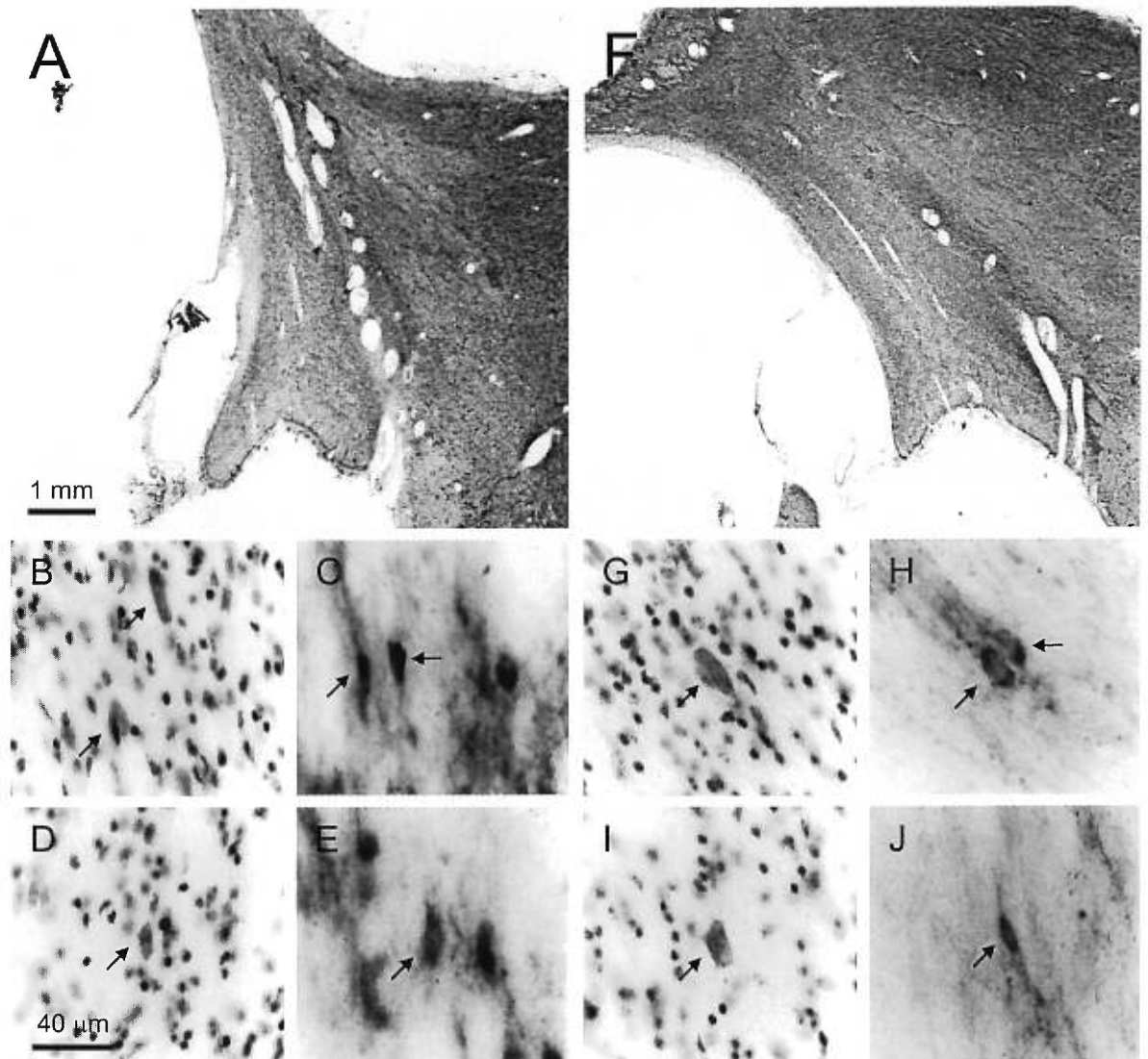


Figure 3

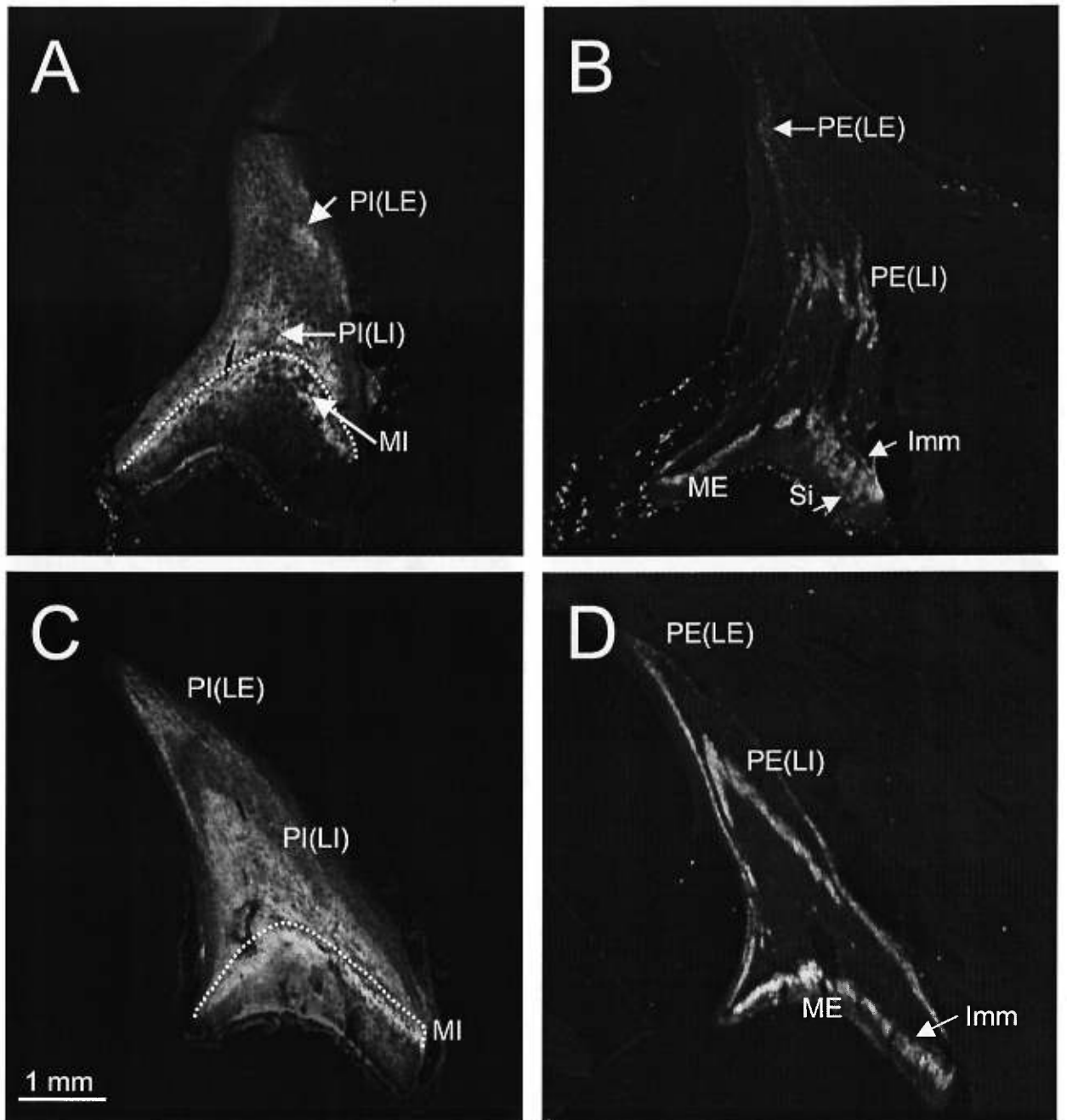


Figure 4

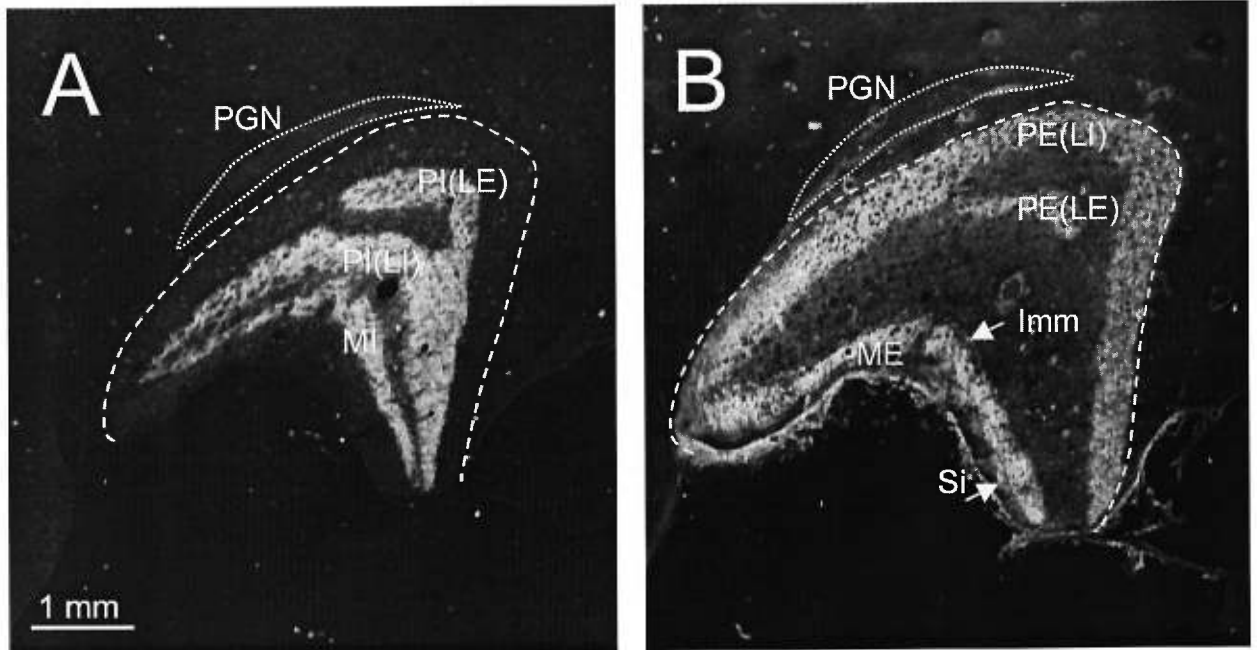


Figure 5

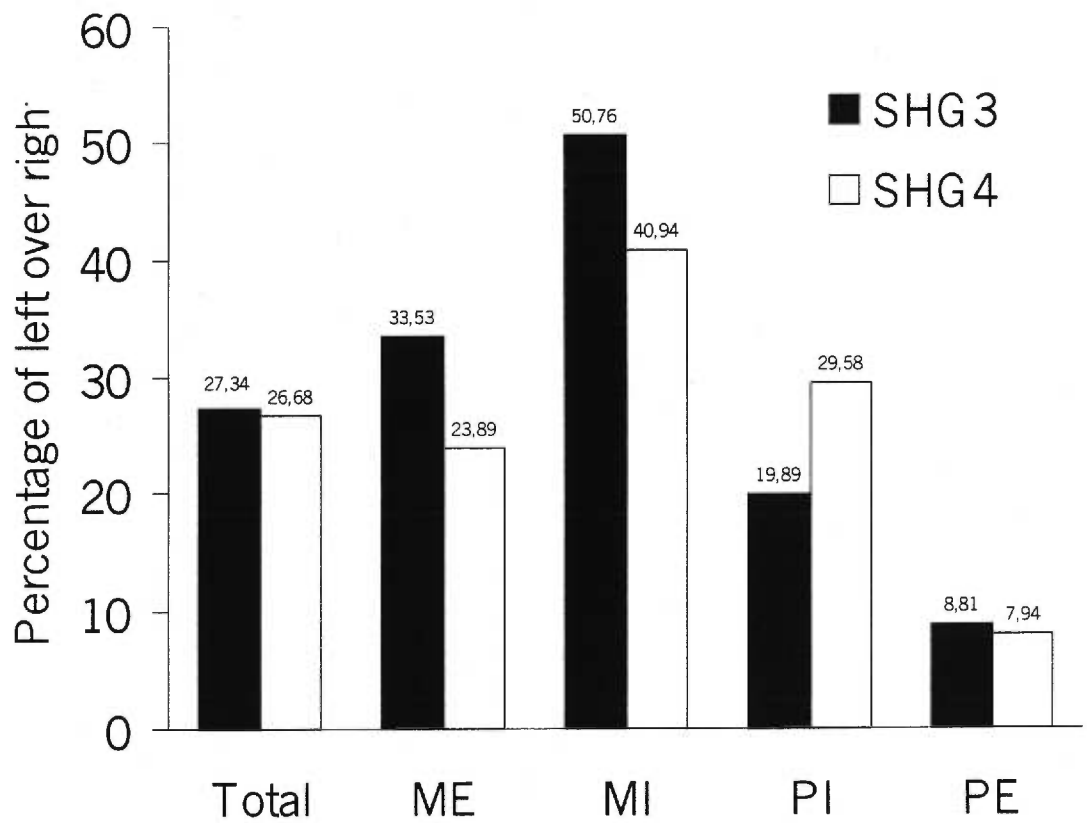


Table 1. Volumes (mm^3) of the dorsal lateral geniculate and size occupied by retinal projections in each layer.

	SN3	SHG3		SHG4	
	(control)	left	right	left	right
Total	39.43	13.76	50.31	9.25	34.67
ME	3.15	1.34	4.00	0.55	2.30
MI	2.17	1.16	2.28	0.65	1.58
PI	7.30	2.02	10.15	2.15	7.26
PE	11.17	1.43	16.27	0.89	11.21
Laminar	23.78	5.95	32.71	4.23	22.35
Interlaminar	15.64	7.80	17.60	5.02	12.32

Table 2. Percentage of the total, laminar, parvo- and magnocellular volume of the lateral geniculate nucleus occupied by retinal projections in a normal monkey (SN3) and monkeys with an ablation of the left cortical mantle (SHG3 and SHG4).

	SN3 (control)	SHG3 left	SHG3 right	SHG4 left	SHG4 right
% of total					
ME	7.99	9.76	7.96	5.94	6.64
MI	5.49	8.43	4.54	7.00	4.56
PI	18.51	14.67	20.17	23.21	20.94
PE	28.33	10.42	32.35	9.62	32.33
Laminar	60.32	43.28	65.01	45.77	64.47
Interlaminar	39.68	56.72	34.99	54.23	35.53
% of Laminar					
ME	13.25	22.55	12.24	12.98	10.29
MI	9.10	19.48	6.98	15.30	7.08
PI	30.69	33.90	31.02	50.70	32.48
PE	46.96	24.07	49.76	21.02	50.15
Crossed	60.21	46.62	62.00	34.00	60.44
Uncrossed	39.79	53.38	38.00	66.00	39.56
% of parvocellular					
Crossed	60.48	41.53	61.60	29.30	60.70
Uncrossed	39.52	58.47	38.40	70.70	39.30
% of magnocellular					
Crossed	59.27	53.65	63.67	45.90	59.25
Uncrossed	40.73	46.35	36.33	54.10	40.75

CHAPITRE 4

Article 3:

Anatomical sparing in the superior colliculus of hemispherectomized monkeys

Soumis à: Neuroscience Research

**Anatomical sparing in the superior colliculus of
hemispherectomized monkeys.**

**Hugo Theoret¹, Denis Boire², Marc Herbin^{1,2}, Christian Casanova^{1,2} and
Maurice Ptito^{1,2}**

¹Groupe de Recherche en Neuropsychologie Expérimentale and ²École d'Optométrie,
Université de Montréal, CP 6128, Montréal, PQ, Canada, H3C 3J7

25 pages, 5 figures and 1 table

Correspondence to:

Dr Maurice Ptito
École d'Optométrie
Université de Montréal
CP 6128, Montréal, PQ, Canada, H3C 3J7
Tel: [REDACTED]
Fax: (514) 343-2382
e-mail: [REDACTED]

Abstract

Using the monkey as a model for human hemispherectomy, the effects of early removal of a whole cerebral hemisphere on the quantitative cytoarchitecture and cytochrome oxidase histochemistry of the superior colliculus (SC) were evaluated. In addition, retinofugal projections to the SC were studied using intraocular injections of tritiated proline and HRP. Results show that the SC ipsilateral to the cortical lesion suffers a 29.9 % average volume reduction and a 32.7% total loss of neurons compared to the contralateral SC. Neuronal densities and metabolic activity are similar in normal and hemispherectomized monkeys. There are no differences in the distribution of retinal terminals in the ipsilesional SC when compared to a normal control. These data indicate that the superior colliculus retains functional capabilities and is supplied with a normal pattern of retinal inputs following hemispherectomy in monkey.

Key Words: Hemispherectomy; visual cortex lesion; residual vision; degeneration; stereology; primate; retinal projections.

Introduction

Residual visual capabilities of cats and primates with primary visual cortex lesions have been attributed to extrastriate cortices (for review, see Stoerig and Cowey, 1997). When all visual cortical areas of one hemisphere are removed, some visual functions believed to be mediated by the superior colliculus (SC) may also persist. Visual orienting to stimuli located in the hemianopic field has been reported in the hemispherectomized cat (Hovda and Villablanca, 1990), monkey (Ptito et al., 1996) and man (Perenin and Jeannerod, 1978; Ptito et al., 1991; Braddick et al., 1992; Wessinger et al., 1996). However, some studies report that hemispherectomy subjects are unable to detect, orient or saccade accurately to stimuli presented in their blind hemifield (Tusa et al., 1986; Stoerig et al., 1996; King et al., 1996; Herter et al., 1998, 1999).

The magnitude and nature of any possible remaining visual capabilities in the blind hemifield of hemispherectomy subjects will depend upon the state of neuronal pathways which resist degeneration. Striate cortex lesions in young monkeys lead to retrograde degeneration of the lateral geniculate nucleus and subsequent transneuronal degeneration of P β -like retinal ganglion cells (RGC) (Cowey et al., 1989). Even when extrastriate cortex is involved, there is no evidence for degeneration of other RGC types (Cowey et al., 1999; Herbin et al., 1999). In hemispherectomized monkeys, RGC degeneration is limited to the fovea and its immediate surrounds (Herbin et al., 1999). Therefore, the hemiretina subserving the

blind hemifield contains a population of RGC which could maintain its normal projection to the SC.

The role of the SC in orienting behaviors is well documented (see Moschovakis et al., 1996) and « appears to be of the primitive reflex type » (Guitton, 1999). Indeed, reflexive saccades can be generated in the absence of striate cortex (Mohler and Wurtz, 1977) or frontal eye field (Schiller et al., 1980) but are abolished by subsequent ablation of the SC. Furthermore, patients with frontal lobe lesions have been shown to generate irrepressible saccades (Guitton et al., 1985).

Absence of reflexive saccades in hemispherectomy subjects suggests that either the SC undergoes severe degeneration following the cortical ablation or that extrastriate cortices are necessary for the expression of SC-mediated residual visual behaviors. Degeneration of the ipsilesional SC seems unlikely in light of recent evidence showing that hemispherectomized patients can generate express saccades in an auditory gap task (Reuter-Lorenz et al., 1999) known to be mediated by the SC (Dorris and Munoz, 1995; Taylor et al., 1999). This raises the possibility that retinal inputs to the SC are altered following hemispherectomy.

Sparing of visual orienting in early hemispherectomized cats has been correlated with metabolic preservation and minimal cellular degeneration of the SC (Hovda and Villablanca, 1990; Hovda et al., 1992) but there are no available data on the anatomy of this structure following massive cortical ablation in primates. We have used unbiased stereological techniques, cytochrome oxidase histochemistry and neuronal

tracing methods to assess the functional potential of the SC in hemispherectomized monkeys.

Materials and methods

Four green monkeys (*Cercopithecus aethiops sabeus*) were used in the present experiments. Two of them underwent a left cerebral hemispherectomy at post-natal ages of 6 (SHG3) and 8 (SHG4) months (see Ptito et al., 1996 for detailed procedures) and two normal animals (SN3, SN4) served as controls. Regulations of the Canadian Council on Animal Protection (CCAP) were followed and the experimental protocol was approved by the Université de Montréal Research Ethics Committee. After a survival period of 45 (SHG4) and 50 (SHG3) months, the two hemispherectomized animals received intravitreal injections of tritiated proline (5 mCi in 100 μ l sterile saline) in the left eye, and 100 μ l of 5% WGA-HRP in the right eye 7 days later. One normal monkey only received a right eye proline injection. Transcardial perfusion was performed ten days after the proline injection and 40 μ m frozen sections were stained with cresyl violet. Alternate sections were processed for HRP histochemistry, autoradiography and cytochrome oxidase histochemistry (CO). The autoradiography was done using Kodak NTB2 emulsion. After 6 to 8 weeks of exposure, the slides were developed in Kodak D-19.

Volumetric measurements were performed using an image analysis system (MCID). The outline of the SC was digitally drawn on a monitor connected to the microscope at a magnification of 62x. Each section on which the SC appeared was

analyzed and the total volume of the structure was obtained by multiplying the sum of the surface areas by section thickness and distance between sections.

Unbiased estimation of cell number in SC was obtained by using the optical disector method (West & Gundersen, 1990) combined with a systematic random sampling scheme under x100 and x40 objectives. Approximately 100 disectors per nucleus were performed on an average of 8 equally spaced sections. Stereological parameters are detailed in Table 1. To validate our sampling procedure, coefficients of error (CE) were calculated (Gundersen and Jensen, 1987). Differences in volume, cell density and cell number were estimated by comparing the left and right SC within the same animal. This comparison controls for interindividual variation known to be significant in other visual subcortical structures (Ahmad and Spear, 1993; Blasco et al., 1999).

Results

Extent of lesion, tracer injection and gross anatomy

Histological analysis revealed that all known visual cortical areas were removed in the two lesioned monkeys (Figure 1). In both animals, parts of the hippocampus, olfactory tubercle and entorhinal cortex were left intact. There was surgical damage neither to the lateral geniculate nor pulvinar nuclei although both of these structures underwent severe degeneration. Figure 2 shows a coronal section of the contralesional lateral geniculate nucleus (dLGN) of monkey SHG4. Retinal terminals were found in every part of the dLGN in all three injected animals indicating that the tritiated amino

acids and HRP injected into the eyes were incorporated by ganglion cells throughout the retina.

Figures 1 and 2 about here

In both hemispherectomized animals, the medio-lateral extent of the SC appeared reduced whereas dorso-ventral thickness remained unchanged (Figure 3). In Nissl and cytochrome oxidase stained sections, lamination was well defined, and superficial, intermediate and deep layers were readily distinguished in normal and lesioned monkeys. Gross inspection of the SC showed that neuronal densities were very similar in left and right SC of the lesioned animals while slight gliosis was apparent in the superficial layers of the ipsilesional SC.

Figure 3 about here

Cytoarchitecture and metabolic activity

Estimates of volume, number of cells and neuronal density are presented in Table 1. The right SC of the hemispherectomized animals (contralateral to the lesion) was similar to that of the normal monkeys in volume, number of cells and neuronal density. Volume reduction in the left (ipsilateral to the lesion) SC was 24.5% and 32.3% in SHG3 and SHG4 respectively. This loss in volume is matched by reductions in the total number of cells. In animal SHG3, there was a total cell loss of 28.3% in the left SC while in monkey SHG4, 38.5% of cells died following hemispherectomy.

Despite neuron number and collicular volume reductions, neuronal density variations between left and right SCs were low (SN3: 1.97%; SN4: 3.82%; SHG3: 4.94%; SHG4: 9.08%). The mean CE for the total number of cells was 0.06 indicating that the sampling procedure used in this study provided accurate estimates of total number of neurons. A mean CE of less than 0.1 for the estimate within each individual is considered to be highly reliable (Braendgaard et al., 1990). The observed mean variance of the individual total number of cells estimates (CE^2) was less than half the observed variance for the total number of cells (CV^2) (West and Gundersen, 1990). In addition, the relative error variance of individual estimates of the total number of neurons ($CE^2 \sim 0.0036$) was approximately 7% of the observed relative interindividual variance ($CV^2 \sim 0.2261$).

Table 1 about here

Cytochrome oxidase histochemistry revealed that distribution of metabolic activity was very similar in the right and left SCs of normal and lesioned animals (Figure 3). In both groups, the laminar organization of the SC was very apparent, and oxidative metabolism was maximum in the superficial layers. It thus appears that neuronal firing rates were not significantly altered in the SC ipsilateral to the removal of the whole cortical mantle as intra- and interindividual comparisons revealed no apparent differences in CO distribution.

Retinal projections

The distribution of retinal terminals in the superior colliculus of the early hemispherectomized monkeys was comparable to that of the normal control. In both HRP and ³H-proline experiments, the ipsilesional SC received comparable retinal input from the ipsi- and contralateral eyes (Figure 4). The strongest retinal innervation was found in the superficial layers of the SC (from surface to 50-100 μ m deep). This zone of intense labeling was accompanied by a less intense band of deeper labeling (200-300 μ m) (Figure 5). The upper limit of this layer was clearly demarcated while the lower margin was more irregular in shape.

Figure 4 about here

In both lesioned animals, the medial half of the SC was discontinuously and heavily labeled, and patches approximately 80 μ m deep and 250 μ m wide were apparent. These patches were separated by regions of less intense labeling (approximately 200 μ m wide) and were more clearly defined in the ipsilateral SC. In the posteromedial quadrant, there was a zone devoid of retinal input ipsilateral to the injected eye (Figure 5). This region corresponds to the monocular segment of the SC (Pollack and Hickey, 1979). Laterally, the layer of grains was more continuous and thinner. The anterolateral portion of the SC was weakly labeled. All these features were present in a similar fashion in the normal control monkey.

