

Université de Montréal

**Contribution des régions fronto-striatales dans les  
fonctions exécutives**

par  
Jean-Sébastien Provost

Programme des