Figure 5 about here

Discussion

Cell counts and metabolic activity

The present results demonstrate that the superior colliculus ipsilateral to the cortical ablation suffers moderate cell loss in hemispherectomized monkeys. This cellular degeneration does not affect neuronal density and metabolic activity. These results are comparable to those reported in hemispherectomized cats (Villablanca and Hovda, 1989; Hovda and Villablanca, 1990). The cross-sectional area of the ipsilesional SC is reduced by 45.1% in adult-lesioned cats and by 28.7% in neonatal-lesioned cats (Villablanca and Hovda, 1989). This is close to the 28.2% volume reduction we observed in the young hemispherectomized monkeys. Furthermore, neuronal densities in the ipsilesional SC of neonatally hemispherectomized cats are not markedly different from those of normal animals (Villablanca and Hovda, 1989). Again, this corresponds well to the data obtained in the present study where no differences in neuronal density were observed between the right and left SCs of lesioned monkeys. Finally, metabolic imbalance between the SC of hemispherectomized cats as measured with cytochrome oxidase was reported to be mild (Hovda and Villablanca, 1990), which is commensurate with our own results.

The volume and cell number reductions reported here could have occurred through both anterograde and retrograde degeneration. Numerous cortical areas have been shown to project to all layers of the primate SC (Kaas and Huerta, 1988). Thus, removal of this cortical input could have induced some direct anterograde degeneration. Trans-synaptic retrograde degeneration could also have occurred

through projections from the SC to highly degenerated structures such as the dorsal lateral geniculate and pulvinar nuclei (Ptito et al., 1996). However, the lack of a direct projection to the cerebral cortex and the numerous subcortical connections of the SC (Kaas and Huerta, 1988) might explain the milder degeneration observed therein as compared to the dLGN (Ptito et al., 1996).

Retinal projections

The pattern of retinal input to the SC in normal and hemispherectomized green monkeys is similar to that of the macaque. Weak labeling of the anterolateral quadrant, absence of terminals in the posteromedial segment, heavier medial labeling, thinner lateral labeling and presence of patchy segments have all been reported in this species (Hubel et al., 1975; Pollack and Hickey, 1979). The distribution of retinal terminals was however more patchy than that of the macaque. This discrepancy can be attributed to inter-species differences or to methodological considerations such as the quantity of tracer uptake and the duration of emulsion exposure.

Our results show that the distribution of retinal terminals in the superior colliculus of green monkeys is not significantly altered following hemispherectomy. It has been reported that in monkeys with lesions circumscribed to area V1, retinal projections to the SC also appear to maintain normal distribution patterns (Dineen et al., 1982). This is not surprising since retrograde degeneration of retinal ganglion cells following visual cortex lesions is restricted to P β cells which project solely to the dLGN (Cowey et al., 1989). P α and P γ cells, which escape degeneration, project

to retinorecipient nuclei of the midbrain and diencephalon (Leventhal et al., 1981; Perry et al., 1984). In hemispherectomized monkeys, RGC degeneration was restricted to the central retina and followed a pattern similar to striate cortex lesioned animals, suggesting that cell loss is also restricted to P β cells (Herbin et al., 1999). Since the surviving cells in the SC are in great number, they can provide ample healthy targets to retinal terminals and sustain the large contingent of mostly peripheral RGC that do not die following hemispherectomy (Herbin et al., 1999).

In addition, a clear projection to the anterolateral portions of the superior colliculus was observed in both normal and hemispherectomized monkeys. This region is known to receive retinal inputs from the fovea (Cynader and Berman, 1972). These results are in agreement with data showing that some foveal RGC escape retrograde degeneration in hemispherectomized monkeys (Herbin et al., 1999).

Functional implications

The small reduction in volume and cell number, and the unaltered distribution pattern of oxidative metabolism and retinal terminals in the SC ipsilateral to the cortical ablation suggest that this structure maintains visual processing capabilities. This is in line with studies attributing an important role to the SC in residual vision following hemispherectomy (Perenin and Jeannerod, 1978; Ptito et al., 1991,1996; Braddick et al., 1992; Tomaiuolo et al., 1997). As in the hemispherectomized cat, the superior colliculus ipsilateral to the cerebral hemispherectomy in monkeys could theoretically mediate visually guided behaviors. This could be achieved either by

maintained retino-collicular projections (Ptito et al., 1996) or by the remaining hemisphere which continues to receive collicular input (Herter et al., 1998; Bittar et al., 1999). The results presented here are also in agreement with the hypothesis that the SC mediates the auditory gap effect reported in hemispherectomy subjects (Reuter-Lorenz et al. 1999)

Absence of residual visual orienting, however, has been reported in hemispherectomized monkeys (Tusa et al., 1986) and recently in humans (King et al., 1996; Stoerig et al., 1996; Herter et al., 1998, 1999; Faubert et al., 1999). Assuming that the SC in the above-mentioned studies is in an anatomical state similar to that reported in the present study, absence of residual vision suggests that extrastriate cortices are necessary for explicit residual vision to occur following cortical lesions (Tusa et al., 1986; Stoerig and Cowey, 1997). It is also possible that the loss of cells in the SC (33% in our monkeys) in conjunction with extrastriate cortex removal prevents some residual visual capacities from being mediated by this nucleus. It remains to be determined whether receptive field properties within the superior colliculus are abnormal in hemispherectomized monkeys, thereby contributing to the reported absence of residual vision.

The tonic inhibition exerted by the contralateral substantia nigra (SN) on the SC might contribute to a decrease in SC neuronal activity, as proposed in cats in which all visual cortical areas have been removed (Ciaramitaro et al., 1997). Similarly to what was shown in that species (Sprague, 1966; Wallace et al., 1990), destruction of the contralateral SN or transection of the commissure of the superior colliculus (CSC)

might also restore visual orienting in hemispherectomized monkeys. This surgically-induced recovery of visual orienting, coined the « Sprague effect », has never been thoroughly demonstrated in monkeys although a study by Tusa et al. (1986) reported no such effect in one animal. Knowledge of the effects of CSC transection or SN lesion would further our understanding of the role the SC plays in primate residual vision.

Acknowledgments

This work was supported by grants to M.P. from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and the Ministère de l'Éducation du Québec (Fonds FCAR). We thank D. Guitton for helpful comments on the manuscript.

References

- Ahmad, A., Spear, P.D., 1993. Effects of aging on the size, density, and number of rhesus monkey lateral geniculate neurons. *J. Comp. Neurol.* 334, 631-643.
- Blasco, B., Avendano, C., Cavada, C., 1999. A stereological study of the lateral geniculate nucleus in adult *Macaca nemestria* monkeys. *Vis. Neurosci.* 16, 933-941.
- Bittar, R., Ptito, M., Faubert, J., Dumoulin, S.O., Ptito, A., 1999. Activation of the remaining hemisphere following stimulation of the blind hemifield in hemispherectomized subjects. *NeuroImage* 10, 339-346.
- Braddick, O., Atkinson, J., Hood, B., Harkness, W., Jackson, G., Vargha-Khadem, F., 1992. Possible blindsight in infants lacking one hemisphere. *Nature* 360, 461-463.
- Braendgaard, B., Evans, S.M., Howard, C.V., Gundersen, H.J.G., 1990. The total number of neurons in the human neocortex unbiasedly estimated using optical disectors. *J. Microsc.* 159, 285-304.

- Ciaramitaro, V.M., Todd, W.E., Rosenquist, A.C., 1997. Disinhibition of the superior colliculus restores orienting to visual stimuli in the hemianopic field of the cat. *J. Comp. Neurol.* 387, 568-587.
- Cowey, A., Stoerig, P., Perry, V.H., 1989. Transneuronal retrograde degeneration of retinal ganglion cells after damage to striate cortex in macaque monkeys: selective loss of P β cells. *Neuroscience* 29, 65-80.
- Cowey, A., Stoerig, P., Williams, C., 1999. Variance in transneuronal retrograde ganglion cell degeneration in monkey after removal of striate cortex: effects of size of the cortical lesion. *Vision Res.* 39, 2642-3652.
- Cynader, M., Berman, N., 1972. Receptive-field organization of monkey superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 35, 187-201.
- Dineen, J.T., Hendrickson, A., Keating, E.G., 1982. Alterations of retinal inputs following striate cortex removal in adult monkey. *Exp. Brain Res.* 41, 338-345.
- Dorris, M.C., Munoz, D.P., 1995. A neural correlate for the gap effect on saccadic reaction times in monkey. *J. Neurophysiol.* 73, 2558-2562.

Faubert, J., Diaconu, V., Ptito, M., Ptito, A., 1999. Residual vision in the blind field of hemidecorticated humans predicted by a diffusion scatter model and selective spectral absorption of the human eye. *Vis. Res.* 39, 149-57.

Guitton, D., Buchtel, H.A., Douglas, R.M., 1985. Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Exp. Brain Res.* 58, 455-472.

Guitton, D., 1999. Gaze shifts in three-dimensional space: a closer look at the superior colliculus. *J. Comp. Neurol.* 413, 77-82.

Gundersen, H.J.G., Jensen, E.B., 1987. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *J. Microsc.* 147, 229-263.

Herbin, M., Boire, D., Théoret, H., Ptito, M., 1999. Transneuronal degeneration of retinal ganglion cells in early hemispherectomized monkeys. *Neuroreport* 10, 1447-1452.

Herter, T.M., Ptito, A., Ptito, M., Guitton, D., 1998. Visuo-oculomotor capabilities of hemidecorticate patients. *Soc. Neurosci. Abs.* 24, 1144.

- Herter, T.M., Reuter-Lorenz, P.A., Ptito, M., Ptito, A., Guitton, D., 1999. The superior colliculus alone mediates neither 'blindsight' nor 'reflexive' saccades in hemidecorticate patients in the gap and no-gap tasks. *Soc. Neurosci. Abs.* 25, 657.
- Hovda, D.A., Villablanca, J.R., 1990. Sparing of visual field perception in neonatal but not adult cerebral hemispherectomized cats. Relation with oxidative metabolism of the superior colliculus. *Behav. Brain Res.* 37, 119-132.
- Hovda, D.A., Villablanca, J.R., Adelson, P.D., 1992. Anatomical and metabolic corticotectal neuroplasticity after neonatal cerebral hemispherectomy: correlations with visual field sparing. *Brain Dysfunct.* 5, 3-26.
- Hubel, D.H., LeVay S., Wiesel T.N., 1975. Mode of termination of retinotectal fibers in macaque monkey: an autoradiographic study. *Brain Res.* 96, 25-40.
- Kaas, J.H., Huerta, M.F., 1988. The subcortical visual system of primates. In: Horst, D., Steklis, H.D., Erwin J. (Eds.), *Comparative primate neurobiology, Volume 4: Neurosciences.* Alan R. Liss Inc, New-York, pp. 327-391.
- King, S.M., Azzopardi, P., Cowey, A., Oxbury, J., Oxbury, S., 1996. The role of light scatter in the residual visual sensitivity of patients with complete cerebral hemispherectomy. *Vis. Neurosci.* 13, 1-13.

- Leventhal, A.G., Rodieck, E.W., Dreher, B., 1981. Retinal ganglion cells classes in old-world monkey: morphology and central connections. *Science* 213, 1139-1142.
- Mohler, C.W., Wurtz, R.W., 1977. Role of striate cortex and superior colliculus in visual guidance of saccadic eye movements in monkeys. *J. Neurophysiol.* 40, 74-94.
- Moschovakis, A.K., Scudder, C.A., Highstein, S.M., 1996. The microscopic anatomy and physiology of the mammalian saccadic system. *Prog. Neurobiol.* 50, 133-254.
- Perenin, M.T., Jeannerod, M., 1978. Visual function within the hemianopic field following early cerebral hemidecortication in man - I. Spatial localization. *Neuropsychologia.* 16, 1-13.
- Perry, V.H., Oehler, R., Cowey, A., 1984. Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience* 12, 1101-1123.
- Pollack, J.G., Hickey, T.L., 1979. The distribution of retino-collicular axon terminals in rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 185, 587-602.

- Ptito, A., Lepore, F., Ptito, M., Lassonde, M., 1991. Target detection and movement discrimination in the blind field of hemispherectomized patients. *Brain*, 114, 497-512.
- Ptito, M., Herbin, M., Boire, D., Ptito, A., 1996. Neural bases of residual vision in hemicorticectomized monkeys. *Prog. Brain Res.* 112, 385-404.
- Reuter-Lorenz, P.A., Herter, T., Ptito, M., Ptito, A., Guitton, D., 1999. The effect of hemispherectomy on pro- and anti-saccades to auditory targets in the gap paradigm. *Soc. Neurosci. Abs.* 25, 657.
- Schiller, P.H., True, S.D., Conway, J.L., 1980. Deficits in eye movements following eye-field and superior colliculus ablations. *J. Neurophysiol.* 44, 1175-1189.
- Sprague, J.M., 1966. Interaction of cortex and superior colliculus in mediation of visually guided behavior in the cat. *Science* 53, 1544-1547.
- Stoerig, P., Faubert, J., Ptito, M., Diaconu, V., Ptito, A., 1996. No blindsight following hemidecortication in human subjects? *Neuroreport* 7, 1990-1994.
- Stoerig, P., Cowey, A., 1997. Blindsight in man and monkey. *Brain* 120, 535-559.

Taylor, T.L., Klein, R.M., Munoz, D.P., 1999. Saccadic performance as a function of the presence and disappearance of auditory and visual fixation stimuli. *J. Cogn. Neurosci.* 11, 206-213.

Tomaiuolo, F., Ptito, M., Marzi, C.A., Paus, T., Ptito, A., 1997. Blindsight in hemispherectomized patients as revealed by spatial summation across the vertical meridian. *Brain*, 120, 795-803.

Tusa, R.J., Zee, D.S., Herdman, S.J., 1986. Effect of unilateral cerebral cortical lesions on ocular motor behavior in monkeys: saccades and quick phases. *J. Neurophysiol.* 56, 1590-1625.

Villablanca, J.R., Hovda, D.A., 1989. Quantitative study of neural degeneration following neonatal or adult cerebral hemispherectomy in cats. II. Transsynaptic effects in the superior colliculus and mammillary nuclei. *Brain Dysfunct.* 2, 237-254.

Wallace, S.F., Rosenquist, A.C., Sprague, J.M., 1990. Ibotenic acid lesions of the lateral substantia nigra restore visual orientation behavior in the hemianopic cat. *J. Comp. Neurol.* 296, 222-252.

Wessinger, C.M., Fendrich, R., Ptito, A., Villemure, J.G., Gazzaniga, M.S., 1996.

Residual vision with awareness in the field contralateral to a partial or complete functional hemispherectomy. *Neuropsychologia*, 34, 1129-1137.

West, M.J., Gundersen, H.J.G., 1990. Unbiased stereological estimation of the

number of neurons in the human hippocampus. *J. Comp. Neurol.* 296, 1-22.

Legends

Figure 1: **(A)** Photograph showing the cortical lesion in animal SHG3. Scale bar is 1 cm. **(B)** Photomicrograph showing a cytochrome oxidase stained section through the thalamus. Scale bar is 0.5 cm. Str: striatum; Hip: hippocampus; Cer: cerebellum; dLGN: dorsal lateral geniculate nucleus; Cd: caudate nucleus; RT: thalamic reticular nucleus; Put: putamen; SN: substantia nigra; VP: ventral posterior nucleus of the thalamus; MD: medial dorsal nucleus of the thalamus.

Figure 2: Coronal section through the right lateral geniculate nucleus in animal SHG4. **(A)** dLGN ipsilateral to the injected eye (HRP) **(B)** dLGN contralateral to the injected eye (^3H -proline). M: magnocellular layers; P: parvocellular layers. Scale bar is 1mm.

Figure 3: Photomicrographs showing metabolic activity in the superior colliculus as revealed by cytochrome oxidase. Lines delineate superficial (1-2-3), intermediate (4) and deep layers (5-6-7). **(A)** normal animal SN3 **(B)** hemispherectomized animal SHG3 **(C)** hemispherectomized animal SHG4. S: superficial layers (I-III); I: intermediate layers (IV); D: deep layers (V-VII). Scale bar is 2mm.

Figure 4: Darkfield photomicrographs showing the distribution of retinal terminals in the medial parts of the superior colliculus in animal SHG4. **(A)** Left SC, ^3H -proline **(B)** Right SC, ^3H -proline **(C)** Left SC, HRP **(D)** Right SC, HRP. I: layer I (Stratum Zonale); II: layer II (Stratum Griseum Superficiale). Scale bar is 100 microns.

Figure 5: Photomicrograph showing retinal projections to the superior colliculus in animals SN3 **(A)** and SHG4 **(B)** through injection of ^3H -proline in the left eye. In SHG4, a clearly visible posteromedial region of SC contralateral to the injected eye is devoid of retinal input (arrow). S: superficial layers (I-III); I: intermediate layers (IV); D: deep layers (5-7). Scale bar is 1mm.

Figure 1

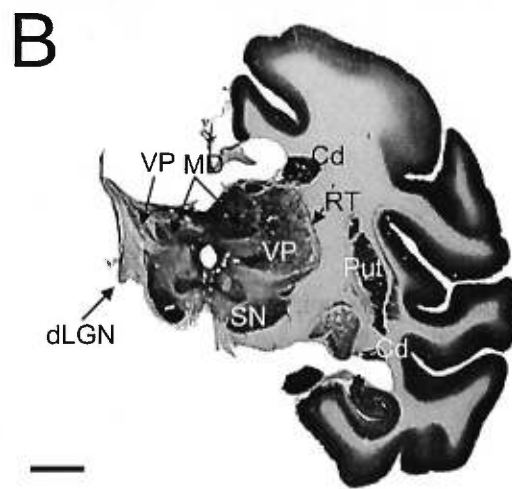
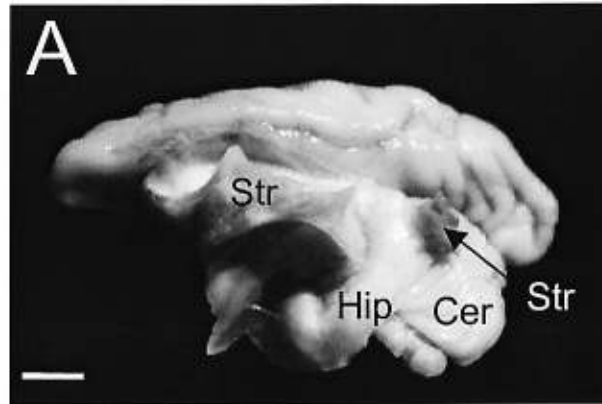


Figure 2

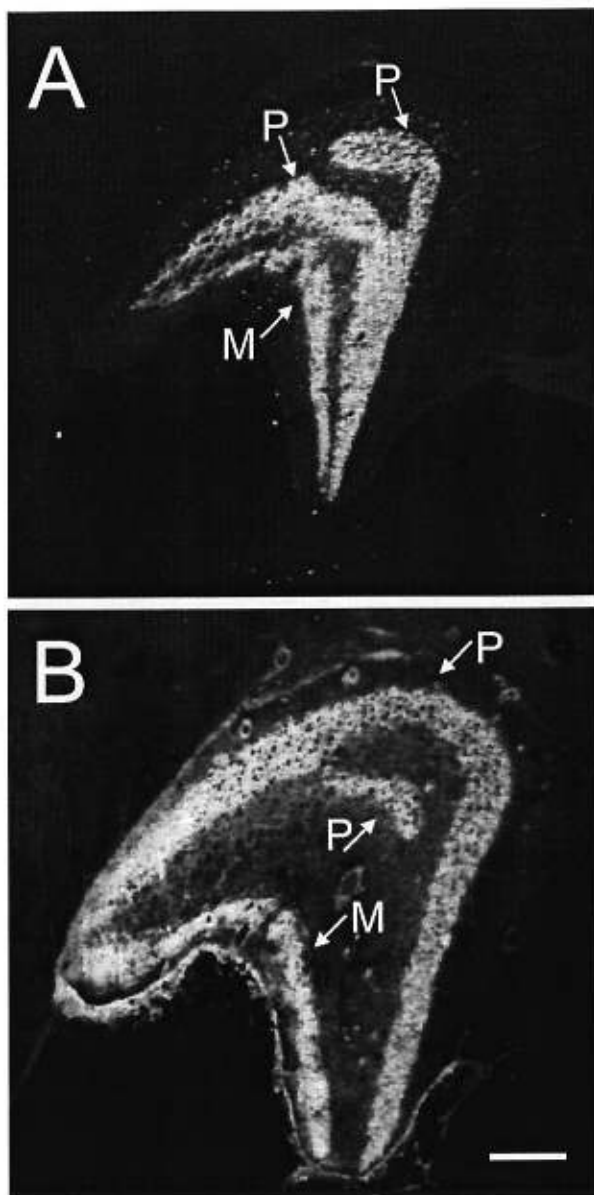


Figure 3

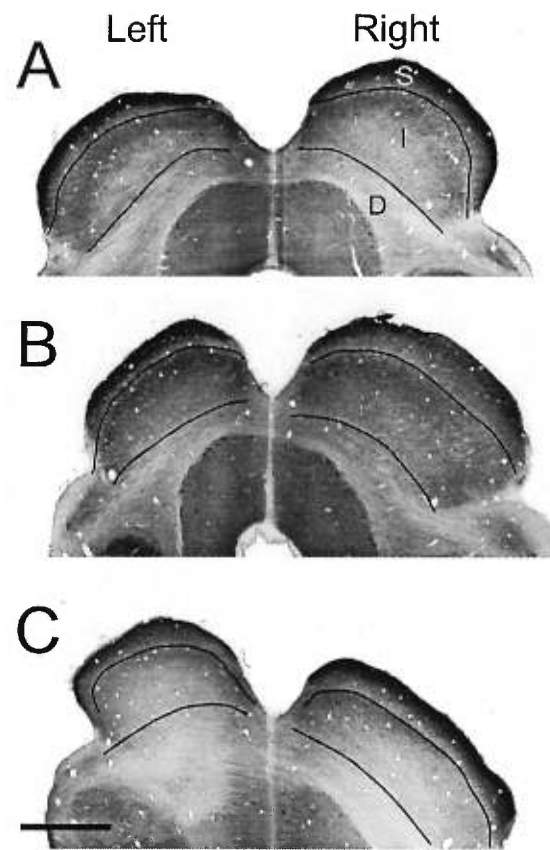


Figure 4

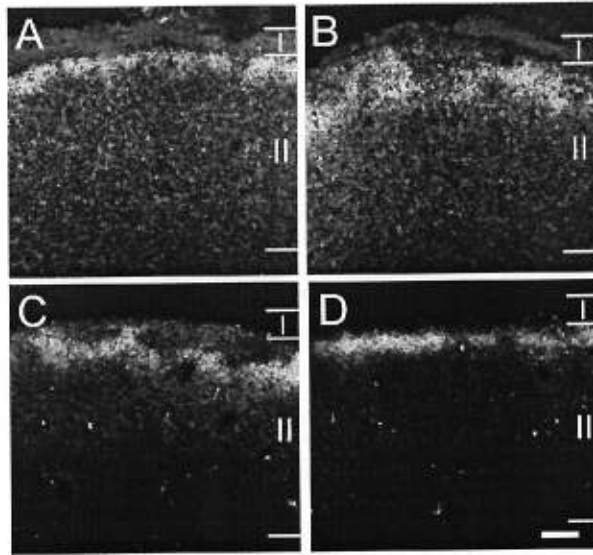


Figure 5

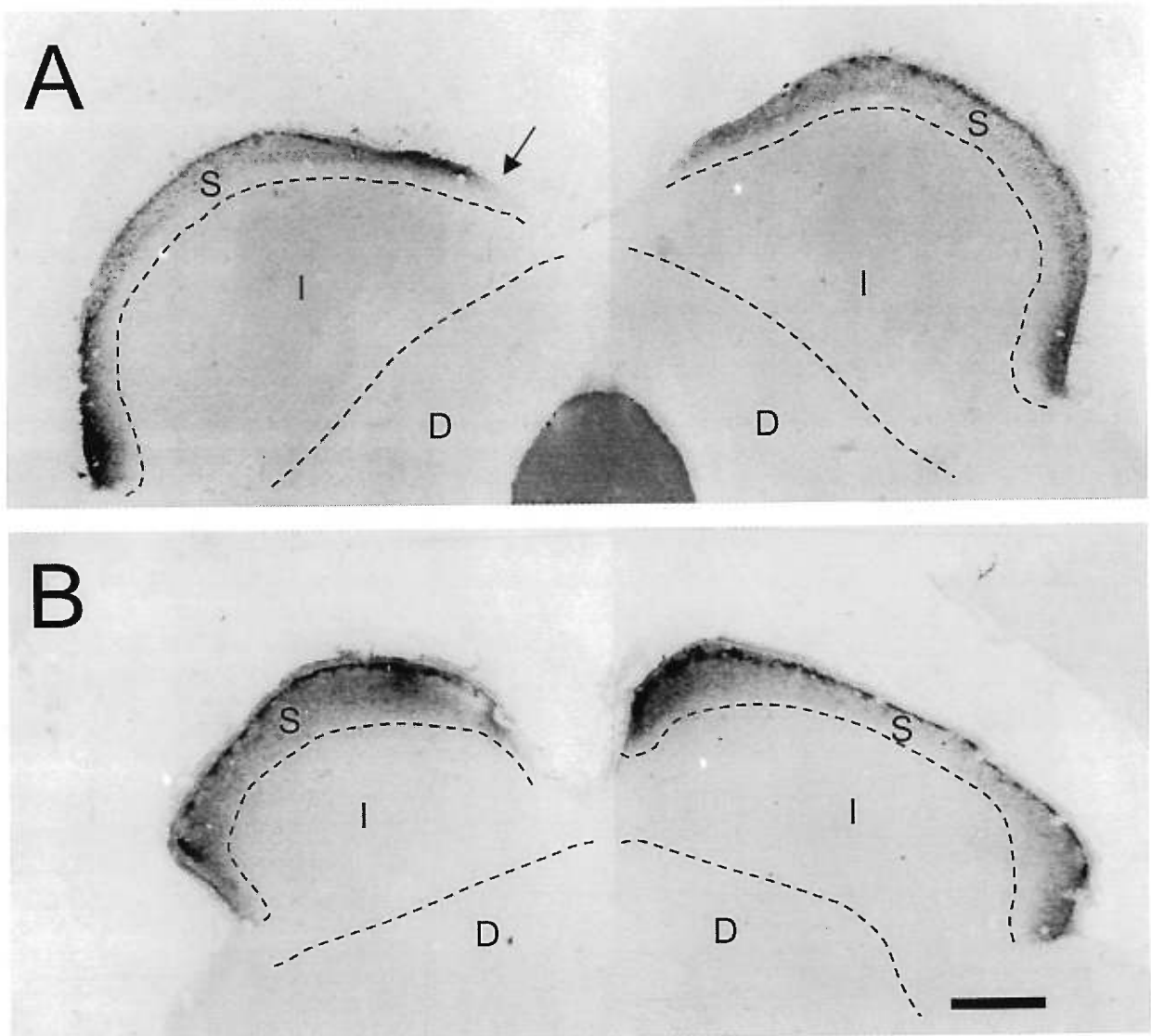


Table 1. Stereological parameters, volume, neuronal density and number of cells.

SC	SN3		SN4		SHG3		SHG4	
	Right	Left	Right	Left	Contra	Ipsi	Contra	Ipsi
Nbr. of sections	9	9	7	7	4	4	10	10
Nbr. of disectors	90	95	148	126	68	58	121	82
Q ⁻	65	70	148	138	74	60	86	53
$V_{(ref)} (mm^3)$	27.63 ¹	28.86 ¹	37.45	39.12	43.53	32.85	38.09	25.78
$N_V (cells/mm^2)$	23,074	23,537	23,669	24,608	25,757	24,485	22,709	20,646
Number of cells			886,404	962,665	1,121,202	804,332	864,986	532,254

$V_{(ref)}$, total volume; N_V , neuronal density. Q⁻, number of cells counted. ¹ Incomplete volume.

CHAPITRE 5

Article 4:

Stereological evaluation of substantia nigra cell number in normal and hemispherectomized monkeys

Brain Research (1999) 835: 354-359

**Stereological evaluation of substantia nigra cell number in normal
and hemispherectomized monkeys.**

H. Théoret¹, D. Boire¹, M. Herbin¹ and M. Ptito^{1,2}

¹ Groupe de Recherche en Neuropsychologie Expérimentale and École d'Optométrie,
Université de Montréal, CP 6128, Montréal, PQ, Canada, H3C 3J7

² Department of Neurology and Neurosurgery, Montreal Neurological Institute,
McGill University, 3801 University St., Montreal, Canada

16 pages, 2 figures and 2 tables

Correspondence to:

Dr Maurice Ptito
École d'Optométrie
Université de Montréal, CP 6128, Montréal, PQ, Canada, H3C 3J7
Tel: [REDACTED]
Fax: (514) 343-2382
E-mail: [REDACTED]

Abstract

The assessment of the anatomical consequences of cortical lesions on subcortical visual relays is necessary to further understand residual visual capacities. Unbiased stereological techniques were used to evaluate cell numbers in the substantia nigra (SN), a structure involved in the control of saccadic eye movements. Cell numbers were very similar in the ipsi- and contralateral SN of the hemispherectomized animal (329,926 vs 310,248). These numbers are close to what was observed in the normal monkey (300,130 and 320,859). In one case, part of the striatum was lesioned in addition to the cerebral hemisphere. Noticeable effects were observed in the SN ipsilateral to the cortical lesion: volume was reduced by 30,5% while the number of neurons, compared to the contralateral side, dropped by 43,2% (186,644 vs 328,757). These results suggest that due to its anatomical sparing following hemispherectomy the SN, in addition to other subcortical structures, is in a prime position to modulate the spared saccadic behaviors seen after massive cortical injuries.

Classification terms

Theme: Sensory systems

Topic: Subcortical visual pathways

Keywords: Degeneration, Hemispherectomy, Subcortical, Stereology, Striatum,
Saccadic system

The substantia nigra (SN) is a basal ganglia structure involved in the control of saccadic eye movements [8] through the cortico-striato-nigro-tectal circuit. Lesion studies have revealed that monkeys are able to perform saccades to visual targets, with some minor deficits, when either the SC or visual cortex is lesioned [11]. Ablation of both structures simultaneously, however, results in permanent blindness. Lesions of another cortical structure involved in the control of saccadic eye movements, the frontal eye field (FEF), have given similar results : a lesion restricted to the FEF produces only minor deficits in visual orienting while a combined FEF/SC lesion produces severe deficits [17]. It thus seems that the cortical components of the saccade circuitry are not essential for appropriate visual orienting. Early reports have shown that the saccadic system remains functional following hemispherectomy in man [18,20,21,22] and monkey [14]. Furthermore, we have recently shown that some orienting behaviors remain in the affected hemifield of the monkey in which all visual cortical areas are absent [16] suggesting that subcortical relays involved in the visual grasp are functional. To our knowledge, there are no report on the effects of massive cortical lesions on the SN. The goal of this study is to determine whether cells in the substantia nigra degenerate following a massive cortical ablation which encompasses all visual cortices, frontal eye field and cortical fields involved in the control of saccadic eye movements. This study will provide insight on the possible contribution of the SN in the control of visual saccades following hemispherectomy.

Two green monkeys (*Cercopithecus aethiops sabeus*) underwent left cerebral hemispherectomy by removing most of the ipsilateral cortex in one block (for details,

see [16]) at post-natal ages of 6 (SHG4) and 8 months (SHG3). One animal (SN3) served as an intact control. After a survival period of four years, the monkeys were perfused transcardially with a phosphate buffered saline solution, followed by phosphate buffered 4% paraformaldehyde and sucrose solutions (10% and 20%). The brains were extracted, stored in a cold 30% sucrose solution for three days, and 40 μm frozen sections were stained with cresyl violet.

Estimations of the total volume of the structure were made using an image analysis system (MCID M1, Imaging Research). The outline of the nucleus, on each section where the structure was present, was digitally drawn on a monitor at a magnification of 2x. The SNC and SNR were sampled separately. The volume was calculated using the formula:

$$V_{(SN)} = \sum S \cdot t \cdot d$$

where $\sum S$ is the sum of the surface areas, t is the average section thickness and d is the distance between the sections.

An unbiased method of cell counting, the optical disector, was used to estimate total numbers of neurons in the SNC and SNR [26]. An average of 9 sections per nucleus were used and optical disectors were distributed using a systematic random sampling scheme. The sampling scheme was devised so that approximately 100 disector samples be taken within each structure. In these disectors, the nuclei of the neurons were counted when they came into focus in the middle 10 μm (SNC) or 15

μm (SNR) of the section. The surface of the disector, which consisted of a frame superimposed on the monitor, was $1565 \mu\text{m}^2$ for the SNC and $4225 \mu\text{m}^2$ for the SNR. In order to obtain the total number of neurons in a given structure, we used the following formula :

$$N = V_{(\text{SN})} \cdot (\sum Q^- / \sum V_{(\text{dis})})$$

where N is the total number of cells, V is the volume of the structure, $\sum Q^-$ is the number of cells counted in the disectors and $\sum V_{(\text{dis})}$ is the total volume of all the disectors. The coefficients of error (CE) [26] of individual estimates were calculated for the following parameters : total surface to estimate total reference volume (ΣS), total number of neurons sampled (ΣQ^-), total number of frames examined (ΣF), mean number of neurons sampled per disector ($\overline{Q^-}$) and total number of neurons (N). The mean CE for each CE was calculated by using the formula :

$$CE = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum_i CE_i^2}$$

In both animals, virtually all of the left cerebral cortex was removed. There was surgical damage neither to the lateral geniculate nucleus, pulvinar complex or superior colliculus. Histological analysis revealed that in SHG3 most of the ipsilateral

striatum was damaged during surgery. Figure 1 shows coronal sections of the substantia nigra taken at the level of maximum extent. The ipsilateral SN of both SHG3 and SHG4 has rotated in a more vertical position. Although it is more elongated, the characteristic shape of the structure on the lesioned side is maintained.

The coefficient of error of the total reference volume indicates that accurate estimates were obtained (Table 1). A mean CE (Σ) of less than 10% for the estimate within each individual is considered to be highly reliable [4]. In addition, the observed mean variance of the individual total volume estimates (CE^2) for both SNC and SNR is less than half the observed variance for the total volume (CV^2) [26].

Estimates of the volume of both SN subdivisions are presented in Table 2. It can be seen that in animal SHG3, which suffered the additional striatal damage, the SN ipsilateral to the lesion has a much smaller volume when compared to its contralateral counterpart. Total volume reduction is 30,5%, where SNR and SNC reductions are, respectively, 25,6% and 43,2%. In animal SHG4, the volume difference is smaller. The pars reticulata (12,3%), pars compacta (9,4%) and total (11,5%) reductions are comparable to the left/right variation observed in the normal monkey (total volume difference was 5,4%).

The average CE for mean number of cells per frame [$CE(\overline{Q^-})$] is much less than 0.1 indicating that reliable estimates were obtained. It is the general rule that the mean number of neurons sampled per disector should always be greater than 1 but less than 2 [26]. It was not possible here to comply to this rule due to the low neuronal density within the substantia nigra. However, the coefficients of error for the

total number of neurons [CE (N)] in both SNR and SNC are inferior to 10%, and the observed mean variance of the individual total number estimates (CE^2) for both SNC and SNR is less than half the observed variance for the total number of cells (CV^2).

Individual cell number estimates are presented in Table 2 and Figure 2. An important cellular loss was observed in the ipsilateral SN of SHG3 while cell numbers were within normal range in SHG4. In the former, the reduction in cell number was more important in the pars compacta (45,4%) than in the pars reticulata (35,2%). These numbers combined for a total reduction in the number of cells in the order of 43,2%. For the ipsilateral SN of SHG4, the estimated neuron loss was 13,3% in the pars reticulata, 3,9% in the pars compacta and 6,0% total. In the control animal, total left/right variation was 6,5%. The ipsilateral cell loss registered in SHG3 does not seriously affect neuronal density (Table 2). In the SNR, neuronal density is 13% lower in the ipsilateral SN while it is 4% lower in SNC. It thus seems that the observed cell loss is a result of volume, rather than density, reduction. Ipsilateral and contralateral cell size distributions are not significantly different ($P > 0.05$, Mann-Whitney) in SN3 and SHG4. In SHG3, cell size distribution in the contralateral reticulata is significantly different from its ipsilateral counterpart ($P < 0.05$, Mann-Whitney). However, statistical significance is not reached when using a more severe criterion ($P > 0.01$, Mann-Whitney).

The present study provides unbiased data as to the number of neurons in the two subdivisions of the substantia nigra. A recent study by Pakkenberg and collaborators [12] used stereological methods similar to the ones used in this study to determine

cell numbers in *Macaca mulatta*. They reported similar cell counts (average 316,000) to the ones presented here for a bilateral evaluation of total SN cell number. This means that our estimates are, on average, twice as high as the ones obtained by Pakkenberg et al. [12]. In the study by Pakkenberg and associates, many animals on the top of the cell number spectrum have approximately the same number of nerve cells in their SN as ours. Intra-species variability could explain the discrepancy between the two studies. It was shown, for instance, that the number of neurons in the same species of primate can vary 1.9-fold in the dorsal lateral geniculate nucleus [1]. For these reasons, we believe that the data provided here are valid.

Our results have also shown that the substantia nigra is remarkably spared following cerebral hemispherectomy. Removal of a whole cerebral hemisphere does not seem to affect the quantitative cytoarchitecture of the SN or the distribution of cell body size. In order for SN cells to degenerate, damage has to be inflicted to a primary target, or source, as was demonstrated by the animal which suffered additional striatal damage. The pattern of connections of both SNC and SNR renders cell death following a cortical lesion improbable due to the number of synapses between the structure and the cortical lesion. Indeed, the direct cortico-nigral projection is rather small [2] and the SN is intricately connected to many subcortical nuclei. Therefore, retrograde or anterograde degeneration has to go through two or more synapses before reaching the SN [2,13]. For this reason, it is not surprising that very little, if any, cell loss occurred in the SN of the hemispherectomized animal. However, due to the strong links between SN and striatum, when the latter is

lesioned, the SNR and SNC suffer direct anterograde and retrograde degeneration which can be extensive (43% cell loss). Early reports in man [15], monkey [23,24] and our own observations indicate that the principal thalamic nuclei connected with the SN are significantly spared following hemispherectomy. Ventral lateral, ventral anterior and centromedial nuclei show substantial residual cell populations that could sustain nigral projections. Another report also shows that the caudate nucleus of the cat does not suffer heavy cell loss following hemispherectomy despite the massive direct cortico-striatal projection [10]. Severe cell loss cannot be expected in a structure whose own degeneration is dependent upon nuclei which suffer only minimal damage following cortical injury.

The results presented here suggest that the substantia nigra remains functional and can contribute to the spared residual visual functions observed in hemispherectomized cats, monkeys and humans [3,5,7,9,14,16,18,19,20,21,22, 25]. It has already been shown that the superior colliculus (SC), which has been associated with functional recovery of visual orienting [5], suffers minimal degeneration following hemispherectomy [16]. The almost complete anatomical sparing of the SN shows that in the absence of cortex, the integrity of the nigro-tectal projection is not substantially altered. Thus, the nigral sparing can be correlated with collicular preservation and visual recovery [16] implying that these structures are likely to underly residual visual behaviors such as saccadic eye movements and maybe detection and localization of visual targets. It is our contention that the substantia nigra must be viewed as an important component of residual visual capacities following cerebral

hemispherectomy due to its prime position in the collicular system, its role in saccadic eye movements and most of all its remarkable anatomical sparing.

Acknowledgements

This work was supported by grants from the National Science and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and from FCAR (Québec).

References

- [1] A. Ahmad, P.D. Spear, Effects of aging on the size, density, and number of rhesus monkey lateral geniculate neurons, *J. Comp. Neurol.* 334 (1993) 631-643.
- [2] R.L. Albin, A.B. Young, J.B. Penney, The functional anatomy of basal ganglia disorders, *Trends Neurosci.* 12 (1989) 366-375.
- [3] R. Bittar, A. Ptito, J. Faubert, J.B. Pike, A. Evans, Investigations of the anatomical basis of blindsight : an fMRI study of hemispherectomized patients, *Hum. Brain Map.* 7 (1998) S491.
- [4] H. Braendgaard, S.M. Evans, C.V. Howard, H.J.G. Gundersen, The total number of neurons in the human neocortex unbiasedly estimated using optical disectors, *J. Microsc.* 159 (1990) 285-304.
- [5] A. Cowey, P. Storeig, The neurobiology of blindsight, *Trends Neurosci.* 14 (1991) 140-145.
- [6] H.J.G. Gundersen, E.B. Jensen, The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *J. Microsc.* 147 (1987) 229-263.

- [7] T.M. Herter, A. Ptito, M. Ptito, D. Guitton, Visuo-oculomotor capabilities of hemidecorticate patients, *Soc. Neurosci. Abs.* 24 (1998) 1144.
- [8] O. Hikosaka, R.H. Wurtz, The basal ganglia, in R.H. Wurtz and M.E. Goldberg (Eds), *The neurobiology of saccadic eye movements. Review of oculomotor research.* Vol. 3, Elsevier, New-York, 1989, pp. 257-281.
- [9] D.A. Hovda, J.R. Villablanca, Sparing of visual field perception in neonatal but not adult cerebral hemispherectomized cats. Relation with oxidative metabolism of the superior colliculus, *Behav. Brain Res.* 37 (1990) 119-132.
- [10] L.D. Loopuijt, J.R. Villablanca, D.A. Hovda, E. Huang, S. Mancuso, The effect of neocortical lesions on the number of cells in neonatal or adult feline caudate nucleus: comparison to fetal lesions, *Neuroscience* (1997) 403-418.
- [11] C.W. Mohler, R.H. Wurtz, Role of striate cortex and superior colliculus in visual guidance of saccadic eye movements in monkeys, *J. Neurophysiol.* 40 (1977) 74-94.
- [12] H. Pakkenberg, B.B. Andersen, R.S. Burns, B. Pakkenberg, A stereological study of substantia nigra in young and old rhesus monkeys, *Brain Res.* 693 (1995) 201-206.

- [13] A. Parent, Comparative Neurobiology of the basal ganglia, Wiley series in neurobiology, John Wiley and Sons, New-York, 1986, 335 pp.
- [14] P. Pasik, T. Pasik, M.B. Bender, Oculomotor function following cerebral hemidecortication in the monkey. A study with special reference to optokinetic and vestibular nystagmus, Arch. Neurol. 3 (1960) 298-305.
- [15] T.P.S. Powell, Residual neurons in the human thalamus following hemidecortication, Brain 75 (1952) 571-584.
- [16] M. Ptito, M. Herbin, D. Boire, Neural bases of residual vision in hemidecorticated monkeys, Prog. Brain Res. 112 (1996) 385-404.
- [17] P.H. Schiller, S.D. True, J.L. Conway, Deficits in eye movements following eye-field and superior colliculus ablations, J. Neurophysiol. 44 (1980) 1175-1189.
- [18] J.A. Sharpe, A.W. Lo, H.E. Rabinovitch, Control of the saccadic and smooth pursuit systems after cerebral hemidecortication, Brain 102 (1979) 387-403.

- [19] F. Tomaiuolo, M. Ptito, C.A. Marzi, T. Paus, A. Ptito, Blindsight in hemispherectomized patients as revealed by spatial summation across the vertical meridian, *Brain* 120 (1997) 795-803.
- [20] B.T. Troost, R.B. Daroff, R.B. Weber, L.F. Dell'Osso, Hemispheric control of eye movements. II. Quantitative analysis of smooth pursuit in a hemispherectomy patient, *Arch. Neurol.* 27 (1972) 449-452.
- [21] B.T. Troost, R.B. Weber, R.B. Daroff, Hemispheric control of eye movements. I. Quantitative analysis of refixation saccades in a hemispherectomy patient, *Arch. Neurol.* 27 (1972) 441-448.
- [22] D. Volk, J.H. Bruell, Eye movements in an adult with cerebral hemispherectomy, *Am. J. Ophtal.* 42 (1956) 319-325.
- [23] A.E. Walker, The retrograde cell degeneration in the thalamus of *Macacus rhesus* following hemidecortication, *J. Comp. Neurol.* 62 (1935) 407-419.
- [24] A.E. Walker, The thalamus of the chimpanzee. II. Its nuclear structure, normal and following hemidecortication, *J. Comp. Neurol.* 69 (1938) 487-507.

- [25] C.M. Wessinger, R. Fendrich, M. Gazzaniga, A. Ptito, J.G. Villemure
Extrageniculate vision in humans : Investigations with hemispherectomy patients,
Prog. Brain Res. 112 (1996) 405-413.
- [26] M.J. West, H.J.G. Gundersen, Unbiased stereological estimation of the number
of neurons in the human hippocampus, J. Comp. Neurol. 296 (1990) 1-22.

Legends

Figure 1 : Photomicrographs showing the gross anatomy of the substantia nigra following hemispherectomy. **A** : SN3 left **B** : SN3 right **C** : SHG3 ipsilateral to the lesion **D** : SHG3 contralateral to the lesion **E** : SHG4 ipsilateral to the lesion **F** : SHG4 contralateral to the lesion. SNC : substantia nigra pars compacta; SNR : substantia nigra pars reticulata. Scale bar = 1 mm.

Figure 2 : Histograms showing the effect of hemispherectomy on cell number in both subdivisions of the substantia nigra. Cellular degeneration is present only in animal SHG3 which sustained the additional striatal damage.

Figure 1

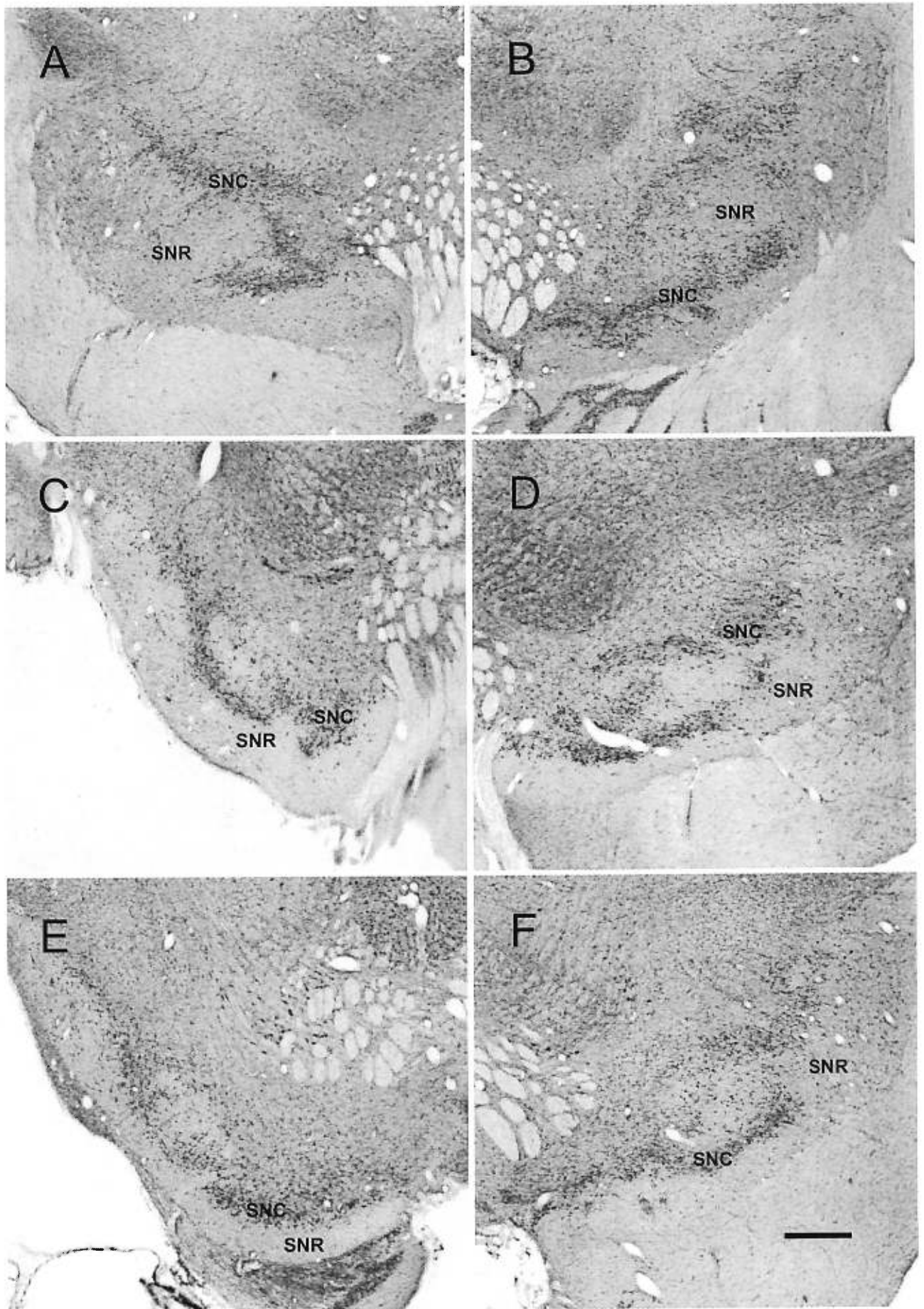


Figure 2

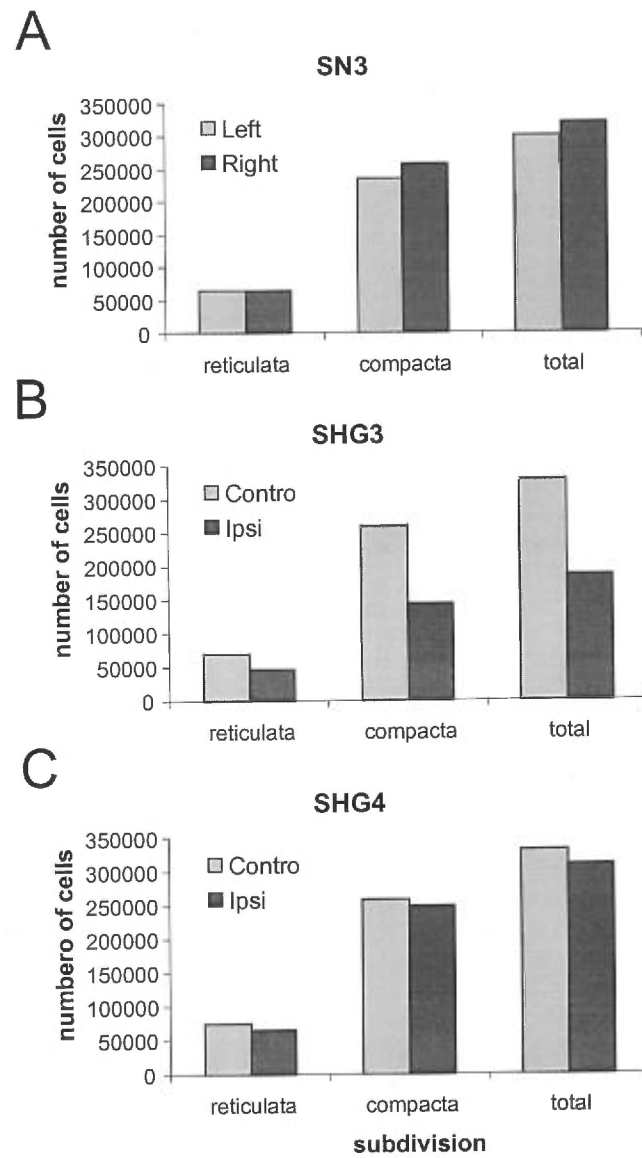


Table 1. Stereological data from the substantia nigra.

Structure	No. of sections	ΣS	CE (ΣS)	ΣQ^-	CE (ΣQ^-)	ΣF	CE (ΣF)	$\overline{Q^-}$	CE ($\overline{Q^-}$)	V (mm ³)	N _V	N	CE (N)
SNC													
Mean	8.33	14.56	0.054	31.33	0.081	65.67	0.056	0.48	0.067	7.62	30543.79	232,850	0.066
SD	2.16	5.41		3.88		8.57		0.03		1.46	1804.85	45,448.78	
CV	0.26	0.37		0.12		0.13		0.06		0.19	0.06	0.20	
SNR													
Mean	9.83	41.41	0.040	18.17	0.059	97.17	0.035	0.19	0.052	21.44	2936.83	63,244	0.067
SD	2.40	14.94		3.49		15.93		0.01		2.47	145.79	9749.69	
CV	0.24	0.36		0.19		0.16		0.05		0.12	0.05	0.15	

SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; ΣS , total surface to estimate total reference volume; CE (ΣS) coefficient of error of ΣS ; ΣQ^- total number of disector neuronal nuclei sampled; CE (ΣQ^-), coefficient of error of ΣQ^- ; ΣF , number of frames or disector volumes examined; $\overline{Q^-}$, mean number of disector neuronal nuclei sampled per disector volume; CE ($\overline{Q^-}$), coefficient of error of $\overline{Q^-}$; V, total volume; N_V, neuronal density; N, total number of neurons; CE (N), coefficient of error of the total number of neurons.

Table 2. Volume, neuronal density and number of cells.

Substantia Nigra		SN3		SHG3		SHG4	
		Left	Right	Contro	Ipsi	Contro	Ipsi
$V_{(ref)}$ (mm ³)	reticulata	21.75	22.30	22.60	16.82	24.07	21.12
	compacta	7.04	8.14	8.72	4.95	8.84	8.01
N_V (cells/mm ³)	reticulata	2949	2895	3063	2666	3040	3005
	compacta	33,520	31,485	29,760	28,643	29,044	30,807
$N = V_{(ref)} \cdot \Sigma Q / \Sigma V_{(dis)}$	reticulata	64,149	64,564	69,244	44,857	73,173	63,477
	compacta	235,982	256,295	259,512	141,787	256,753	246,771
Total number of cells		300,130	320,859	328,757	186,644	329,926	310,248

$V_{(ref)}$, total volume; N , number of cells; N_V , neuronal density.

CHAPITRE 6

Article 5:

**Retinal projections to the pregeniculate nucleus in the
hemispherectomized monkey**

Soumis à Brain Research

Retinal projections to the pregeniculate nucleus in the hemispherectomized monkey

H. Théoret¹, D. Boire² and M. Ptito^{1,2}

¹Groupe de Recherche en Neuropsychologie Expérimentale and ²École d'Optométrie,
Université de Montréal, CP 6128, Montréal, PQ, Canada, H3C 3J7

16 pages with 2 figures and 1 table

Corresponding author :

Dr Maurice Ptito
École d'Optométrie
Université de Montréal, CP 6128
Montréal, PQ, Canada, H3C 3J7
Tel: [REDACTED]
Fax: (514) 343-2382
e-mail: [REDACTED]

Abstract

Intraocular injections of tritiated proline were used to test the hypothesis that unilateral removal of all visual cortical areas results in increased distribution of retinal terminals in the pregeniculate nucleus (PGN) of the thalamus in monkeys. Following hemispherectomy, retinal input to the ipsilateral PGN was reduced by an average of 18.5% when compared to its contralateral homologue, which corresponded to the reduction in nuclear volume (19.3%). Contrary to what has been reported in striate cortex lesioned monkeys, retinal terminals did not invade the outer segment of the PGN.

Classification terms

Theme: Sensory systems

Topic: Subcortical visual pathways

Keywords: Retinal projections, Hemispherectomy, Subcortical, Visual cortex lesion

It has been reported that following removal of primary visual cortex in macaque monkeys, the retino-recipient zone of the pregeniculate nucleus (PGN) is enlarged [3,18,21]. Retinal terminals, which are confined to the internal segment in normal animals [1,9,19,20], appear to invade the external division in the destriate monkey's PGN [21]. It has been hypothesized that the removal of striate cortex input might produce a sprouting of retinal terminals into the external segment of the PGN which is normally occupied by cortical projections [21].

If the expansion of retinal projections to the PGN is due to the retraction of cortical fibers terminating in the external segment, a lesion which encompasses all of the cortical areas projecting to the PGN should result in a similar, if not larger, effect than the one reported in animals which sustained a cortical lesion restricted to area V1. To test this hypothesis, we used anterograde transport of ^3H -proline to quantify retinal projections to the PGN in monkeys which received unilateral cerebral hemispherectomy.

Complete hemispherectomy was performed on two green monkeys (*Cercopithecus aethiops sabeus*) at the post natal ages of 6 (SHG3) and 8 (SHG4) months. One animal served as an intact control (SN3). Details of the surgical procedure are given elsewhere [13]. After a survival period of 45 (SHG4) and 50 (SHG3) months, the three animals received intraocular injections of tritiated proline (5 mCi in 100 μl sterile saline) in the right eye. Ten days after the proline injections, the animals were perfused transcardially with a 4% phosphate buffered paraformaldehyde solution. The

brains were extracted and cryoprotected in a 30% sucrose solution. Three parallel series of sections were used in the present study. The first two were mounted onto slides for autoradiography and cresyl violet staining while free floating sections were processed for cytochrome oxidase (CO) histochemistry [14]. The slides used for autoradiography were coated with Kodak NTB2 emulsion, stored at 4°C for 6 to 8 weeks and developed in Kodak D-19. Volumetric measurements were performed with the MCID (Imaging Research) image analysis system. On every Nissl stained section in which it appeared, the outline of the PGN was digitally drawn on a monitor connected to a microscope at a magnification of 62X. In addition, the surface of intense terminal labeling was measured in a similar fashion in the proline sections at a magnification of 100X. To determine the fraction of the nucleus that receives retinal input, the outline of the PGN was also drawn in the autoradiographic material. This was achieved by comparing adjacent sections stained with cresyl violet and cytochrome oxidase to ensure that the borders of the PGN were correctly identified on the ^3H -proline treated sections. Because shrinkage is unequal following different tissue processing methods, the volumes obtained in the autoradiography sections were normalized to the cresyl violet stained section volumes.

Gross examination of the cortical lesion revealed that most of the ipsilateral cortex was removed in the two lesioned monkeys. Subcortical structures were generally spared, although parts of the striatum were destroyed during surgery in monkey SHG3. Contralaterally to the lesion in hemispherectomized animals and on both sides

of the normal monkey, the PGN has a characteristic shape (Fig. 1; Fig. 2b,d,f). It is located dorso-rostrally to the lateral geniculate nucleus (LGN) over which it forms a cap. Ipsilaterally to the hemispherectomy, the PGN is flattened and elongated compared to its contralateral homologue (Figure 2). Despite the obvious alterations in shape, the external and internal segments of PGN are still easily distinguishable. Gross inspection for cell loss revealed that neuronal densities were similar for the left and right PGN of both hemispherectomized animals and there was no evidence for gliosis. Healthy cells were present ipsilaterally to the cortical ablation as illustrated in the inset of figure 2a.

Retinal terminals were labeled throughout the dorsal part of the lateral geniculate nucleus (dLGN) ensuring that the tritiated amino acids injected in the eye were incorporated by ganglion cells throughout the retina. Figure 2 shows that retinal terminals in the PGN of hemispherectomized monkeys were confined to the internal segment and did not expand into the external layer. Furthermore, left/right comparisons showed a 19.3% average reduction in total PGN volume while retinal terminal field volume was reduced by a similar factor (18.5%). In the normal and hemispherectomized monkeys, there were no left/right differences in the percentage of nuclear volume occupied by retinal terminals.

The present study provides evidence that removal of cortical input to the outer layer of the PGN did not result in the sprouting of retinal terminals to the external segment, nor did it provoke an expansion of its retino-recipient zone. If retraction of

striate cortex input to the dorsal layer of the PGN induces terminal field expansion [21], one would have expected that the removal of all cortical afferents would also induce sprouting of retinal terminals. While invasion of retinal terminals in the outer lamina of the PGN has been suggested in visual cortex lesioned monkeys [21], our results showed no evidence for such an expansion in hemispherectomized animals. Comparing the tritiated amino acid material with adjacent CO and Nissl stained sections on which the internal/external border is clearly visible, enabled us to precisely delineate the two segments. This made it clear that retinal terminals did not invade the liberated post-synaptic sites of the external PGN. The thickening of the retino-recipient zone of the destriate monkeys' PGN could have been the result of changes in shape suffered by the structure [3,21]. However, there was no clear evidence that the external segment had effectively been invaded by retinal terminals in the latter studies.

One possible explanation for the difference in outcome resulting from destriation and hemispherectomy might lie in the role the extrastriate cortex plays in sustaining sprouting retinal terminals. Assuming that the outer lamina receives cortical input from V1 and extrastriate cortices [5,8,12,15], retinal terminals invading the outer segment of PGN following primary visual cortex lesions might be sustained by the correlated activity of extrastriate cortex neurons projecting therein. In hemispherectomized monkeys, the absence of cortical visual projections in the outer lamina of PGN would make it difficult for sprouting retinal terminals to survive. Activity-dependent mechanisms of synaptic rearrangement could then account for the

sprouting seen in visual cortex lesioned monkeys, much like Hebb's hypothesis [6] that the strength of a synapse can be modified through the correlated activity of the pre- and post-synaptic elements of a connection [4, 10].

The maintenance of retinal projections to the PGN in hemispherectomized monkeys is not surprising since it has been reported in cats that the retinopre-geniculate input arises entirely from W-like retinal ganglion cells (RGCs) [16]. This class of RGCs is believed to escape retrograde degeneration following visual cortex lesions in primates [2,11,21] and there is no evidence for P γ ganglion cell loss following hemispherectomy [7]. The moderate reduction of retinal inputs to the internal segment (18.5%) might be explained by the loss of P β ganglion cells, which have been shown to project to the PGN [17] and degenerate massively in hemispherectomized monkeys [7]. However, not all P β cells die following hemispherectomy as revealed by the presence of retinal projections to the parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus [13]. Thus, it is possible that a small contingent of P β RGCs escapes the degenerative effects of the hemispherectomy and maintains its projections to the pregeniculate nucleus.

Acknowledgements

This work was supported by grants from the National Science and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and Fond pour la Formation de Chercheurs et Aide à la Recherche (FCAR).

References

- [1] Campos-Ortega, J.A., Hayhow, W.R., De V. Cluver, P.F., The descending projections from the cortical visual fields of *macaca mulatta* with particular reference to the question of a cortico-lateral geniculate pathway, *Brain Behav Evol*, 3 (1970) 368-414.

- [2] Cowey, A., Stoerig, P., Projection patterns of surviving neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus following discrete lesions of striate cortex: implications for residual vision, *Exp Brain Res*, 75 (1989) 631-638.

- [3] Dineen, J., Hendrickson, A., Keating, E.G., Alterations of retinal inputs following striate cortex removal in adult monkey, *Exp Brain Res*, 47 (1982) 446-456.

- [4] Goodman, C.S., Shatz, C.J., Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity, *Cell*, 72 (1993) 77-88.

- [5] Graham, J., Lin, C.S., Kaas, J.H., Subcortical projections of six visual cortical areas in the Owl monkey, *Aotus trivirgatus*, *J Comp Neurol*, 187 (1979) 557-680.

- [6] Hebb, D.O., *The organization of behavior*, John Wiley and sons, New-York, 1949.

- [7] Herbin, M., Boire, D., Théoret, H., Ptito, M., Transneuronal degeneration of retinal ganglion cells in early hemispherectomized monkeys, *Neuroreport* 10 (1999) 1447-1452.
- [8] Holländer, H., Projections from the striate cortex to the diencephalon in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). A light microscopic radioautographic study following intracortical injection of ^3H leucine, *J Comp Neurol*, 155 (1974) 425-440.
- [9] Kaas, J.H., Huerta, M.F., Weber, J.T., Harting, J.K., Patterns of retinal terminations and laminar organization of the lateral geniculate nucleus of primates, *J Comp Neurol*, 182 (1978) 517-553.
- [10] Murakami, F., Song, W., Katsumaru, H., Plasticity of neuronal connections in developing brains of mammals, *Neurosci Res*, 15 (1992) 235-253.
- [11] Niida, T., Mukuno, K., Ishikawa, S., Iwai, E., Transneuronal retrograde degeneration in adult monkey retina following ablation of striate cortex. In: Iwai, E., Mishkin, M. (Eds.), *Vision, memory and the temporal lobe*, Elsevier, Amsterdam, 1990, pp. 369-375.

- [12] Ogren, M., Hendrickson, A., Pathways between striate cortex and subcortical regions in *Macaca mulatta* and *Saimiri sciureus*: evidence for a reciprocal pulvinar connection, *Exp Neurol*, 53 (1976) 780-800.
- [13] Ptito, M., Herbin, M., Boire, D., Ptito, A., Neural bases of residual vision in hemicorticectomized monkeys, *Prog Brain Res*, 112 (1996) 385-404.
- [14] Silverman, M.S., Tootell, R.B.H., Modified technique for cytochrome oxidase histochemistry : increased staining intensity and compatibility with 2-deoxyglucose autoradiography, *J Neurosci Meth*, 19 (1987) 1-10.
- [15] Spatz, W.B., Erdmann, G., Striate cortex projections to the lateral geniculate and other thalamic nuclei: A study using degeneration and autoradiographic tracing methods in the marmoset *Callithrix*, *Brain Res*, 82 (1974) 91-108.
- [16] Spear, P.D., Smith, D.C., Williams, L.L., Visual receptive-field properties of single neurons in cat's ventral lateral geniculate nucleus, *J Neurophysiol*, 40 (1977) 390-409.
- [17] Stoerig, P., Cowey, A., Dorsal optic tract fibers project to the pregeniculate nucleus, the inferior pulvinar and the accessory optic system in macaque monkeys, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37 (1996) S716.

- [18] Stoerig, P., Cowey, A., Blindsight in man and monkey, *Brain*, 120 (1997) 535-559.
- [19] Tigges, J., Bos, J., Tigges, M., An autoradiographic investigation of the subcortical visual system in chimpanzee, *J Comp Neurol*, 172 (1977) 367-380.
- [20] Tigges, M., Tigges, J., The retinofugal fibers and their terminal nuclei in *Galago crassicaudatus* (Primates), *J Comp Neurol*, 138 (1970) 87-102.
- [21] Weller, R.E., Kaas, J.H., Parameters affecting the loss of ganglion cells of the retina following ablations of striate cortex in primates, *Vis Neurosci* 3 (1989), 327-349.

Figure legends

Figure 1 : Photomicrographs showing coronal sections of the normal monkey's PGN.

A: Nissl stain. B: retinal terminals labelled with ^3H -proline. C: cytochrome oxidase.

IL: inner lamina; OL: outer lamina; dLGN: dorsal part of the lateral geniculate nucleus. Scale bar = 1mm.

Figure 2 : Photomicrographs showing coronal sections of the the ipsi- and

contralesional PGN of animal SHG3. A,B: Nissl stain. C,D: retinal terminals labelled with ^3H -proline. E,F: cytochrome oxidase. Arrows in inset indicate healthy neurons in the inner layer of PGN. IL: inner lamina; OL: outer lamina; dLGN: dorsal part of the

lateral geniculate nucleus. Scale

bar = 1mm.

Figure 1

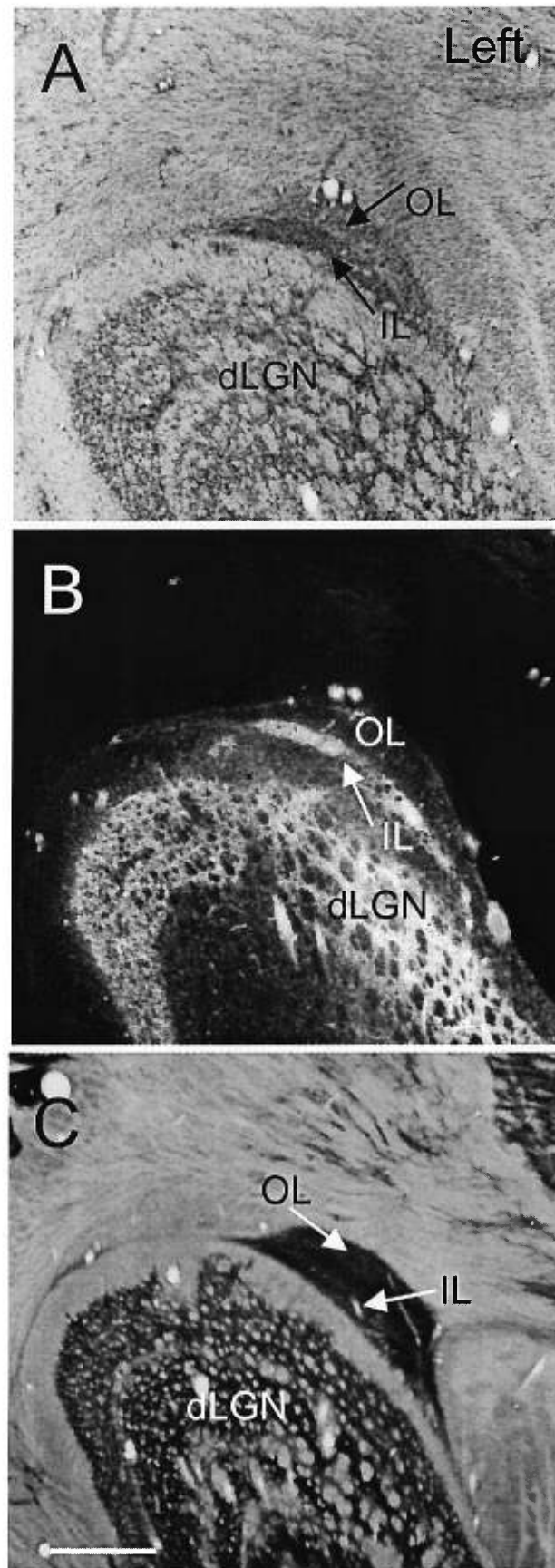


Figure 2

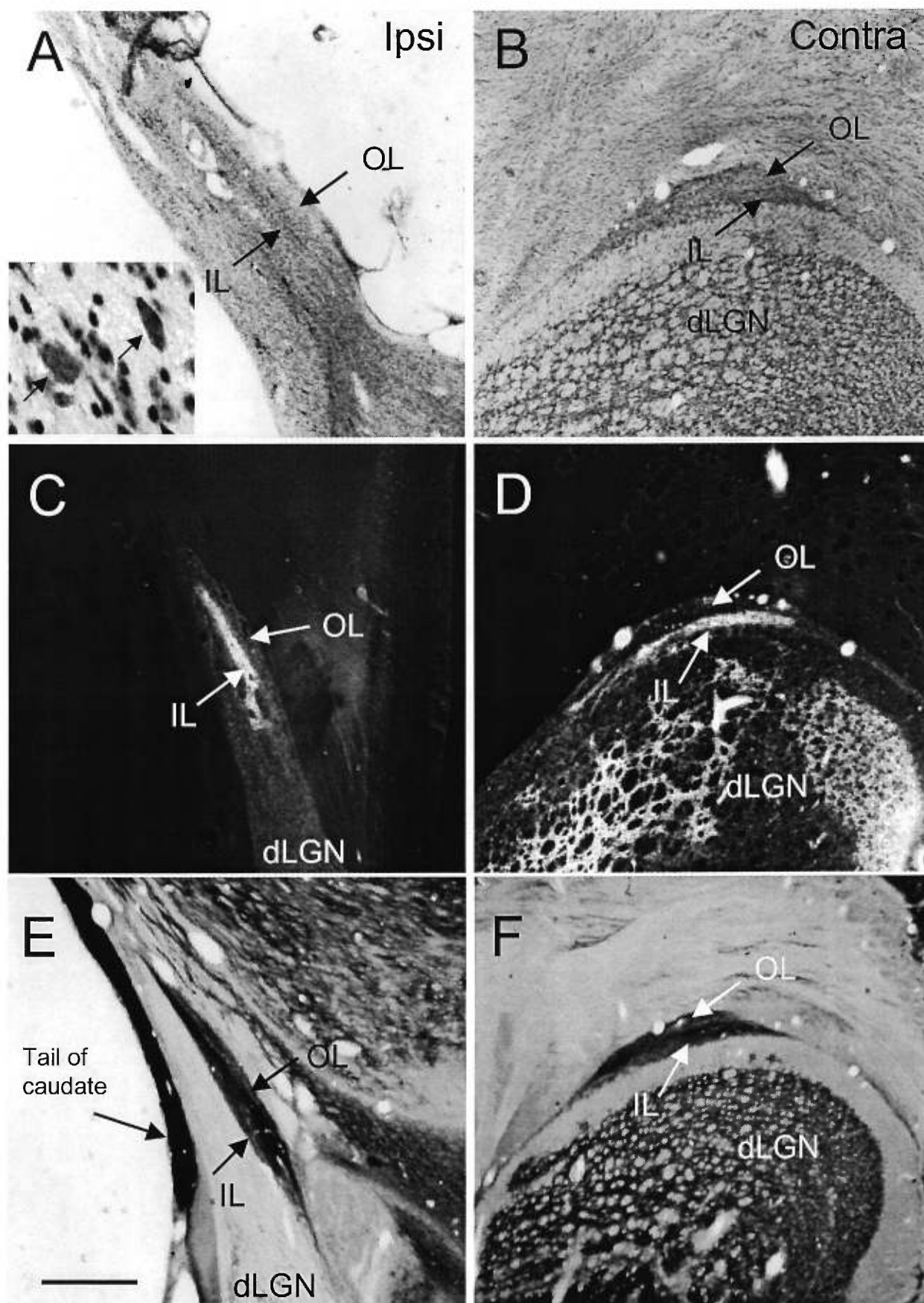


Table 1. Pregeniculate nucleus and retinal terminal field volumes, and percentage of the nucleus occupied by retinal projections. Numbers in parenthesis indicate percentage of volume difference between left/right PGN.

	SN3		SHG3		SHG4	
	Left	Right	Contra	Ipsi	Contra	Ipsi
<i>Volume</i>						
PGN	1.952	1.974 (1.1%)	1.282	1.023 (20.2%)	1.558	1.271(18.4%)
Retinal terminals	0.301	0.347 (13.2%)	0.242	0.202 (16.5%)	0.278	0.221 (20.5%)
<i>Projections</i>						
³ H-proline	15.4%	17.6%	18.9%	19.7%	17.8%	17.4%

CHAPITRE 7

Discussion générale

L'objectif principal de nos études était de décrire le système visuel sous-cortical du singe hémisphérectomisé. Nous nous sommes intéressés à la rétine, au corps genouillé latéral (CGL), à la substance noire (SN), au noyau prégéniculé (PGN) et au colliculus supérieur (CS). Lorsque la situation le demandait, nous avons évalué la composition cytoarchitectonique de ces structures, leur activité métabolique et la distribution des terminaux rétiniens s'y trouvant. Dans un premier temps, l'utilisation des méthodes stéréologiques de comptage de cellules sera évaluée. Deuxièmement, nous discuterons des effets anatomiques de l'hémisphérectomie sur les structures analysées dans cette thèse en plus de comparer nos résultats à ceux obtenus chez le singe déstrié et le chat hémisphérectomisé. Finalement, les implications fonctionnelles des présents résultats seront discutées.

Considérations méthodologiques

Stéréologie

Une technique stéréologique, le dissecteur optique, a été utilisée pour évaluer le nombre de cellules dans les structures sous-corticales suivantes: le colliculus supérieur et la substantia nigra. Ceci a pour but d'estimer de façon non-biaisée le nombre de neurones contenus dans le noyau à l'étude. À cet égard, nos résultats démontrent que les estimations obtenues se rapprochent du nombre absolu de cellules dans ces structures en raison du faible coefficient d'erreur (CE) associé aux différents comptes. En effet, le CE pour le nombre total de cellules (CE(N)) est inférieur à 0.07 pour toutes les structures. Un CE de moins de 10% pour l'estimation « N » d'un

individu est considéré comme étant adéquat puisque la variation interindividuelle pour le même paramètre (ou $CV=SD/moyenne$) est généralement d'au moins 10 à 15% (Braendgaard et al., 1990). Par exemple, pour la substantia nigra, le coefficient de variation du nombre total de cellules entre les individus pour la région compacta est de 20% tandis que le CE est de 6.6%.

Qui plus est, pour toutes les estimations (SN, CS), la variance moyenne observée pour les estimations individuelles du nombre total de neurones (CE^2) est moins de la moitié de la variance du nombre total de neurones pour le groupe (CV^2). Ceci indique que le principal facteur contribuant à la variation totale du nombre de cellules est la véritable différence inter-individuelle et non la précision des estimations acquises via les techniques stéréologiques employées (West et Gundersen, 1990).

Ces résultats démontrent que la stratégie d'échantillonnage utilisée dans les trois études utilisant les méthodes stéréologiques était efficace. Ainsi, des comptes allant de 23 (SN reticulata ipsilatéral, animal SHG3) à 148 (SC droit, animal SN4) neurones ont été suffisants pour obtenir des estimations précises du nombre de cellules présentes dans ces structures. Il apparaît donc que l'utilisation de ces techniques était appropriée puisque les deux buts principaux de ces méthodes, à savoir la fiabilité du résultat et l'effort minimal investi, ont été atteints.

Structures sous-corticales

Rétine

Nos résultats ont démontré que la dégénérescence rétrograde transneuronale des cellules ganglionnaires de la rétine (CGR) est inversement corrélée à l'âge auquel la lésion est pratiquée. Ces données concordent avec celles obtenues chez le singe présentant une lésion partielle ou totale du cortex visuel primaire, où un effet de l'âge-à-la-lésion sur l'ampleur de la dégénérescence rétrograde a aussi été observé (Dineen et Hendrickson, 1981; Weller et Kaas, 1984; Cowey et al., 1989; Weller et Kaas, 1989; Niida et al., 1990). Il semblerait donc que les CGR deviennent indépendantes de leurs cibles synaptiques au cours du développement postnatal. Nos résultats ont démontré que les CGR acquièrent cette indépendance de façon graduelle et qu'elle atteint son maximum aux environs de 9 mois, période à laquelle la dégénérescence rétrograde est similaire à celle observée chez l'animal lésé-adulte. Il est intéressant de noter que des résultats similaires ont été obtenus chez le singe déstrié où une période dite « critique », après laquelle une lésion ne produit plus d'effet détectable dans la rétine, est aussi présente (Dineen et Hendrickson, 1981; Weller et Kaas, 1989). Qui plus est, nous avons démontré chez le chat hémisphérectomisé une période critique de 30 jours (Théoret et al., 1997) correspondant à celle observée chez le chat déstrié (Payne et al., 1996). Il semble donc qu'après une certaine période, tant chez le chat que chez le singe, et ce peu importe l'étendue de la lésion, la présence de cibles synaptiques n'est plus nécessaire pour assurer la survie des CGR.

Notre étude sur les CGR du singe hémisphérectomisé permet d'estimer si la dégénérescence rétinienne est plus importante lorsque, conjointement au cortex visuel primaire, les aires visuelles extrastriées sont lésées. Nos résultats indiquent que l'ablation d'un hémisphère complet ne provoque pas de dégénérescence rétrograde rétinienne plus importante qu'une lésion restreinte au cortex strié puisque la dégénérescence maximale observée chez nos animaux est de l'ordre de 70 à 80% et que ces proportions correspondent aux données obtenues chez le singe déstrié (Cowey et al., 1989, 1999). Un recensement récent de la littérature (Cowey et al., 1999) démontre qu'au lieu d'indiquer que l'étendue de la lésion importe peu, les résultats obtenus chez le singe hémisphérectomisé suggèrent qu'une expansion de la lésion au-delà du cortex strié et extrastrié ventral ne produit pas d'effet détectable au niveau rétinien.

L'étendue de la lésion corticale demeure un paramètre essentiel dans la dégénérescence rétinienne comme en fait foi le fait que l'âge-à-la lésion et le temps de survie ne peuvent expliquer de façon satisfaisante les différentes dégénérescences décrites chez des singes lésés au même âge et sacrifiés après une période de survie identique (Cowey et al., 1999). Nos résultats précisent les limites de cet effet de la taille, en démontrant qu'étendre la lésion corticale aux aires visuelles extrastriées plus distales ne provoque pas de modifications observables au niveau rétinien. La faible projection géniculo-extrastriée, particulièrement aux régions ventrales occipito-

temporales, expliquerait l'effet de l'étendue de la lésion sur la dégénérescence rétinienne (pour revue, Cowey et Stoerig, 1991).

À la lueur de ces résultats, nous pouvons nous demander quelle classe de cellules ganglionnaires est affectée par la lésion corticale. Chez le singe déstrié, la dégénérescence cellulaire rétinienne se limite aux cellules P β , lesquelles se projettent exclusivement aux couches parvocellulaires du CGL (Cowey et al., 1989). Cette perte sélective a été expliquée par la théorie de la collatérale : les cellules P β perdent leur unique source de support trophique puisque les couches parvocellulaires du CGL dégèrent fortement suite à la lésion tandis que les autres types cellulaires (P α et P γ) comptent sur des projections au colliculus supérieur et à d'autres structures sous-corticales extragéniculées pour assurer leur survie (Weller et al., 1979; Leventhal et al., 1981; Weller et Kaas, 1984; Weller et Kaas, 1989; Roedick et Watanabe, 1993). La perte de 80% de CGR dans la rétine de singes hémisphérectomisés correspond à la proportion de cellules P β dans les 30° centraux de la rétine du primate (Perry et al., 1984; Cowey et Stoerig, 1989). Malgré le fait qu'il soit impossible de préciser avec certitude la ou les classes de CGR épargnées par la lésion en raison de l'absence de marquage de l'arborisation dendritique, nos résultats semblent appuyer l'hypothèse de la collatérale et indiquer une perte sélective des CGR P β suite à une hémisphérectomie. Ainsi, la dégénérescence presque totale des cellules du CGL et la présence de terminaisons rétiniennes dans plusieurs noyaux sous-corticaux extragéniculés plaident en faveur d'une dégénérescence rétrograde transneuronale

sélective des cellules ganglionnaires de type P β , bien qu'une population résiduelle de CGR soit présente dans la fovéa.

Substantia Nigra

Nos résultats montrent que la substantia nigra échappe aux effets dégénératifs de l'hémisphérectomie en raison de l'absence de projections directes au cortex et d'un réseau complexe de connexions avec des structures sous-corticales. En effet, lorsque la source principale d'afférences corticales, le striatum, est touché par la lésion, la dégénérescence de la SN est significative : réduction de volume de 30,5% et perte cellulaire de l'ordre de 43,2%. Ainsi, il semblerait que l'interruption de la faible projection du cortex préfrontal à la partie compacta de la SN (Kornhuber et al., 1984; Albin et al., 1989) ne provoque pas de dégénérescence cellulaire détectable.

L'absence de dégénérescence rétrograde transneuronale peut toutefois sembler surprenante en raison des nombreuses efférences de la SN à diverses structures sous-corticales ayant pu dégénérer suite à l'hémisphérectomie : striatum, globus pallidus, noyau subthalamique, thalamus, tegmentum et tectum (Albin et al., 1989). Qui plus est, la SN reçoit de nombreuses afférences, notamment le striatum, pallidum et les noyaux pédoculopontin, raphé et subthalamique (Albin et al., 1989). Toutefois, les principales afférences et efférences de la SN proviennent du striatum. Or, des résultats obtenus chez le chaton hémisphérectomisé démontrent que cette structure échappe en partie aux processus dégénératifs associés à la lésion : perte cellulaire de

17,9% et diminution de volume non significative (Loopuijt et al., 1997). De plus, des études chez le singe (Walker, 1935, 1938) et l'humain (Powell, 1952) hémisphérectomisés ainsi que nos propres résultats (observations non-publiées), démontrent que les noyaux ventrolatéral, ventroantérieur et centromédian possèdent une population résiduelle de cellules importantes pouvant maintenir les projections nigrales.

Notre étude, en plus de démontrer l'épargne anatomique remarquable de la substantia nigra suite à l'ablation de la totalité du cortex d'un hémisphère cérébral, décrit l'impact différent associé à dégénérescence directe et indirecte de structures sous-corticales. Ainsi, en raison des connexions multiples de la SN à différents noyaux sous-corticaux, la dégénérescence rétrograde et antérograde doit franchir au moins deux synapses avant d'atteindre la substantia nigra. Par contre, en raison des fortes projections entre la SN et le striatum, lorsque ce dernier est lésé, les deux subdivisions de la SN subissent une dégénérescence rétrograde et antérograde directe importante.

Noyau Prégéniculé

Le noyau prégéniculé (PGN) subit une réduction de volume de l'ordre de 19.3% suite à l'hémisphérectomie. Contrairement à la substantia nigra, le PGN reçoit de nombreuses afférences corticales, notamment de l'aire V5, ce qui peut expliquer la diminution de volume observée. Toutefois, les nombreuses efférences (colliculus

supérieur, prétectum, CGL, PGN controlatéral, noyau pontique, noyau suprachiasmatique, noyau interlaminaire du thalamus) et afférences (colliculus supérieur, prétectum, PGN controlatéral) sous-corticales du PGN (voir Jones, 1985) assurent une dégénérescence plus restreinte que celle subie par les noyaux composés de neurones se projetant directement au cortex cérébral.

Nos résultats démontrent aussi une faible réduction de la surface marquée de terminaux rétiniens (18.5%). La proportion du PGN occupée par la partie rétino-réceptive étant toutefois identique contro- et ipsilatéralement à la lésion, il est possible qu'aucune rétraction des terminaux rétiniens ne s'effectue dans le PGN mais que ces derniers soient plutôt comprimés dans un volume plus restreint. Cette hypothèse est appuyée par le fait que la majorité de l'input rétinien au PGN proviendrait des CGR de type W (Spear et al., 1977), lesquelles ne semblent pas dégénérer suite à une hémisphérectomie (Herbin et al., 1999).

Nos résultats permettent aussi de vérifier une hypothèse mise de l'avant par Weller et Kaas (1989) voulant qu'une lésion du cortex strié provoque un « sprouting » des terminaux rétiniens dans la couche externe du PGN (Dineen et al., 1982; Weller et Kaas, 1989) normalement dépourvue d'input rétinien. Cet élargissement de la zone rétino-réceptive du PGN serait dû à la disponibilité synaptique créée par la rétraction des terminaux corticaux dans la couche externe du PGN (Weller et Kaas, 1989). Puisque la projection striée à la couche cortico-réceptive du PGN ne forme qu'une

partie de la projection cortico-prégéniculée, le retrait de toutes les afférences corticales au PGN devrait, en théorie, induire un effet similaire à celui observé chez le singe déstrié. Or, nos résultats démontrent l'absence d'invasion de terminaux rétiniens dans la couche externe du PGN suite à une hémisphérectomie.

Il est possible de concevoir que l'incongruité des résultats obtenus suite à une hémisphérectomie comparativement à ceux observés après une déstriation soit causée par les changements mécaniques différents survenant suite aux deux types de lésions. En effet, les deux études démontrant une expansion du champ terminal rétinien du PGN rapportent que suite à la déstriation le PGN prend une forme plus arrondie que chez l'animal normal (Dineen et al., 1982; Weller et Kaas, 1989). Weller et Kaas (1989) proposent même que l'expansion dorsale des terminaux rétiniens soit due à «l'arrondissement» du PGN. Ils affirment toutefois qu'« une partie de l'expansion semble se trouver dans les parties du noyau recevant normalement des inputs du cortex strié ».

Suite à une hémisphérectomie, la forte dégénérescence du CGL ipsilatéral à la lésion fait que le PGN devient plus allongé, contrairement à ce qui est observé suite à une déstriation. Ceci élimine l'effet d'un mouvement dorsal de la zone rétinoréceptive du PGN pouvant créer l'illusion d'une invasion de terminaux dans la couche externe. Qui plus est, la comparaison avec des coupes adjacentes colorées au Nissl et réagies à la cytochrome oxidase démontre que les projections rétiniennes,

toujours présentes en grand nombre, se trouvent exclusivement dans la couche interne du PGN. Ainsi, il semblerait que la rétraction de la totalité des projections corticales à la couche externe n'engendre pas de « sprouting » des projections rétiniennes se trouvant normalement dans la couche interne du PGN. En plus des différences inter- et intraspécifiques et des changements mécaniques différents pouvant expliquer les résultats contradictoires, il est possible que l'activité corrélée des projections extrastriées à la couche externe du PGN avec celle des inputs rétiniens favorise l'expansion des projections rétiniennes suite à une hémisphérectomie (voir Murakami et al., 1992; Goodman et Shatz, 1993). Ce mécanisme de plasticité dépendant de l'activité (activity-dépendent), est peu probable chez le singe hémisphérectomisé en raison de l'absence d'inputs corticaux visuels.

Colliculus supérieur

De nombreux auteurs ont attribué un rôle important au colliculus supérieur (CS) dans la modulation des comportements visuels résiduels suite à une lésion du cortex visuel ou à une hémisphérectomie (voir Cowey et Stoerig, 1997). Or, cette hypothèse demeure spéculative puisqu'aucune étude ne rapporte l'état du CS suite à l'une ou l'autre de ces lésions. Qui plus est, les récents résultats comportementaux démontrant l'impossibilité de sujets hémisphérectomisés à générer des saccades réflexives en réponse à une stimulation visuelle dans le champ hémianopsique soulèvent des questions quant à la capacité du CS à traiter des signaux visuels.

Nos résultats suggèrent que le CS ipsilatéral à la lésion pourrait conserver certaines capacités de traitement de l'information visuelle en raison d'une activité métabolique similaire à celle observée chez le chat normal, d'une perte neuronale (32.7%) et de volume (29.9%) modérée et d'une distribution de terminaux rétiniens normale. Ces données sont similaires à celles recueillies chez le chat hémisphérectomisé en bas âge chez qui la densité neuronale est similaire à celle d'un chat normal, la différence d'activité métabolique entre les deux CS est négligeable, et la diminution de volume est d'environ 29%. Les projections rétiniennes n'ont pas été évaluées chez ces animaux mais la présence de comportements visuels d'orientation (Hovda et Villablanca, 1990) et d'un fort contingent de cellules ganglionnaires rétiniennes (Théoret et al., 1997) confirment la présence de projections rétiniennes vers certains noyaux visuels sous-corticaux.

La présence de cellules ganglionnaires dans la rétine de singes hémisphérectomisés (Herbin et al., 1999) cadre bien avec la distribution apparemment normale de terminaux rétiniens dans les couches superficielles du CS. En effet, tel que mentionné précédemment, la dégénérescence rétrograde transneurale des CGR chez le singe déstrié est limitée aux cellules de type P β (Cowey et al., 1989) en raison de leur projection unique aux couches parvocellulaires du CGL. Les cellules de type P α et P γ échapperaient aux effets dégénératifs de la lésion en raison de leurs projections collatérales à d'autres noyaux rétino-récepteurs du mésencéphale et du diencéphale, notamment le colliculus supérieur (Leventhal et al., 1981; Perry et al., 1984). Or, nos

résultats suggèrent aussi une perte sélective de cellules rétiniennes P β . Le CS conservant une population importante de neurones survivant à l'hémisphérectomie, il fournirait de nombreuses cibles synaptiques aux axones des CGR échappant à la dégénérescence.

Corps genouillé latéral

L'hémisphérectomie engendre les changements suivants dans le CGL ipsilatéral à la lésion : atrophie (68%), gliose (200%) et dégénérescence cellulaire presque totale. Toutefois, nos résultats démontrent clairement la présence d'une population résiduelle de neurones dans le CGL, particulièrement dans les couches parvocellulaires. Qui plus est, le CGL continue de recevoir un input rétinien divisé en couches et spécifique à chaque œil, tant au sein des couches magno- que parvocellulaires.

Chez le singe lésé du cortex visuel, les cellules de projection géniculo-extrastriées pourraient être impliquées dans le maintien des projections rétiniennes (Bullier et Kennedy, 1983; Yukié et Iwai, 1981; Fries, 1981; Cowey et Stoerig, 1989; Benevento et Yoshida, 1981). L'injection de traceurs dans le cortex extrastrié de singes lésés de V1 démontre la présence de projections géniculo-extrastriées chez ces animaux (Cowey et Stoerig, 1989; Yukié et Iwai, 1981; Hendrickson et Dineen, 1982). La présence de neurones dans le CGL dégénéré du primate hémisphérectomisé, chez qui tous les neurones de la projection géniculo-corticale ont été axotomisés, laisse croire que la population de cellules résiduelles est composée d'interneurones (voir Madarasz

et al., 1983). La présence de projections rétiniennes au CGL pourrait ainsi dépendre de la présence de sites post-synaptiques sur les interneurones épargnés par la lésion. En effet, chez le singe normal, les terminaux rétino-géniculés sont présynaptiques à la fois aux cellules de projection et aux interneurones, avec lesquels ils participent à la formation de triades (Colonnier et Guillery, 1964; Szentagothai, 1973; Hamori et al., 1974; Wilson, 1989). Or, les interneurones ont des contacts synaptiques dendro-dendritiques entre eux (Kisvarday et al., 1991), soulevant ainsi la possibilité qu'ils échappent aux effets dégénératifs de l'hémisphérectomie du fait qu'ils sont pré- et post-synaptiques les uns envers les autres. Suivant cette hypothèse, l'input rétinien au CGL est acheminé vers un « cul-de-sac » fonctionnel composé d'un réseau d'interneurones maintenus via leurs connexions intrinsèques.

Il est important de noter que nos résultats ne permettent que de la spéculation quant à la composition cellulaire du CGL. Pour déterminer si la population résiduelle de neurones dans le CGL est composée uniquement d'interneurones, des techniques immunohistochimiques doivent être employées puisque les cellules de projection sont GABA immunonégatives tandis que les interneurones sont GABA immunopositifs. Des études ultrastructurales du CGL chez le chat présentant une déconnexion géniculocorticale complète démontre la présence de ces deux types neuronaux, à savoir cellules de projection et interneurones (Hamori et Silakov, 1980, 1981; Madarasz et al., 1983). On a émis l'hypothèse que l'établissement de nouvelles connexions via l'axonisation dendritique des cellules de projection est à la base de

leur survie suite à l'axotomie (Hamori et Silakov, 1980, 1981; Madarasz et al., 1983). Des études démontrent toutefois l'absence d'un tel phénomène chez le lapin (Rose et Woolsey, 1943; Ralston et Chow, 1973) et le singe (Kisvarday et al., 1991), plaidant en faveur de l'exclusion de cellules de projection dans le CGL dégénéré. Par contre, il est possible que certaines cellules de projection échappent à la dégénérescence en raison d'une projection collatérale au noyau thalamique réticulaire ou au noyau prégeniculé (voir Garey et al., 1991).

Une lésion du cortex visuel chez le primate engendre la rétraction de la presque totalité des projections rétiniennes aux couches parvocellulaires du CGL tandis que les projections aux couches magnocellulaires sont moins affectées (Weller et Kaas, 1989). Ces résultats ont été interprétés comme soutenant la théorie de la collatérale. En effet, ce sont les CGR de type $P\beta$, dépourvues de collatérales, qui se projettent aux couches parvocellulaires du CGL tandis que les couches magnocellulaires sont alimentées en input rétinien par les cellules de type $P\alpha$, lesquelles enverraient une collatérale au colliculus supérieur (Weller et Kaas, 1989). Ainsi, la perte sélective des CGR $P\beta$ aurait comme conséquence une distribution inégale de terminaux rétiens dans les couches magno- et parvocellulaires du CGL du singe déstrié. Les faibles projections rétiniennes maintenues dans les couches parvocellulaires seraient dues aux cellules du CGL échappant à la dégénérescence en raison de leur projection au cortex extrastrié (Benevento et Yoshida, 1981; Yukié et Iwai, 1981; Hendrickson et Dineen, 1982; Cowey et Stoerig, 1989).

La théorie de la collatérale ne peut expliquer la distribution presque normale de terminaux rétiniens dans les couches magnocellulaires du CGL de singes déstriés puisque très peu de cellules ganglionnaires $P\alpha$ sont marquées suite à une injection de HRP dans le colliculus supérieur (Perry et Cowey, 1984). À cet égard, nos résultats démontrant une importante rétraction des projections rétiniennes aux couches magnocellulaires cadre mieux avec la théorie de la collatérale. En effet, il est possible de croire que l'absence d'une majorité de terminaisons aux couches magnocellulaires du CGL serait due à la rétraction des projections rétiniennes de type $P\alpha$ dépourvues de collatérales au CS. Les projections maintenues, quant à elles, feraient partie du faible contingent de cellules $P\alpha$ possédant une collatérale au CS.

Quant à la présence de terminaux dans les couches parvocellulaires du CGL, nos résultats permettent d'exclure la projection géniculo-extrastriée comme principal facteur sous-jacent au maintien de la projection rétino-géniculée. En effet, les projections rétiniennes des cellules ganglionnaires de type $P\beta$ ne peuvent être maintenues ni par des neurones de projection au cortex extrastrié, ni par une collatérale à diverses structures mésencéphaliques et diencephaliques. Ainsi, une circuitrie de type «cul-de-sac» ainsi qu'une possible indépendance des CGR face à leur cible (voir Lomber et al., 1993) pourraient être à l'origine du maintien de cette projection.

En résumé, nos résultats sur le corps genouillé latéral indiquent que suite à une ablation corticale complète, il est probable que la presque totalité des neurones de projection dégénèrent et qu'une population résiduelle d'interneurones est épargnée, en raison de ses connexions intrinsèques. Les projections rétiniennes seraient quant à elles maintenues par des contacts synaptiques avec ce réseau d'interneurones, par la présence de collatérales à diverses cibles sous-corticales extragéniculées et par une indépendance des CGR face à leur cible géniculée.

Facteurs impliqués dans la dégénérescence

Lorsque l'axone d'une cellule nerveuse est sectionné, cette dernière se divise en deux parties: un segment proximal, rattaché au corps cellulaire, et un segment distal, isolé du corps cellulaire. La transection de l'axone engendre alors une série d'altérations dans le neurone. Par exemple, la dégénérescence cellulaire pourrait être due à l'activation de protéases Ca^{2+} -dépendantes, ou via la création de radicaux libres ayant un effet toxique sur le neurone (i.e. superoxydants). Éventuellement, les effets dégénératifs peuvent se propager aux cellules possédant un contact synaptique avec le neurone endommagé. Cette dégénérescence, dite transneuronale, peut varier d'une structure à l'autre dans le système nerveux central indiquant ainsi le degré auquel une cellule est dépendante de sa cible pour sa survie. Une figure tirée de Kandel et al. (1991) schématise les effets dégénératifs de l'axotomie:

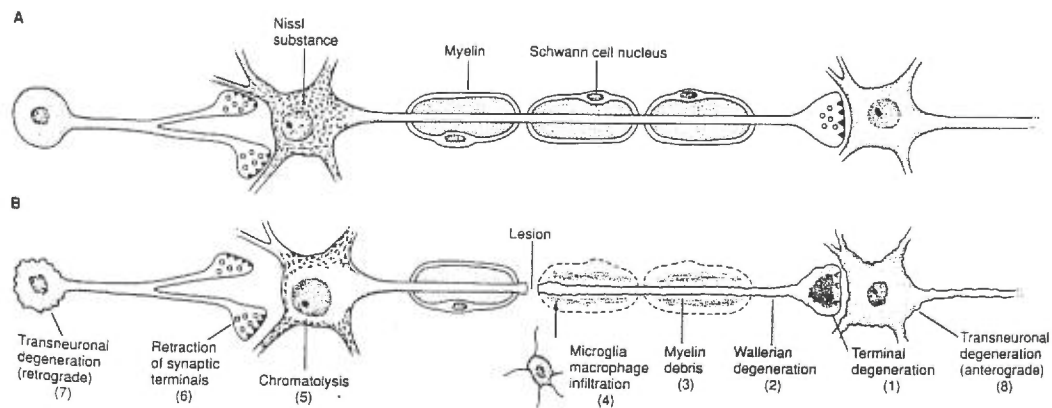


Figure 5. Effets dégénératifs de l'axotomie. 1) Dégénérescence du terminal 2) Dégénérescence Wallérienne 3) Cellules myélinisantes se retirant, laissant des débris de myéline 4) Phagocytes infiltrant le site de la lésion 5) Chromatolyse du corps cellulaire 6) Dans le neurone pré-synaptique, les terminaux se rétractent des dendrites 7) Dégénérescence rétrograde transneuronale du neurone pré-synaptique 8) Dégénérescence antérograde transneuronale du neurone post-synaptique

Deux patterns de dégénérescence émergent des études composant cette thèse: celui affectant la voie rétino($P\beta$)-géniculo-striée et celui touchant les voies extra-géniculées. La dégénérescence de la presque totalité des cellules de projection du CGL s'explique du fait que ces dernières se projettent exclusivement sur des cibles corticales. Ainsi, les cellules de projection géniculo-corticales sont axotomisées par la lésion, provoquant ainsi leur dégénérescence. La dégénérescence rétrograde transneuronale est quant à elle expliquée par le fait qu'une proportion critique des cibles synaptiques des CGR $P\beta$ est perdue en raison de la dégénérescence rétrograde directe. Or, ces cellules-cibles sont essentielles à la survie du neurone de projection (Bleier, 1969). Ainsi, la dégénérescence directe au niveau du CGL prive les CGR $P\beta$

de facteurs trophiques essentiels à leur survie (Weller et Kaas, 1989). Par ailleurs, plusieurs cellules ganglionnaires de type P β acquièrent une résistance graduelle à la perte de leurs cellules cibles au cours du développement (Dineen et Hendrickson, 1981; Callahan et al., 1984; Weller et Kaas, 1989; Théoret et al., 1997; Herbin et al., 1999).

Le pattern dégénératif de la voie rétino-géniculo-corticale diffère significativement des autres structures analysées dans le présent ouvrage. Le facteur déterminant dans le degré de perte cellulaire et de volume semble être le pattern de connexion des différentes structures. Tandis que la voie P β -CGL se projette exclusivement au cortex cérébral, la substantia nigra, le noyau pré-géniculé et le colliculus supérieur ont une multitude de liens efférents et afférents avec diverses structures sous-corticales. Qui plus est, les liens de chacune de ces structures avec le cortex cérébral sont beaucoup moins importants que le corps genouillé latéral, amenuisant ainsi les effets dégénératifs directs. La connexion du PGN, du SC et de la SN au cortex se limite à des voies afférentes (voir Kaas et Huerta, 1988; Albin et al., 1989). Tel que mentionné par Loopuijt et collaborateurs (1997), l'absence d'une composante rétrograde directe fait en sorte que la dégénérescence est beaucoup moins importante que celle du thalamus. Quant aux connexions sous-corticales de ces structures, nous avons décrit précédemment les liens complexes afférents et efférents pouvant maintenir une population de cellules dans ces noyaux.

En plus du pattern de connexion pouvant expliquer la présence d'un fort contingent de neurones résiduels dans ces structures, d'autres facteurs engendrés par la lésion corticale massive pourraient être à la base de l'épargne anatomique:

Altérations dans la mort cellulaire programmée: Au moment de l'hémisphérectomie, certaines structures sous-corticales pourraient renfermer un nombre plus élevé de neurones qu'un animal adulte. Par exemple, chez le chat normal, on retrouve des neurones immatures et en dégénérescence jusqu'au 45^{ième} jour postnatal (Parmelee et Sigman, 1983) dans le colliculus supérieur. Ainsi, selon l'hypothèse formulée à ce propos chez le chat (Villablanca et Hovda, 1989), il est possible que la dégénérescence colliculaire moindre chez le singe hémisphérectomisé en bas âge soit due au fait que certains neurones programmés pour une élimination spontanée soient épargnés en raison des effets plastiques engendrés par la lésion (voir Finlay et al., 1989).

Expansion de voies neuronales existantes: comme il a été démontré chez le chat lésé du cortex visuel (voir Payne et al., 1996), une lésion précoce pourrait favoriser l'expansion de voies neuronales se projetant vers des structures non-dégénérées du système visuel. Peu de données sont disponibles chez le primate mais Hendrickson et Dineen (1982) ont démontré que les neurones résiduels dans le CGL de singes déstriés en bas âge hypertrophient, suggérant une expansion de l'arborisation dendritique dans le CGL et axonale dans le cortex extrastrié. Chez le singe

hémisphérectomisé, l'expansion des voies transmettant les signaux rétiniens provenant des cellules ganglionnaires de type α et γ serait la plus probable.

Apparition de voies neuronales aberrantes: Il a été démontré qu'une hémisphérectomie néonatale chez le chat provoque le développement d'une voie cortico-tectale croisée absente chez l'animal normal (Hovda et al., 1992; Adelson et al., 1995). Qui plus est, le développement d'une voie similaire en réponse à une lésion corticale a été observé chez le rat (Mustari et Lund, 1976) et le hamster (Rhoades et Chalupa, 1978). La présence d'une telle projection chez le primate lésé demeure inconnue mais pourrait aussi jouer un rôle dans la préservation métabolique et anatomique observée chez le singe hémisphérectomisé.

Le degré avec lequel ces différents événements neuronaux influencent l'épargne anatomique observée dans les structures étudiées dans cette thèse demeure inconnu. D'autres études sont nécessaires pour élucider la contribution de ces phénomènes au réaménagement du système visuel sous-cortical du singe hémisphérectomisé.

Implications fonctionnelles

Les données anatomiques rapportées dans cet ouvrage ne permettent pas de clore le débat quant à la présence de vision résiduelle suite à une hémisphérectomie. Nos résultats décrivent toutefois pour la première fois l'état du système visuel sous-cortical du singe hémisphérectomisé, permettant ainsi une meilleure compréhension

des données fonctionnelles. Ces dernières étant parfois diamétralement opposées, nos études se prêtent à diverses interprétations. Nous discuterons donc de l'aspect fonctionnel de nos données selon les deux positions présentes dans la littérature, à savoir présence et absence de vision résiduelle chez le sujet hémisphérectomisé.

Présence de vision résiduelle

De nombreuses études font état de la présence de certaines formes de vision résiduelle dans le champ aveugle du chat (Hovda et Villablanca, 1990), du singe (Ptito et al., 1996) et de l'humain (Troost et al., 1972a,b; Perenin, 1978; Perenin et Jeannerod, 1978; Sharpe et al., 1979; Estañol et al., 1980; Ptito et al., 1987,1991; Braddick et al., 1992; Wessinger et al., 1996; Tomaiuolo et al., 1997) hémisphérectomisés.

À cet égard, les résultats obtenus chez le chat permettent de mettre en relation les résultats anatomiques et comportementaux. En effet, il a été démontré que suite à une hémisphérectomie néonatale, un stimulus présenté jusqu'à 45° dans le champ visuel affecté provoque une réponse d'orientation (Hovda et Villablanca, 1990). Il est proposé que le colliculus supérieur sous-tend ces fonctions résiduelles. Le rôle crucial du CS dans le maintien de l'intégrité du champ visuel suite à une lésion corticale a été démontré par Sprague (1966) dans une expérience classique chez le chat. Suite à l'ablation de toutes les aires visuelles corticales, l'animal présente une hémianopsie controlatérale complète. Cette dernière peut être renversée par la destruction

additionnelle du CS controlésionnel, ou par la transection de la commissure du colliculus supérieur (CSC). En plus de répliquer l'expérimentation originale (Sherman, 1974, 1977), des études subséquentes ont permis d'élucider les mécanismes sous-tendant ce phénomène, qualifié d' «Effet Sprague». La transection de la CSC, ou l'ablation colliculaire, interrompt les fibres nigro-tectales inhibitrices croisées alimentant le CS ipsilatéral à la lésion (Wallace et al., 1989, 1990; Lomber et al., 1996; Ciaramitaro et al., 1997a). Ainsi, la récupération fonctionnelle serait due à la désinhibition du CS, puisque l'injection d'un antagoniste GABA (bicuculline méthiodide) dans le CS ipsilésionnel provoque le même effet de récupération fonctionnelle que la transection de la CSC (Ciaramitaro et al., 1997b).

Ces résultats quant au rôle du CS dans la vision résiduelle concordent bien avec ceux obtenus chez le chat hémisphérectomisé néonatalement, chez qui la préservation de certaines fonctions dans le champ visuel controlatéral est corrélée 1) à une préservation métabolique du CS telle que mesurée par la cytochrome oxidase (Hovda et Villablanca, 1990) et le [¹⁴C]2-deoxy-D-glucose (Hovda et al., 1992) 2) à une perte neuronale négligeable (Villablanca et Hovda, 1989) et 3) au développement d'une voie cortico-tectale croisée absente chez l'animal normal (Adelson et al., 1995). Il est important de noter que chez l'animal lésé à l'âge adulte, chez qui l'hémisphérectomie provoque une hémianopsie controlatérale complète, la dépression métabolique du CS ipsilésionnel et la perte neuronale sont plus importantes, et la projection cortico-tectale plus diffuse, comparativement au chat lésé néonatalement.

L'ensemble de ces données supporte l'hypothèse proposée par Sprague (1966) voulant que le CS joue un rôle fondamental dans la vision résiduelle suite à une lésion corticale. Qu'en est-il chez le primate? La proposition voulant que le CS contribue à certaines fonctions résiduelles est appuyée par l'étude de Mohler et Wurtz (1977) démontrant qu'une lésion du SC abolit les performances visuelles résiduelles du singe déstrié. Les nombreuses études démontrant la présence d'une épargne fonctionnelle dans le champ controlatéral de patients hémisphérectomisés ont fait dire à certains auteurs que la préservation colliculaire observée chez le chat hémisphérectomisé pourrait être présente chez le primate et ainsi expliquer les données comportementales positives (Ptito et al., 1991, 1996; Braddick et al., 1992; Tomaiuolo et al., 1997).

Nos résultats démontrent pour la première fois que la voie rétino-colliculaire est préservée suite à une hémisphérectomie chez le primate. Ainsi, nous avons montré la présence de terminaux rétiniens dans les couches superficielles du CS conjointement au maintien d'un fort contingent de cellules ganglionnaires de types $P\gamma$ et $P\alpha$ s'y projetant. À l'instar du chat, le métabolisme oxydatif du SC est maintenu et la perte cellulaire demeure modeste. De toute évidence, le CS du singe hémisphérectomisé demeure fonctionnel suite à une hémisphérectomie et est en mesure, sinon de traiter, du moins de recevoir de l'input visuel. À cet effet, ces résultats cadrent bien avec l'hypothèse voulant qu'un phénomène similaire à celui observé chez le chat opère chez le singe hémisphérectomisé. Selon ce point de vue, le CS toujours fonctionnel peut traiter de l'information visuelle sans apport cortical et relayer aux structures du

tronc cérébral, en réponse à une stimulation visuelle, des efférences motrices visant à générer une saccade vers une cible présente dans le champ affecté. Nous avons aussi démontré que deux autres structures impliquées dans le contrôle des saccades oculaires, le noyau prégéniculé et la substantia nigra, sont peu affectées par la lésion et semblent demeurer fonctionnelles. Le PGN se projette aux couches intermédiaires du CS et conserve l'organisation rétinotopique présente dans le CS (Jones, 1985; Kaas et Huerta, 1988). La SN et le PGN reçoivent de plus des afférences colliculaires (Jones, 1985; Kaas et Huerta, 1988).

Le cortex cérébral controlatéral à la lésion corticale pourrait aussi être impliqué dans les comportements visuels observés chez des patients hémisphérectomisés. Une étude récente (Bittar et al., 1999) en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) démontre l'activation des aires corticales V5, et V3/V3A en réponse à la stimulation du champ controlésionel d'un patient hémisphérectomisé. Ce dernier posséderait de plus certaines fonctions visuelles résiduelles (Tomaiuolo et al., 1997). Comment le signal visuel peut-il atteindre l'autre hémisphère? Les deux colliculi sont reliés par la commissure intertectale (Edwards et al., 1977; Beehan et Kime, 1996) et communiquent avec le cortex extrastrié, notamment V5, via le pulvinar. À la lumière de nos résultats suggérant la possibilité qu'un signal visuel présenté dans le champ hémianopsique puisse atteindre un SC toujours fonctionnel, il devient possible d'imaginer que ce signal atteigne le cortex controlatéral via la commissure intertectale et le pulvinar. Le rôle de l'hémisphère controlésionel dans les fonctions visuelles de

sujets hémisphérectomisés demeure toutefois inconnu, bien que certaines études rapportent des capacités de discrimination de patterns bidimensionnels et de formes tridimensionnelles, des tâches essentiellement corticales (Perenin, 1978; Ptito et al., 1987).

Finalement, le noyau prégéniculé pourrait aussi être impliqué dans la vision résiduelle, en particulier dans la *détection* de stimuli visuels. Nous avons noté la présence d'une voie rétino-prégéniculée chez le singe hémisphérectomisé se terminant dans un PGN ayant conservé une activité métabolique normale et dont l'atrophie est négligeable. Or, la partie dorsale du PGN est intimement liée au noyau réticulaire thalamique (Hendrickson et al., 1970), lequel fait partie de la formation réticulée. Des données obtenues chez un patient déstrié (G.Y) pouvant détecter la présence de stimuli visuels en mouvement dans son champ hémianopsique démontrent que lorsque la détection se fait de façon consciente, la région médullaire est activée (Zeki et ffytche, 1998). Lorsque la détection chez ce même sujet est inconsciente, cette région n'est pas activée. Ainsi, l'activation de cette structure serait corrélée avec l'état de conscience (awareness) du sujet. Cette activation médullaire est interprétée par les auteurs comme étant localisée dans le système réticulaire d'activation. L'activité dans cette région pourrait alerter le sujet quant à la présence de stimulation dans son champ aveugle, sans être directement reliée au traitement du signal visuel (Zeki et ffytche, 1998).

À cet égard, on rapporte qu'un patient déstrialé pouvant détecter la présence de stimuli dans son champ aveugle de façon inconsciente répondait invariablement «non» lorsqu'on lui demandait s'il avait vu quelque chose, bien que sa performance indique le contraire (Stoerig et Cowey, 1997). Lorsque les investigateurs le questionnèrent plus systématiquement à savoir ce qui le poussait à répondre «oui» ou «non» à la présentation d'un stimulus visuel le patient répondit «maybe it's a different kind of nothing» (Stoerig et Cowey, 1997). Nos résultats permettent d'envisager un phénomène semblable chez le sujet hémisphérectomisé lors de tâches de détection. La projection rétino-prégéniculée étant épargnée, elle pourrait théoriquement activer les neurones du PGN, lesquels activeraient à leur tour le système d'activation réticulaire via leurs projections au noyau réticulaire thalamique. De cette façon, sans véritablement *voir*, le sujet pourrait *sentir* la stimulation visuelle en raison d'une activation diffuse.

En résumé, nos données démontrant la présence d'un système rétino-tectal épargné par l'hémisphérectomie peuvent soutenir l'hypothèse voulant que la présence de vision résiduelle chez les sujets lésés soit sous-tendue en partie par le colliculus supérieur. Le CS pourrait théoriquement moduler les fonctions visuelles de lui-même, ou servir de relais vers le cortex controlatéral. De plus, d'autres structures sous-corticales épargnées par la lésion pourraient contribuer à l'expression de ces fonctions via leurs connexions avec le CS ou par leurs projections aux noyaux réticulaires.

Absence de vision résiduelle

Malgré l'importante littérature détaillant les capacités visuelles résiduelles de sujets hémisphérectomisés et les données anatomiques chez le primate pouvant supporter cette hypothèse, une étude chez le singe (Tusa et al., 1986) et des données récentes chez l'humain (Perenin, 1991; King et al., 1996a,b; Stoerig et al., 1996; Herter et al., 1998,1999; Faubert et al., 1999) mettent en doute la présence de vision résiduelle chez des sujets hémisphérectomisés. En effet, ces études démontrent qu'une multitude de tâches pouvant être accomplies par des sujets déstriées ne peuvent l'être par des patients hémisphérectomisés. Ces tâches incluent la discrimination de la direction du mouvement (King et al., 1996a; Perenin, 1991), la détection (Kinge et al., 1996a; Herter et al., 1999) et la localisation de stimuli (King et al., 1996a; Herter et al., 1999) et la perception du mouvement en profondeur (King et al., 1996). Qui plus est, à la fois chez le singe (Tusa et al., 1986) et l'humain (Herter et al., 1999), les sujets hémisphérectomisés ne peuvent générer de saccades réflexives en réponse à la présentation d'un stimulus visuel dans leur champ hémianopsique.

La présence de vision résiduelle chez les patients hémisphérectomisés a été expliquée par la diffusion intraoculaire de lumière (King et al., 1996a; Stoerig et al., 1996; Faubert et al., 1999). Par exemple, sous un éclairage diminué, le seuil de luminance requis par les patients hémisphérectomisés pour la détection de stimuli présentés monoculairement est similaire à celui requis lorsque toute l'information visuelle est bloquée dans le champ affecté et uniquement disponible via la lumière

réfléchi (King et al., 1996). De plus, les résultats de Stoerig et collaborateurs (1996) suggèrent que la sensibilité observée dans le champ hémianopsique ne peut être modulée au niveau du site de présentation du stimulus. La forte luminance requise pour éliciter la détection (1000 cd m^{-2} au lieu de 1) dans les conditions où la réflexion de lumière est éliminée indique que la réflexion et la diffusion intraoculaire sont les causes de la détection. Par ailleurs, un modèle de détection de la réflexion de la lumière peut expliquer les résultats obtenus chez les patients hémisphérectomisés (Faubert et al., 1999). Ainsi, le modèle démontre que lorsque la réflexion de lumière extraoculaire est éliminée, la réflexion Lambertienne intraoculaire peut expliquer en entier la sensibilité visuelle rapportée chez ces patients.

La somme de ces résultats semble démontrer le rôle fondamental des aires visuelles extrastriées dans les fonctions visuelles résiduelles suite à une lésion corticale. Les études démontrant l'activation du cortex extrastrié en réponse à une stimulation du champ affecté chez le singe et l'humain déstriés (voir Stoerig et Cowey, 1997) ainsi que la perte de vision résiduelle suite à l'ablation des aires corticales extrastriées (i.e. hémisphérectomie) soutiennent cette hypothèse. Ainsi, bien que nos résultats démontrent la présence d'un système visuel sous-cortical rétino-tectal fonctionnel, l'expression des fonctions médiées par ce système serait dépendante de la présence de certaines aires extrastriées. De plus, dans l'accomplissement de saccades visuellement guidées chez le primate lésé de V1, le système géniculostrié peut être remplacé par l'une ou l'autre des voies se

projetant aux aires corticales extrastriées. Par contre, l'ablation de ces dernières rend inefficaces les voies parallèles épargnées par la lésion et impliquées dans les comportements d'orientation visuelle. Ainsi, selon Tusa et al. (1986) la récupération des fonctions saccadiques visuellement guidées dépendrait de l'étendue de la lésion corticale dans le cortex extrastrié. L'importance de l'étendue de la lésion dans la récupération fonctionnelle pourrait expliquer la variabilité de performance observée entre les patients lésés de V1, chez qui la lésion corticale n'est jamais identique.

Il est important de noter que la présence d'un CS fonctionnel a été démontrée chez des patients hémisphérectomisés. En effet, ces derniers peuvent générer une saccade visuelle réflexive controlésionnelle en réponse à une stimulation auditive (Reuter-Lorenz et al., 1999). Or, cette tâche de type "gap" est médiée par le CS (Dorris et Munoz, 1995; Taylor et al., 1999). Le CS peut donc, sans apport cortical ipsilatéral, générer une saccade réflexive lorsque la stimulation est auditive mais ne peut le faire lorsque la stimulation est visuelle.

Outre la possibilité que la présence du cortex extrastrié soit nécessaire à l'expression de fonctions visuelles résiduelles suite à une hémisphérectomie, d'autres facteurs pourraient expliquer les résultats comportementaux négatifs:

Différences individuelles: Les résultats contradictoires quant à la présence de vision résiduelle chez le primate hémisphérectomisé pourraient dépendre de certaines

différences entre les sujets évalués. Des études chez le chat (voir Payne et al., 1996) et le singe (Moore et al., 1996) déstriés ainsi que chez le chat hémisphérectomisé (Hovda et Villablanca, 1990) démontrent clairement que le degré de préservation fonctionnelle dépend de l'âge auquel la lésion est pratiquée. Ainsi, une ablation corticale pratiquée tôt dans le développement postnatal de l'animal résulte en une plus grande épargne fonctionnelle visuelle. Comme nous l'avons mentionné précédemment, cet effet de l'âge-à-la-lésion pourrait dépendre d'une réorganisation anatomique quantitativement et qualitativement différente selon le stade développemental de l'animal au moment de la lésion.

Il est important de noter que les performances résiduelles observées chez le singe lésé du cortex visuel n'apparaissent parfois qu'après plusieurs mois d'entraînement (voir Stoerig et Cowey, 1997). Donc, si un apprentissage lent est impliqué dans l'expression de fonctions résiduelles, les sujets hémisphérectomisés ne sont probablement pas tous au même niveau lorsqu'ils sont évalués. À cet effet, le sujet démontrant le plus de capacités visuelles résiduelles suite à une lésion de V1 (G.Y.) est testé intensivement depuis plusieurs années. Ceci laisse supposer l'idée intéressante que l'utilisation du système visuel échappant aux effets dégénératifs d'une lésion corticale peut être dépendante de l'activité. Si tel est le cas, il devient possible de supposer que la pratique pourrait rétablir certaines fonctions visuelles chez les sujets hémisphérectomisés ne démontrant aucune épargne fonctionnelle. Si une

amélioration de la qualité de vie de ces patients est possible grâce à cela, la mise sur pied de programmes de réadaptation deviendrait intéressante.

Effet Sprague: Il est possible que les projections rétiniennes au colliculus supérieur et les noyaux sous-corticaux épargnés par l'hémisphérectomie puissent médier des saccades visuelles réflexives dans l'hémichamp aveugle mais que l'ablation corticale provoque une inhibition anormale du CS résultant en une hémianopsie controlatérale complète. Un phénomène semblable à l'effet Sprague et décrit précédemment pour le chat pourrait donc être présent chez le primate hémisphérectomisé. Les données obtenues chez le chat sont importantes puisqu'elles indiquent, comme nous l'avons démontré chez le singe hémisphérectomisé, qu'un système rétino-tectal apparemment "normal" peut être présent conjointement à une absence de comportements visuels résiduels. Ainsi, la projection nigro-tectale croisée pourrait, à l'instar du chat, inhiber le CS ipsilatéral à la lésion et nuire à l'expression des fonction visuelles. Il serait donc intéressant de vérifier si la transection de la commissure du colliculus supérieur a un effet sur le comportement d'orientation visuelle chez le primate hémisphérectomisé. Il n'y a, à notre connaissance, qu'une seule mention dans la littérature d'une telle manipulation. Un rapport anecdotique, dans une étude de Tusa et collaborateurs (1986), indique que la transection de la CSC n'a pas rétabli le comportement d'orientation chez un singe hémianopsique présentant une lésion occipitale massive.

Le caractère anecdotique de ce compte-rendu et l'absence de détails disponibles fait que les véritables effets d'une désinhibition du CS ipsilésionnel sur le champ visuel hémianopsique ne sont toujours pas connus chez le primate.

Conditions expérimentales: Malgré la présence de noyaux visuels sous-corticaux fonctionnels, les comportements résiduels pourraient ne pas être démontrés chez le sujet démisphérectomisé en raison de l'utilisation de conditions expérimentales inadéquates. Ainsi, il pourrait être difficile de trouver une tâche dans laquelle le seuil de détection basé sur le traitement sous-cortical du signal visuel serait atteint avant le seuil de détection de la lumière réfléchie (King et al., 1996a). Le développement de techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle plus puissantes pourrait aider à contourner ce problème. L'évaluation de l'activation sous-corticale en réponse à la stimulation du champ hémianopsique pourrait s'avérer un outil important dans la découverte des mécanismes impliqués dans l'expression de fonctions résiduelles suite à une lésion corticale. Il est aussi possible d'imaginer que des méthodes d'inactivation transitoire (i.e. stimulation magnétique transcrânienne) pourraient permettre de résoudre certaines questions quant au rôle et au fonctionnement du système visuel sous-cortical en l'absence de composantes corticales.

Effets dégénératifs et cellulaires: Une perte cellulaire moindre dans certaines structures sous-corticales, notamment le colliculus supérieur, pourrait expliquer la présence de vision résiduelle chez les sujets déstriés contrairement aux sujets

hémisphérectomisés. Ainsi, la mort de 30% des neurones chez le singe hémisphérectomisé pourrait être suffisante pour inhiber l'expression des fonctions colliculaires réflexes en réponse à une stimulation visuelle. Comme l'état anatomique de ces structures n'a pas été étudié chez le singe déstrié, une dégénérescence sous-corticale moindre demeure spéculative chez ces animaux. Toutefois, la présence de projections extrastriées au CS laisse présager que le maintien de ces dernières résulte en une dégénérescence neuronale moins importante dans le CS du singe déstrié. Finalement, il n'a pas été démontré que des altérations dans les propriétés des champs récepteurs de neurones colliculaires, telles qu'observées chez le singe (Schiller et al., 1974) et le chat (voir Payne et al., 1996) déstriés, pourraient affecter l'expression de comportements visuels résiduels suite à une hémisphérectomie.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Nos études avaient pour but l'évaluation anatomique de diverses structures sous-corticales pouvant être à la base de fonctions visuelles résiduelles chez le primate hémisphérectomisé. L'application de méthodes stréréologiques de comptage de cellules, l'utilisation d'un marqueur métabolique (cytochrome oxidase) et l'injection intraoculaire de traceurs neuronaux nous ont permis de démontrer la présence de capacités de traitement du signal visuel dans le système sous-cortical du singe hémisphérectomisé.

La préservation anatomique et métabolique de la voie rétino-tectale suggère que les résultats positifs quant à la présence de vision résiduelle chez le singe et l'humain hémisphérectomisés pourraient être expliquées par l'épargne de ce système. Toutefois, la littérature détaillant l'absence de vision résiduelle chez le même type de sujets permet d'émettre des hypothèses alternatives quant au rôle du cortex extrastrié dans l'expression des fonctions visuelles résiduelles. De plus, le maintien des projections rétiniennes à un colliculus supérieur fonctionnel laisse entrevoir la possibilité excitante qu'un rétablissement des fonctions d'orientation visuelle soit possible suite à la transection de la commissure du colliculus supérieur ou à l'ablation de la substantia nigra controlésionnelle.

La présence de terminaux rétiniens et de neurones résiduels dans le corps genouillé latéral ipsilésionnel nous permettent d'affirmer que les projections geniculo-extrastriées ne sont pas les seules sources de maintien des projection rétiniennes aux

couches parvocellulaires du CGL. Nos résultats suggèrent plutôt qu'une circuiterie de type "cul-de-sac" ainsi qu'une indépendance des cellules ganglionnaires rétiniennes face à leur cible géniculée contribuent à ce maintien. De plus, nos résultats supportent l'hypothèse de la collatérale puisque nous notons une rétraction importante des terminaux rétiniens des couches magnocellulaires du CGL provenant des CGRs de type $P\alpha$ ne possédant pas de collatérale au colliculus supérieur.

Donc, nos résultats démontrent clairement, et pour la première fois, que le primate hémisphérectomisé possède un système capable de traiter l'information visuelle présentée dans le champ hémianopique. Si l'état anatomique du système visuel sous-cortical du primate hémisphérectomisé est bien démontré, les fonctions visuelles résiduelles de ces sujets restent mal définies. Il est donc impératif que des études comportementales tranchent cette épineuse question de façon à comprendre le rôle du système visuel sous-cortical dans la vision résiduelle.

La suite logique de ces études chez l'animal serait donc d'entreprendre un programme rigoureux d'évaluation comportementale chez le singe et l'humain hémisphérectomisés. De plus, chez l'animal lésé à l'âge adulte, il serait important de vérifier la présence d'un effet Sprague. L'injection corticale de traceurs neuronaux dans l'hémisphère controlésionnel pourrait nous informer quant à la présence de plasticité, notamment la présence d'une voie cortico-tectale croisée telle que démontrée chez le chat. L'injection de traceurs rétrogrades dans le colliculus

supérieur, le corps genouillé latéral et le noyau prégeniculé pourrait quant à elle démontrer sans équivoque le ou les classes de cellules ganglionnaires rétiniennes échappant aux effets dégénératifs de la lésion. L'enregistrement électrophysiologique de l'activité cellulaire, notamment dans le CS, pourrait aussi permettre de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la récupération fonctionnelle. Finalement, il serait particulièrement intéressant de conduire des études en imagerie cérébrale fonctionnelle chez des patients hémisphérectomisés, particulièrement si ces méthodes évoluent jusqu'au point de permettre d'évaluer l'activation de structures sous-corticales de façon précise.

RÉFÉRENCES GÉNÉRALES

- Adelson PD, Hovda DA, Villablanca JR, Tatsukawa K (1995) Development of a crossed corticotectal pathway following cerebral hemispherectomy in cats: a quantitative study of the projection neurons. *Dev. Brain Res.* 86: 81-93.
- Ahmad A, Spear PD (1993) Effects of aging on the size, density, and number of rhesus monkey lateral geniculate neurons. *J. Comp. Neurol.* 334: 631-643.
- Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 12: 366-375.
- Antonini A, Berlucchi G, Sprague JM (1985) Cortical systems for visual pattern discrimination in the cat as analysed with the lesion method. Dans: Chagass C, Gattass R, Gross CG (eds), *Pattern recognition mechanisms*. Springer-Verlag, Berlin, pp. 153-164.
- Baab S (1980) The pregeniculate nucleus of the monkey (*Macaca mulatta*). I. A study at the light microscopy level. *J. Comp. Neurol.* 190: 651-672.
- Barbur JL, Ruddock KH, Waterfield VA (1980) Human visual responses in the absence of the geniculocalcarine projection. *Brain* 103: 905-928.
- Barbur JL, Watson JD, Frackowiak RSJ, Zeki S (1993) Conscious visual perception without V1. *Brain* 116: 1293-1302.
- Beckstead RM, Edwards SB, Frankfurter A (1981) A comparison of the intranigral distribution of nigrotectal neurons labeled with horseradish peroxidase in the monkey, cat and rat. *J. Neurosci.* 1: 121-125.
- Beehan M, Kime NM (1996) Spatial distribution of tecto-tectal connections in the cat. *Prog. Brain Res.* 112: 131-142.
- Benevento LA, Standage GP (1983) The organization of projections of the retinorecipient and nonretinorecipient nuclei of the pretectal complex and layers of the superior colliculus to the lateral pulvinar and medial pulvinar in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 217: 307-336.
- Benevento LA, Yoshida K (1981) The afferent and efferent organization of the lateral geniculopriate pathways in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 203: 455-474.
- Bentivoglio M, van der Kooy D, Kuypers HG (1979) The organization of the efferent projections of the substantia nigra in the rat. A retrograde fluorescence double labeling study. *Brain Res.* 174: 1-17.

- Berkeley MA, Sprague JM (1979) Striate cortex and visual acuity functions. *J. Comp. Neurol.* 187: 679-702.
- Berkeley MA, Sprague JM (1982) The role of the geniculocortical system in spatial vision. Dans: Ingle DJ, Goodale MA, Mansfield RJW (eds), *Analysis of visual behavior*. MIT Press, Cambridge, pp. 525-547.
- Berlucchi G, Sprague JM, Lepore F, Mascetti GG (1978) Effects of lesions of areas 17, 18 and 19 on interocular transfer of pattern discrimination in split-chiasm cats. *Exp. Brain Res.* 31: 275-297.
- Bittar R, Ptito M, Faubert J, Dumoulin SO, Ptito A (1999) Activation of the remaining hemisphere following stimulation of the blind hemifield in hemispherectomized subjects. *NeuroImage* 10: 339-346.
- Blasco B, Avendano C, Cavada C (1999) A stereological study of the lateral geniculate nucleus in adult *Macaca nemestria* monkeys. *Vis. Neurosci.* 16: 933-941.
- Bleier R (1969) Retrograde transsynaptic cellular degeneration in mammillary and ventral tegmental nuclei following limbic decortication in rabbits of various ages. *Brain Res.* 15: 365-393.
- Blythe IM, Bromley JM, Kennard C, Ruddock KH (1986) Visual discrimination of target displacement remains after damage to the striate cortex of humans. *Nature* 320: 619-621.
- Blythe IM, Kennard C, Ruddock KH (1987) Residual vision in patients with retinogeniculate lesions of the visual pathways. *Brain* 110: 887-905.
- Boussaoud D, Desimone R, Ungerleider LG (1992) Subcortical connections of visual areas MST and FST in macaques. *Vis. Neurosci.* 9: 291-302.
- Bowling DB, Michael CR (1984) Termination patterns of single physiologically characterized optic fibers in the cat's lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.* 4: 198-216.
- Braendgaard B, Evans SM, Howard CV, Gundersen HJG (1990) The total number of neurons in the human neocortex unbiasedly estimated using optical disectors. *J. Microsc.* 159: 285-304.
- Braddick O, Atkinson J, Hood B, Harkness W, Jackson G, Vargha-Khadem F (1992) Possible blindsight in infants lacking one hemisphere. *Nature* 360: 461-463.

- Brent PJ, Kennard C, Ruddock KH (1994) Residual colour vision in a human hemianope: spectral responses and colour discrimination. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 256: 219-225.
- Browne B, Simmons RMT (1984) Quantitative studies of the evolution of the thalamus in primates. *J. Hirnforsch.* 25: 261-274.
- Bruce CJ, Desimone R, Gross CG (1986) Both striate cortex and superior colliculus contribute to visual properties of neurons in superior temporal polysensory area of macaque monkey. *J. Neurophysiol.* 55: 1057-1075.
- Bullier J, Kennedy H (1983) Projection of the lateral geniculate nucleus onto cortical area V2 in the macaque monkey. *Exp. Brain Res.* 53: 168-172.
- Bunt AH, Hendrickson AE, Lund JS, Lund RD, Fuchs AF (1975) Monkey retinal ganglion cells : morphometric analysis and tracing of axonal projections, with a consideration of the peroxidase technique. *J. Comp. Neurol.* 164: 265-85.
- Büttner U, Fuchs AF (1973) Influence of saccadic eye movements on unit activity in simian lateral geniculate and pregeniculate nuclei. *J. Neurophysiol.* 36: 127-141.
- Callahan EC, Tong L, Spear PD (1984) Critical period for the loss of retinal X-cells following visual cortex damage in cats. *Brain Res.* 323: 302-306.
- Campion J, Latto R, Smith YM (1983) Is blindsight an effect of scattered light, spared cortex, and near-threshold vision? *Behav. Brain Sci.* 6: 423-486.
- Campos-Ortega JA, Hayhow WR, De V. Cluver PF (1970) The descending projections from the cortical visual fields of *macaca mulatta* with particular reference to the question of a cortico-lateral geniculate pathway. *Brain Behav. Evol.* 3: 368-414.
- Carson BS, Javedan, SP, Freeman JM, Vining EPG, Zuckenberg AL, Lauer JA, Guarnieri M (1996) Hemispherectomy: a hemidecortication approach and review of 52 cases. *J. Neurosurg.* 84: 903-911.
- Celesia GG, Bushnell D, Toleikis SC, Brigell MG (1991) Cortical blindness and residual vision; is the "second" visual system capable of more than rudimentary visual perception? *Neurology* 41: 862-869.
- Chacko LW (1948) The laminar pattern of the lateral geniculate body in the primates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 11: 211-224.

- Ciaramitaro VM, Wallace SF, Rosenquist AC (1997a) Ibotenic acid lesions of the substantia nigra pars reticulata ipsilateral to a visual cortical lesion fail to restore visual orienting responses in the cat. *J. Comp. Neurol.* 377: 596-610.
- Ciaramitaro VM, Todd WE, Rosenquist AC (1997b) Disinhibition of the superior colliculus restores orienting to visual stimuli in the hemianopic field of the cat. *J. Comp. Neurol.* 387: 568-587.
- Clark Le Gros WE (1941) The laminar organization and cell content of the lateral geniculate body in the monkey. *J. Anat.* 75: 419-433.
- Coggeshall RE, Lekan HA (1996) Methods for determining numbers of cells and synapses : A case for more uniform standards of review. *J. Comp. Neurol.* 364: 6-15.
- Colonnier M, Guillery RW (1964) Synaptic organization in the lateral geniculate nucleus of the monkey. *Zeit. Zellforsch.* 62: 333-355.
- Cornwell P, Overman WH, Levitsky C, Shipley J, Lezynski B (1976) Performance on the visual cliff by cats with marginal gyrus lesions. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 90: 996-1010.
- Cornwell P, Overman WH, Campbell A (1980a) Subtotal lesions of visual cortex impair discrimination of hidden figures by cats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 94: 289-304.
- Cornwell P, Overman WH, Ross C (1980b) Lesions of visual cortex impair discrimination of hidden figures by cats. *Physiol. Behav.* 24: 533-540.
- Cornwell P, Herbein S, Corso C, Eskew R, Warren JM, Payne BR (1989) Selective sparing after lesions of visual cortex in newborn cats. *Behav. Neurosci.* 103: 1176-1190.
- Cowey A (1974) Atrophy of retinal ganglion cells after removal of striate cortex in a rhesus monkey. *Perception* 3: 257-260.
- Cowey A, Stoerig P (1989) Projection patterns of surviving neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus following discrete lesions of striate cortex: implications for residual vision. *Exp. Brain. Res.* 75: 631-638.
- Cowey A, Storeig P (1991) The neurobiology of blindsight. *Trends Neurosci.* 14: 140-145.

- Cowey A, Stoerig P, Bannister M (1994) Retinal ganglion cells labelled from the pulvinar nucleus in macaque monkeys. *Neuroscience* 61: 691-705.
- Cowey A, Stoerig P, Perry VH (1989) Transneuronal retrograde degeneration of retinal ganglion cells after damage to striate cortex in macaque monkeys: selective loss of P beta cells. *Neuroscience* 29: 65-80.
- Cowey A, Stoerig P, Williams C (1999) Variance in transneuronal retrograde degeneration in monkeys after removal of striate cortex: effects of size of the cortical lesion. *Vis. Res.* 39: 3642-3652.
- Cynader M, Berman N (1972) Receptive-field organization of monkey superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 35: 187-201.
- deMonasterio FM (1978a) Properties of concentrically organized X and Y ganglion cells of macaque retina. *J. Neurophysiol.* 41: 1394-1447.
- deMonasterio FM (1978b) Properties of ganglion cells with atypical receptive-field organization in retina of macaques. *J. Neurophysiol.* 41: 1435-1449.
- DeWeerd P, Sprague JM, Vandesbussche E, Orban GA (1994) Two stages in visual texture segregation: a lesion study in the cat. *J. Neurosci.* 14: 929-948.
- Dineen JT, Hendrickson AE (1981) Age correlated differences in the amount of retinal degeneration after striate cortex lesions in monkeys. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 21: 749-752.
- Dineen JT, Keating EG (1981) The primate visual system after bilateral removal of striate cortex. Survival of complex pattern vision. *Exp. Brain Res.* 41: 338-345.
- Dineen JT, Hendrickson A, Keating EG (1982) Alterations of retinal inputs following striate cortex removal in adult monkey. *Exp. Brain Res.* 41: 338-345.
- Dorris, MC, Munoz, DP (1995), A neural correlate for the gap effect on saccadic reaction times in monkey. *J. Neurophysiol.* 73, 2558-2562.
- Doty RW (1961) Functional significance of the topographical aspects of the retinocortical projection. Dans: Jung R, Kornhuber H (eds), *The visual system: neurophysiology and psychophysics*, Springer-Verlag, Berlin, pp. 228-247.
- Doty RW (1971) Survival of pattern vision after removal of striate cortex in the adult cat. *J. Comp. Neurol.* 143: 341-369.

- Edwards SB (1977) The commissural projection of the superior colliculus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 173: 23-40.
- Estañol B, Romero R, Sáenz de Vitri MS, Mateos JH, Corvera J (1980) Oculomotor and oculovestibular functions in a hemispherectomy patient. *Arch. Neurol.* 37: 365-368.
- Faubert J, Diaconu V, Ptito M, Ptito A (1999) Residual vision in the blind field of hemidecorticated humans predicted by a diffusion scatter model and selective spectral absorption of the human eye. *Vision Res.* 39:149-57.
- Feinberg TE, Pasik T, Pasik P (1978) Extrageniculostriate vision in the monkey. VI. Visually guided accurate reaching behaviors. *Brain Res.* 152: 422-428.
- Fendrich R, Wessinger CM, Gazzaniga M (1992) Residual vision in a scotoma: implications for blindsight. *Science* 258: 1489-1491.
- Finlay BL, Pallas, SL (1989) Control of cell number in the developing mammalian visual system. *Prog. Neurobiol.* 32: 207-234.
- Fries W (1981) The projection from the lateral geniculate nucleus to the prestriate cortex of the macaque monkey. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B.* 213: 73-80.
- Garey LJ, Dreher B, Robinson SR (1991) The organization of the visual thalamus. In: Dreher B, Robinson SR (eds) *Neuroanatomy of the visual pathways and their development.* CRC Press, Boca Raton, pp. 176-234
- Girard P, Bullier J (1989) Visual activity in area V2 during reversible inactivation of area 17 in the macaque monkey. *J. Neurophysiol.* 62: 1287-1302.
- Girard P, Salin PA, Bullier J (1991) Visual activity in areas V3a and V3 during reversible inactivation of area V1 in the macaque monkey. *J. Neurophysiol.* 66: 1493-1503.
- Girard P, Salin PA, Bullier J (1992) Response selectivity of neurons in area MT of the macaque monkey during reversible inactivation of area V1. *J. Neurophysiol.* 67: 1437-1446.
- Goldberg ME, Wurtz RH (1972) Activity of superior colliculus in behaving monkey. I. Visual receptive fields of single neurons. *J. Neurophysiol.* 35: 542-559.
- Goodman CS, Shatz CJ (1993) Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity. *Cell* 72: 77-88.

- Graham J, Lin CS, Kaas JH (1979) Subcortical projections of six visual cortical areas in the Owl monkey, *Aotus trivirgatus*. *J. Comp. Neurol.* 187: 557-680.
- Gross CG (1991) Contribution of striate cortex and the superior colliculus to visual function of area MT, the superior temporal polysensory area and inferior temporal cortex. *Neuropsychologia* 29: 497-515.
- Guido W, Spear PD, Tong L (1990) Functional compensation in the lateral suprasylvian visual area following bilateral visual cortex damage in kittens. *Exp. Brain Res.* 83: 219-224.
- Guido W, Spear PD, Tong L (1992) How complete is physiological compensation in extrastriate cortex after visual cortex damage in kittens? *Exp. Brain Res.* 91: 455-466.
- Guillery RW, Hickey TL, Kaas JH, Felleman DJ, DeBruyn EJ, Sparks DL (1984) Abnormal central visual pathways in the brain of an albino green monkey (*Cercopithecus aethiops*). *J. Comp. Neurol.* 226: 165-183.
- Guitton D, Buchtel HA, Douglas RM (1985) Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Exp. Brain Res.* 58: 455-472.
- Guitton D (1999) Gaze shifts in three-dimensional space: a closer look at the superior colliculus. *J. Comp. Neurol.* 413: 77-82.
- Gundersen HJ (1986) Stereology of arbitrary particles. A review of unbiased number and size estimators and the presentation of some new ones, in memory of William R. Thompson. *J Microsc.* 1986: 3-45.
- Gundersen HJG (1992) Stereology: the fast lane between neuroanatomy and brain function – or still only a tightrope? *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 137: 8-13.
- Gundersen HJG, Bagger P, Bendtsen TF, Evans SM, Korbo L, Marcussen N, Møller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sørensen FB, Vesterby A, West MJ (1988) The new stereological tools : Disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 96: 857-881.
- Gundersen HJG, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Møller A, Nielsen K, Nyengaard JR, Pakkenberg B, Sørensen FB, Vesterby A, West MJ (1988) Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS* 96: 379-394.

- Gundersen HJG, Jensen EB (1987) The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *J. Microsc.* 147: 229-263.
- Hámori J, Pasik P, Pasik T (1983) Differential frequency of P-cells and I-cells in magnocellular and parvocellular laminae of monkey lateral geniculate nucleus. An ultrastructural study. *Exp. Brain Res.* 52: 57-66.
- Hámori J, Pasik T, Pasik P, Szentágothai J (1974) Triadic synaptic arrangements and their possible significance in the lateral geniculate nucleus of the monkey. *Brain Res.* 80: 379-393.
- Hámori J, Silakov VL (1980) Plasticity of relay neurons in dorsal lateral geniculate nucleus of the adult cat : morphological evidence. *Neuroscience* 5: 2073-2077.
- Hámori J, Silakov VL (1981) Myelinated perikaria and dendrites in lateral geniculate nucleus of the cat following chronic cortical deafferentation. *J. Neurocytol.* 10: 879-888.
- Hara K, Cornwell PR, Warren MJ, Webster I (1974) Posterior extramarginal cortex and visual learning by cats. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 87: 884-904.
- Hassler R (1966) Comparative anatomy of the central visual systems in day- and night-active primates. Dans: Hassler R, Stephan H (eds), Evolution of the forebrain. Plenum, Frankfurt, pp. 419-434.
- Hebb DO (1949) The organization of behavior, John Wiley and sons, New-York.
- Hendrickson A, Wilson ME, Toyne MJ (1970) The distribution of optic nerve fibers in *Macaca mulatta*. *Brain Res.* 23: 425-427.
- Hendrickson AE, Dineen JT (1982) Hypertrophy of neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus following striate cortex lesions in infant monkeys. *Neurosci. Lett.* 30: 217-222.
- Hendry SHC (1991). Delayed reduction in GABA and GAD immunoreactivity of neurons in the adult monkey dorsal lateral geniculate nucleus following monocular deprivation or enucleation. *Exp. Brain Res.* 86: 47-56.
- Herbin M, Boire D, Ptito M (1997) Size and distribution of retinal ganglion cells in the St. Kitts green monkey (*Cercopithecus aethiops sabeus*). *J. Comp. Neurol.* 383: 459-472.

- Herbin M, Boire D, Théoret H (1999) Transneuronal degeneration of retinal ganglion cells in early hemispherectomized monkeys. *Neuroreport* 10: 1447-1452.
- Herter TM, Ptito A, Ptito M, Guitton D (1998) Visuo-oculomotor capabilities of hemidecorticate patients. *Soc. Neurosci. Abs.* 24: 1144.
- Herter TM, Reuter-Lorenz PA, Ptito M, Ptito A, Guitton D (1999) The superior colliculus alone mediates neither 'blindsight' nor 'reflexive' saccades in hemidecorticate patients in the gap and no-gap tasks. *Soc. Neurosci. Abs.* 25: 657.
- Hikosaka O, Wurtz RH (1983a) Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. I. Relation of visual and auditory responses to saccades. *J. Neurophysiol.* 49: 1230-1253.
- Hikosaka O, Wurtz RH (1983b) Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. II. Visual responses related to fixation of gaze. *J. Neurophysiol.* 49: 1254-1267.
- Hikosaka O, Wurtz RH (1983c) Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. III. Memory-contingent visual and saccades responses. *J. Neurophysiol.* 49: 1268-1284.
- Hikosaka O, Wurtz RH (1983d) Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. IV. Relation of substantia nigra to superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 49: 1285-1301.
- Hikosaka O, Wurtz RH (1985) Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. II. Effects of muscimol in monkey substantia nigra pars reticulata. *J. Neurophysiol.* 53:292-308.
- Hikosaka O, Wurtz RH (1989) The basal ganglia. Dans: Wurtz RH, Goldberg ME (eds) *The neurobiology of saccadic eye movements. Review of oculomotor research.* Vol. 3, Elsevier, New-York, pp. 257-281.
- Holländer H (1974) Projections from the striate cortex to the diencephalon in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). A light microscopic radioautographic study following intracortical injection of ³H leucine. *J. Comp. Neurol.* 155: 425-440.
- Hovda DA, Villablanca JR (1990) Spraying of visual field perception in neonatal but not adult cerebral hemispherectomized cats. Relation with oxidative metabolism of the superior colliculus. *Behav. Brain Res.* 37: 119-132.

- Hovda DA, Villablanca JR, Adelson PD (1992) Anatomical and metabolic corticotectal neuroplasticity after neonatal cerebral hemispherectomy: correlations with visual field sparing. *Brain Dysfunct.* 5: 3-26.
- Hovda DA, Villablanca JR, Chugani HT, Phelps ME (1996) Cerebral metabolism following neonatal or adult hemineodecortication in cats: I. Effects on glucose metabolism using [^{14}C]2-deoxy-D-glucose autoradiography. *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* 16: 134-146.
- Hubel DH, LeVay S, Wiesel TN (1975) Mode of termination of retinotectal fibers in macaque monkey: an autoradiographic study. *Brain Res.* 96: 25-40.
- Hughes HC, Sprague SM (1986) Cortical mechanisms for local and global analysis of visual space. *Exp. Brain Res.* 61: 332-354.
- Humphrey NK (1974) Vision in a monkey without striate cortex: a case study. *Perception* 3: 241-255.
- Jones EG (1985) The thalamus. Plenum Press, New-York.
- Kaas JH, Guillery RW, Allman JM (1972) Some principles of organization in the dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain Behav. Evol.* 6: 253-299.
- Kaas JH, Huerta MF, Weber JT, Harting JK (1978) Patterns of retinal terminations and laminar organization of the lateral geniculate nucleus of primates. *J. Comp. Neurol.* 182: 517-554.
- Kaas JH, Huerta MF (1988) The subcortical visual system of primates. Dans: Horst D, Steklis HD, Erwin J (Eds.) Comparative primate neurobiology, Volume 4: Neurosciences. Alan R. Liss Inc, New-York, pp. 327-391.
- Kalil RE (1984) Removal of visual cortex in the cat: effects on the retino-geniculocortical pathway. Dans: Stone J, Dreher B, Rappaport DE (eds) Development of visual pathways in mammals. Alan R Liss, New-York, 1984, pp. 257-274.
- Kalil RE, Tong LL, Spear PD (1991) Thalamic projections to the lateral suprasylvian visual area in cats with neonatal or adult visual cortex damage. *J. Comp. Neurol.* 314: 512-525.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (1991) Principles of neural science. Third Edition. Appleton & Lange, Norwalk, 1135 pp.
- Kasten E, Wuest S, Sabel BA (1998) Residual vision in transition zones in patients with cerebral blindness. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 20: 581-98.

- Kaye M, Mitchell DE, Cynader M (1981) Selective loss of binocular depth perception after ablation of cat visual cortex. *Nature* 293: 60-62.
- Keating EG (1975) Effects of prestriate and striate lesions on the monkey's ability to locate and discriminate visual forms. *Exp. Neurol.* 47: 16-25.
- Keating EG (1979) Blinking to sudden illumination. A brain stem reflex present in neocortical death. *Arch. Neurol.* 36: 52-53.
- Keating EG (1980) Residual spatial vision in the monkey after removal of striate and preoccipital cortex. *Brain Res.* 187: 271-290.
- King SM, Azzopardi P, Cowey A, Oxbury J, Oxbury S (1996a) The role of light scatter in the residual visual sensitivity of patients with complete cerebral hemispherectomy. *Vis. Neurosci.* 13: 1-13.
- King SM, Frey S, Villemure JG, Ptito A, Azzopardi P (1996b) Perception of motion-in-depth in patients with partial or complete cerebral hemispherectomy. *Behav. Brain Res.* 76: 169-180.
- Kisvárdy ZF, Cowey A, Stoerig P, Somogyi P (1991) Direct and indirect retinal input into degenerated dorsal lateral geniculate nucleus after striate cortical removal in monkey: implications for residual vision. *Exp. Brain Res.* 86: 271-292.
- Kluver H (1936) An analysis of the effects of the removal of the occipital lobes in monkeys. *J. Psychol.* 2: 46-61.
- Kluver H (1942) Functional significance of the geniculo-striate system. *Biol. Symp.* 3: 253-299.
- Kluver H (1949) Visual functions after removal of the occipital lobes. *J. Psychol.* 11: 23-45.
- Kornhuber J, Kim JS, Kornhuber ME, Kornhuber HH (1984) The cortico-nigral projection: Reduced glutamate content in the substantia nigra following frontal cortex ablation in the rat. *Brain Res.* 178: 225-254.
- Kruger K, Heitlander-Fansa H, Dinse H, Berlucchi G (1986) Detection performance of normal cats and those lacking areas 17 and 18: a behavioral approach to analyse pattern recognition deficits. *Exp. Brain Res.* 63: 233-247.
- Kruger K, Donicht M, Muller-Kusdian G, Kiefer W, Berlucchi G (1988) Effects on the cat's performance in a binary detection task. *Exp. Brain Res.* 72: 510-516.

- Lehmkhule S, Kratz KE, Sherman SM (1982) Spatial and temporal sensitivity of normal and amblyopic cats. *J. Neurophysiol.* 48: 372-387.
- Leventhal AG, Rodieck RW, Dreher B (1985) Central projections of cat retinal ganglion cells. *J. Comp. Neurol.* 237: 216-226.
- Leventhal AG, Rodieck EW, Dreher B (1981) Retinal ganglion cells classes in old-world monkey: morphology and central connections. *Science* 213: 1139-1142.
- Leventhal AG, Thompson KG, Liu D (1993) Retinal ganglion cells within the foveola of New World (*Saimiri sciureus*) and Old World (*Macaca fascicularis*) monkeys. *J. Comp. Neurol.* 338: 242-254.
- Lomber SG, Payne BR, Cornwell P, Pearson HE (1993) Capacity of the retinogeniculate pathway to reorganize following ablation of visual cortical areas in developing and mature cats. *J. Comp. Neurol.* 388: 432-457.
- Lomber SG, MacNeil MA, Payne BR (1995) Amplification of thalamic projections to middle suprasylvian cortex following ablation of immature primary visual cortex in cat. *Cereb. Cortex* 5: 166-191.
- Lomber SG, Payne BR (1996) Removal of two halves restores the whole: reversal of visual hemineglect during bilateral cortical or collicular inactivation in the cat. *Vis. Neurosci.* 13: 1143-1156.
- Loopuijt LD, Villablanca JR, Hovda DA, Huang E, Mancuso S (1997) The effect of neocortical lesions on the number of cells in neonatal or adult feline caudate nucleus: comparison to fetal lesions. *Neuroscience*: 403-418.
- Lysakowski A, Standage GP, Benevento LA (1988) An investigation of collateral projections of the dorsal lateral geniculate nucleus and other subcortical structures to cortical areas V1 and V4 in the macaque monkey: a double label retrograde tracer study. *Exp. Brain Res.* 69: 651-661.
- MacNeil MA, Lomber SG, Payne BR (1996) Rewiring of transcortical projections to middle suprasylvian cortex following early removal of cat areas 17 and 18. *Cereb Cortex*. 6: 362-76.
- Madarasz M, Somogyi J, Silakov VL, Hámori J (1983) Residual neurons in the lateral geniculate nucleus of adult cats following chronic disconnection from the cortex. *Exp. Brain Res.* 52: 363-374.

- Magnin M, Fuchs AF (1977) Discharge properties of neurons in the monkey thalamus tested with angular acceleration, eye movement and visual stimuli. *Exp. Brain Res.* 28: 293-299.
- Magnussen S, Mathiesen T (1989) Detection of moving and stationary gratings in the absence of striate cortex. *Neuropsychologia* 27: 725-728.
- Malpeli JG, Lee D, Baker FH (1996). Laminar and retinotopic organization of the macaque lateral geniculate nucleus: magnocellular and parvocellular magnification functions. *J. Comp. Neurol.* 375: 363-377.
- Matthews MR (1964) Further observations on transneuronal degeneration in the lateral geniculate nucleus of the macaque monkey. *J. Physiol.* 98: 255-263.
- May PJ, Hall WC (1986) The sources of the nigrotectal pathway. *Neuroscience* 19: 159-180.
- Mendola JD, Payne BR (1993) Direction selectivity and physiological compensation in the superior colliculus following removal of areas 17 and 18. *Vis. Neurosci.* 10: 1019-1026.
- Mesulam MM (1978) TMB for HRP histochemistry: a non-carcinogenic blue reaction product with superior sensitivity for visualizing neural afferents and efferents. *J. Histochem. Cytochem.* 26: 106-117.
- Mettler FA (1943). Extensive unilateral cortical removals in the primate: physiologic effects and resultant degeneration. *J. Comp. Neurol.* 115: 185-245.
- Mihailovic LT, Drakoslava C, Dekleva N (1971) Changes in the numbers of neurons and glial cells in the lateral geniculate nucleus of the monkey during retrograde cell degeneration. *J Comp Neurol* 142: 223-229.
- Mizuno N, Takahashi O, Itoh K, Matsushima R (1983) Direct projections to the prestriate cortex from retino-recipient zone of the inferior pulvinar nucleus in the macaque monkey. *Neurosci. Lett.* 43: 155-160.
- Mohler CW, Wurtz RW (1977) Role of striate cortex and superior colliculus in visual guidance of saccadic eye movements in monkeys. *J. Neurophysiol.* 40: 74-94.
- Montero VM, Zempel J (1986) The proportion and size of GABA-immunoreactive neurons in the magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus of the rhesus monkey. *Exp. Brain. Res.* 62: 215-223.

- Moore T, Rodman HR, Repp AB, Gross CG, Mezrich RS (1996) Greater residual vision in monkeys after striate cortex damage in infancy. *J. Neurophysiol.* 76: 3928-3933.
- Morland AB, Ogilvie JA, Ruddock KH, Wright JR (1996) Orientation discrimination is impaired in the absence of the striate cortical contribution to human vision. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 263: 633-640.
- Moschovakis AK, Scudder CA, Highstein SM (1996) The microscopic anatomy and physiology of the mammalian saccadic system. *Prog. Neurobiol.* 50: 133-254.
- Murakami F, Song W, Katsumaru H (1992) Plasticity of neuronal connections in developing brains of mammals. *Neurosci. Res.* 15: 235-253.
- Mustari MJ, Lund RD (1976) An aberrant crossed visual corticotectal pathway in albino rats. *Brain Res.* 112: 37-44.
- Niida T, Mukuno K, Ishikawa S, Iwai E (1990) Transneuronal retrograde degeneration in adult monkey retina following ablation of striate cortex. Dans: Iwai E, Mishkin M (eds) *Vision, Memory and the Temporal lobe*. Elsevier, New York, pp. 369-375.
- Niimi K, Kanaseki T, Takimoto T (1963) The comparative anatomy of the ventral nucleus of the lateral geniculate body in mammals. *J. Comp. Neurol.* 121: 313-323.
- Ogren M, Hendrickson A (1976) Pathways between striate cortex and subcortical regions in *Macaca mulatta* and *Saimiri sciureus*: evidence for a reciprocal pulvinar connection. *Exp. Neurol.* 53: 780-800.
- Oorschot DE (1996) Total number of neurons in the neostriatal, pallidal, subthalamic, and substantia nigral nuclei of the rat basal ganglia: a stereological study using the Cavalieri and optical disector methods. *J. Comp. Neurol.* 366: 580-599.
- Orban GA, Vandenbussche E, Sprague JM, DeWeerd, P (1988) Stimulus contrast and visual cortical lesions. *Exp. Brain Res.* 72: 191-194.
- Orban GA, Vandenbussche E, Sprague JM, DeWeerd, P (1990) Orientation discrimination in the cat: a distributed function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 1134-1138.
- Pakkenberg B, Gundersen HJ (1989) New stereological method for obtaining unbiased and efficient estimates of total nerve cell number in human brain areas.

- Exemplified by the mediodorsal thalamic nucleus in schizophrenics. *APMIS* 97: 677-681.
- Parent A (1986) *Comparative Neurobiology of the basal ganglia*, Wiley series in neurobiology, John Wiley and Sons, New-York, 335 pp.
- Parmelee AH, Sigman MD (1983) Perinatal brain development and behavior. Dans: Mussen PH (ed) *Handbook of child psychology*. Wiley, New-York, pp. 95-155.
- Pasik T, Pasik P (1971) The visual worlds of monkeys deprived of striate cortex: effective stimulus parameters and the importance of the accessory optic system. *Vision Res. (Suppl)* 3: 419-435.
- Pasik T, Pasik P (1973) Extrageniculostriate vision in the monkey. IV. Critical structures for light vs. no-light discrimination. *Brain Res.* 56: 165-182.
- Pasik P, Pasik T (1980) Extrageniculostriate vision in primates. Dans: Lessell S, van Dalen JTW (eds) *Current neuro-ophthalmology*. Elsevier, Amsterdam, pp. 95-119.
- Pasik P, Pasik T (1982) Visual functions in monkeys after total removal of visual cerebral cortex. *Contrib. Sens. Physiol.* 7: 147-200.
- Pasik P, Pasik T, Bender MB (1960) Oculomotor function following cerebral hemidecortication in the monkey. A study with special reference to optokinetic and vestibular nystagmus. *Arch. Neurol.* 3: 298-305.
- Pasik P, Pasik T, Hámori J, Szentágothai J (1973) Golgi type II interneurons in the neuronal circuit of the monkey lateral geniculate nucleus. *Exp. Brain Res.* 17:18-34.
- Pasternak T, Maunsell JHR (1992) Spatio-temporal sensitivity following lesions of area 18 in the cat. *J. Neurosci.* 12: 4521-4529.
- Pasternak T, Tomkins J, Olson CR (1995) The role of striate cortex in visual functions of the cat. *J. Neurosci.* 15: 1940-1950.
- Payne BR, Cornwell P (1994) System-wide repercussions of damage to the immature visual cortex. *Trends Neurosci.* 3: 126-130.
- Payne BR, Pearson HE, Cornwell P (1988) Development of connections in cat visual and auditory cortex. Dans: Peters A, Jones EG (eds) *Cerebral cortex, Vol. 7, Development and maturation of cerebral cortex*. Plenum Press, New-York, pp. 309-389.

- Payne BR, Pearson HE, Cornwell P (1984) Transneuronal retrograde degeneration of beta retinal ganglion cells in the cat. *Proc. R. Soc. Lond.* 222: 15-32.
- Payne BR, Lomber SG, MacNeil MA, Cornwell P (1996) Evidence for greater sight in blindsight following damage of primary visual cortex early in life. *Neuropsychologia* 34: 741-774.
- Peacock JH, Combs CM (1965) Retrograde cell degeneration in diencephalic and other structures after hemidecortication of rhesus monkeys. *Exp. Neurol.* 11: 367-399.
- Pearson HE, Labar DR, Payne BR, Cornwell P, Aggarwal N (1981) Transneuronal retrograde degeneration in the cat following neonatal ablation of visual cortex. *Brain Res.* 212: 470-475.
- Perenin MT (1978) Visual function within the hemianopic field following early cerebral hemidecortication in man - II. Pattern discrimination. *Neuropsychologia* 16: 697-708.
- Perenin MT (1991) Discrimination of motion direction in perimetrically blind fields. *Neuroreport* 2:397-400.
- Perenin MT, Jeannerod M (1975) Residual vision in cortically blind hemifields. *Neuropsychologia*. 13: 1-7.
- Perenin MT, Jeannerod M (1978) Visual function within the hemianopic field following early cerebral hemidecortication in man - I. Spatial localization. *Neuropsychologia* 16: 1-13.
- Perry VH, Cowey A (1984) Retinal ganglion cells that project to the superior colliculus and pretectum in the macaque monkey. *Neuroscience* 12: 1125-1137.
- Perry VH, Oelher R, Cowey A (1984) Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience* 12: 1101-1123.
- Pollack JG, Hickey TL (1979) The distribution of retino-collicular axon terminals in rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 185: 587-602.
- Posner MI, Rafal RD, Choate L, Vaughn J (1985) Inhibition of return: neural basis and function. *Cogn. neuropsych.* 2: 211-228.
- Powell TPS (1952) Residual neurons in the human thalamus following hemidecortication. *Brain* 75: 571-584.

- Ptito A, Lassonde M, Lepore F, Ptito M (1987) Visual discrimination in hemispherectomized patients. *Neuropsychologia* 25: 869-879.
- Ptito A, Lepore F, Ptito M, Lassonde M (1991) Target detection and movement discrimination in the blind field of hemispherectomized patients. *Brain* 114: 497-512.
- Ptito M, Lepore F, Guillemot JP (1992) Loss of stereopsis following lesions of cortical areas 17-18 in the cat. *Exp. Brain Res.* 89: 521-530.
- Ptito M, Herbin M, Boire D, Ptito A (1996) Neural bases of residual vision in hemicorticectomized monkeys. *Prog. Brain Res.* 112: 385-404.
- Rafal R, Smith J, Krantz J, Cohen A, Brennan C (1990) Extrageniculate vision in hemianopic humans: saccade inhibition by signals in the blindfield. *Science* 250: 118-121.
- Ralston HD, Chow KL (1973) Synaptic reorganization in the degenerating lateral geniculate nucleus of the rabbit. *J. Comp. Neurol.* 147: 321-350.
- Reuter-Lorenz, P.A., Herter, T., Ptito, M., Ptito, A., & Guitton, D. (1999). The effect of hemispherectomy on pro- and anti-saccades to auditory targets in the gap paradigm. *Soc. Neurosci. Abst.* 25, 657.
- Rhoades RW, Chalupa LM (1978) Functional and anatomical consequences of neonatal visual cortical damage in superior colliculus of the golden hamster. *J. Neurophysiol.* 41: 1466-1494.
- Robinson DL, Wurtz RH (1976) Use of an extraretinal signal by monkey superior colliculus neurons to distinguish real from self-induced stimulus movement. *J. Neurophysiol.* 39: 852-870.
- Rodieck RW, Watanabe M (1993) Survey of the morphology of macaque retinal ganglion cells that project to the pretectum, superior colliculus, and parvicellular laminae of the lateral geniculate nucleus. *J. Comp. Neurol.* 338: 289-303.
- Rodman HR, Gross CG, Albright TD (1989) Afferent basis of visual response properties in area MT of the macaque. I. Effects of striate cortex removal. *J. Neurosci.* 9: 2033-2050.
- Rodman HT, Gross CG, Albright TD (1990) Afferent basis of visual response properties in area MT of the macaque. II. Effects of superior colliculus removal. *J. Neurosci.* 10: 1154-1164.

- Rose FD, Whishaw IQ, van Hof MW (1992) Hemidecortication and recovery of function: animal studies. Dans: Rose FD et Johnson DA (eds) Recovery from Brain Damage. Plenum Press, New-York, pp. 115-135.
- Rose JE, Woolsey CN (1943) A study of thalamo-cortical relations in rabbits. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 2: 65-12.
- Sahraie A, Barbur J, Weiskrantz L (1995) Conscious versus unconscious discrimination without V1. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36: S371.
- Sahraie A, Weiskrantz L, Barbur JL, Simmons A, Williams SC, Brammer MJ (1997) Pattern of neuronal activity associated with conscious and unconscious processing of visual signals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 9406-9411.
- Schilder P, Pasik T, Pasik P (1971) Extrageniculostriate vision in the monkey. II. Demonstration of brightness discrimination. *Brain Res.* 32: 383-398.
- Schilder P, Pasik P, Pasik T (1972) Extrageniculostriate vision in the monkey. III. Circle vs triangle and 'red vs green' discrimination. *Exp. Brain Res.* 14: 436-448.
- Schiller PH (1972) The role of monkey superior colliculus in eye movements and vision. *Invest. Ophthalmol.* 11: 451-460.
- Schiller PH, Koerner F (1971) Discharge characteristics of single units in superior colliculus of the rhesus monkey. *J. Neurophysiol.* 34: 920-936.
- Schiller PH, Malpeli JG (1977) Properties of tectal projections of monkey retinal ganglion cells. *J. Neurophysiol.* 40: 428-445.
- Schiller PH, Stryker M, Cynader M, Berman N (1974) Response characteristics of single cells in monkey superior colliculus following ablation or cooling of visual cortex. *J. Neurophysiol.* 37: 181-194.
- Schiller PH, True SD, Conway JL (1980) Deficits in eye movements following eye-field and superior colliculus ablations. *J. Neurophysiol.* 44: 1175-1189.
- Schneider GE (1969) Two visual systems. *Science* 163: 895-902.
- Schneider GE (1975) Two visuomotor systems in the syrian hamster. *Neurosci. Res. Prog. Bull.* 13: 255-258.
- Seagraves MA, Goldberg ME, Deng SY, Bruce CJ, Ungerleider L, Mishkin M (1987) The role of striate cortex in guidance of eye movements in the monkey. *J. Neurosci.* 7: 3040-3058.

- Sharpe JA, Lo AW, Rabinovitch HE (1979) Control of the saccadic and smooth pursuit systems after cerebral hemidecortication. *Brain* 102: 387-403.
- Sherman SM (1974) Visual fields of cats with cortical and tectal lesions. *Science* 185: 355-357.
- Sherman SM (1977) The effect of superior colliculus lesions upon the visual fields of cats with cortical ablations. *J. Comp. Neurol.* 172: 211-230.
- Shook BL, Villablanca JR (1991) Quantitative cytoarchitectural analysis of cellular degeneration in the dorsal lateral geniculate nuclei of cats and kittens with cerebral hemispherectomy. *Exp. Neurol.* 111: 80-94.
- Shupert C, Cornwell P, Payne BR (1993) Differential sparing of depth perception, orienting and optokinetic nystagmus after neonatal versus adult lesions of cortical areas 17, 18, 19 in the cat. *Behav. Neurosci.* 107: 633-650.
- Silveira LCL, Picanço-Diniz CW, Sampaio LFS, Oswaldo-Cruz E (1989) Retinal ganglion cell distribution in the cebus monkey: a comparison with the cortical magnification factors. *Vision Res.* 29: 1471-1483.
- Silverman MS, Tootell RBH (1987) Modified technique for cytochrome oxidase histochemistry: increased staining intensity and compatibility with 2-deoxyglucose autoradiography. *J. Neurosci. Meth.* 19: 1-10.
- Spatz WB, Erdmann G (1974) Striate cortex projections to the lateral geniculate and other thalamic nuclei: A study using degeneration and autoradiographic tracing methods in the marmoset *Callithrix*. *Brain Res.* 82: 91-108.
- Spear PD, Braun JJ (1969) Pattern vision following removal of visual neocortex in the cat. *Exp. Neurol.* 25: 331-348.
- Spear PD, Smith DC, Williams LL (1977) Visual receptive-field properties of single neurons in cat's ventral lateral geniculate nucleus. *J. Neurophysiol.* 40: 390-409.
- Sprague JM (1966) Interaction of cortex and superior colliculus in mediation of visually guided behavior in the cat. *Science.* 53: 1544-1547.
- Sprague JM, Berlucchi G, Antonini A (1985) Immediate postoperative retention of visual discriminations following selective cortical lesions in the cat. *Behav. Brain Res.* 17: 145-162.

- Stereo DC (1984) The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. *J Microsc.* 134: 127-36.
- Sterling P (1973) Quantitative mapping with the electron microscope: retinal terminals in the superior colliculus. *Brain Res.* 54 :347-54.
- Stoerig P (1987) Chromaticity and achromaticity: evidence for a functional differentiation in visual field defects. *Brain* 110: 869-886.
- Stoerig P, Cowey A (1989a) Wavelength sensitivity in blindsight. *Nature* 342: 916-918.
- Stoerig P, Cowey A (1989b) Residual target detection as a function of stimulus size. *Brain* 112: 1123-1139.
- Stoerig P, Cowey A (1991) Increment-threshold spectral sensitivity in blindsight. Evidence for colour opponency. *Brain* 114: 1487-1512.
- Stoerig P, Cowey A (1992) Wavelength discrimination in blindsight. *Brain* 115: 425-444.
- Stoerig P, Cowey A (1996) Dorsal optic tract fibers project to the pregeniculate nucleus, the inferior pulvinar and the accessory optic system in macaque monkeys. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 37: S716.
- Stoerig P, Cowey A (1997) Blindsight in man and monkey (1997) *Brain* 120: 535-559.
- Stoerig P, Poppel E (1986) Eccentricity-dependent residual target detection in visual field defects. *Exp. Brain Res.* 64: 469-475.
- Stoerig P, Faubert J, Ptito M, Diaconu V, Ptito A (1996) No blindsight following hemidecortication in human subjects? *Neuroreport* 7: 1990-1994.
- Stoerig P, Hubner M, Poppel E (1985) Signal detection analysis of residual vision in a field defect due to a post-geniculate lesion. *Neuropsychologia* 23: 589-599.
- Stoerig P, Kleinschmidt A, Frahm J (1998) No visual responses in denervated V1: high-resolution functional magnetic resonance imaging of a blindsight patient. *Neuroreport* 9: 21-25.
- Sun JS, Lomber SG, Payne BR (1994) Expansion of suprasylvian cortex projections in the superficial layers of the superior colliculus following damage of areas 17 and 18 in developing cats. *Vis. Neurosci.* 11: 13-22.

- Szentágothai J (1973) Neuronal and synaptic architecture of the lateral geniculate body. Dans: Jung R (ed) Handbook of Sensory Physiology. Springer, Berlin, pp. 141-176
- Taylor TL, Klein RM, Munoz DP (1999) Saccadic performance as a function of the presence and disappearance of auditory and visual fixation stimuli. *J. Cogn. Neurosci.* 11: 206-213.
- Théoret H, Herbin M, Boire D, Ptito M (1997) Transneuronal retrograde degeneration of retinal ganglion cells following cerebral hemispherectomy in cats. *Brain Res.* 203-208.
- Tigges J, Bos J, Tigges M (1977) An autoradiographic investigation of the subcortical visual system in chimpanzee. *J. Comp. Neurol.* 172: 367-380.
- Tigges M, Tigges J (1970) The retinofugal fibers and their terminal nuclei in *Galago crassicaudatus* (Primates). *J. Comp. Neurol.* 138: 87-102.
- Tomaiuolo F, Ptito M, Marzi CA, Paus T, Ptito A (1997) Blindsight in hemispherectomized patients as revealed by spatial summation across the vertical meridian. *Brain* 120: 795-803.
- Tong L, Spear PD, Kalil RE, Callahan EC (1982) Loss of retinal X-cells in cats with neonatal or adult visual cortex damage. *Science* 217: 72-75.
- Troost BT, Daroff RB, Weber RB, Dell'Osso LF (1972) Hemispheric control of eye movements. II. Quantitative analysis of smooth pursuit in a hemispherectomy patient. *Arch. Neurol.* 27: 449-452.
- Troost BT, Weber RB, Daroff RB (1972) Hemispheric control of eye movements. I. Quantitative analysis of refixation saccades in a hemispherectomy patient. *Arch. Neurol.* 27: 441-448.
- Tusa RJ, Zee DS, Herdman SJ (1986) Effect of unilateral cerebral cortical lesions on ocular motor behavior in monkeys: saccades and quick phases. *J. Neurophysiol.* 56: 1590-1625.
- Vargha-Khadem F, Polkey CE (1992) A review of cognitive outcome after hemidecortication in humans. Dans: Rose FD et Johnson DA (eds) Recovery from Brain Damage, Plenum Press, New-York, pp. 137-151.
- Villablanca JR, Hovda DA (1989) Quantitative study of neural degeneration following neonatal or adult cerebral hemispherectomy in cats. II. Transsynaptic

- effects in the superior colliculus and mammillary nuclei. *Brain Dysfunct.* 2: 237-254.
- Vining EPG, Freeman JM, Pillas DJ, Uematsu S, Carson BS, Brandt J, Boatman D, Pulsifer MB, Zuckerman A (1997) Why would you remove half a brain? The outcome of 58 children after hemispherectomy-the Johns Hopkins experience: 1968 to 1996. *Pediatrics* 2: 163-171.
- Volk D, Bruell JH (1956) Eye movements in an adult with cerebral hemispherectomy. *Am. J. Ophthalmol.* 42: 319-325.
- Walker AE (1935) The retrograde cell degeneration in the thalamus of Macacus rhesus following hemidecortication. *J. Comp. Neurol.* 62: 407-419.
- Walker AE (1938) The thalamus of the chimpanzee. II. Its nuclear structure, normal and following hemidecortication. *J. Comp. Neurol.* 69: 487-507.
- Wallace SF, Rosenquist AC, Sprague JM (1989) Recovery from cortical blindness mediated by destruction of nontectal fibers in the commissure of the superior colliculus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 15: 429-450.
- Wallace SF, Rosenquist AC, Sprague JM (1990) Ibotenic acid lesions of the lateral substantia nigra restore visual orientation behavior in the hemianopic cat. *J. Comp. Neurol.* 296: 222-252.
- Weber JT, Huerta MF, Kaas JH, Harting JK (1983) The projections of the lateral geniculate nucleus of the squirrel monkey : studies of the interlaminar zones and the S layers. *J. Comp. Neurol.* 213: 135-145.
- Weiskrantz L (1986) *Blindsight: a case study and implications.* Oxford, Oxford University Press.
- Weiskrantz L, Warrington EK, Sanders MD, Marshall J (1974) Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation. *Brain* 97: 709-728.
- Weller RE and Kaas JH (1984) Developmental changes in susceptibility to retinal ganglion cell loss after lesions of visual cortex in primates and other mammals. Dans: Stone J, Dreher B, Rapaport DH (eds) *Development of visual pathways in mammals.* Alan R. Liss, New York, pp. 289-302.
- Weller RE, Kaas JH (1989) Parameters affecting the loss of ganglion cells of the retina following ablations of striate cortex in primates. *Visual Neurosci.* 3: 327-349.

- Weller RE, Kaas JH, Wetzel AB (1979) Evidence for the loss of X-cells of the retina after long-term ablation of visual cortex. *Brain Res.* 160: 134-138.
- Wessinger CM, Fendrich R, Gazzaniga M, Ptito A, Villemure JG (1996) Extrageniculate vision in humans : Investigations with hemispherectomy patients, *Prog. Brain Res.* 112: 405-413.
- West MJ, Gundersen HJG (1990) Unbiased stereological estimation of the number of neurons in the human hippocampus. *J. Comp. Neurol.* 296: 1-22.
- West MJ, Slomianka L, Gundersen HJG (1991) Unbiased stereological estimation of the total number of neurons in the subdivisions of the rat hippocampus using the optical fractionator. *Anat. Rec.* 231: 482-497.
- Williams RW, Rakic P (1988) Three-dimensional counting: an accurate and direct method to estimate numbers of cells in sectioned material. *J. Comp. Neurol.* 278: 344-352.
- Wilson JR (1989) Synaptic organization of individual neurons in the macaque lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.* 9: 2931-2953.
- Wong ROL, Hughes A (1987) The morphology, number, and distribution of a large population of confirmed displaced amacrine cells in the adult cat retina. *J. Comp. Neurol.* 255: 159-177.
- Wong-Riley MTT (1972) Changes in the dorsal lateral geniculate nucleus of the squirrel monkey after unilateral ablation of the visual cortex. *J. Comp. Neurol.* 146: 519-548.
- Wurtz RH, Goldberg ME (1972) Activity of superior colliculus in behaving monkey. III. Cells discharging before eye movements. *J. Neurophysiol.* 35: 576-586.
- Yukie M, Iwai E (1981) Direct projection from the dorsal lateral geniculate nucleus to prestriate cortex in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 201: 81-97.
- Zeki S, Ffytche DH (1998) The Riddoch syndrome: insights into the neurobiology of conscious vision. *Brain* 121: 25-45.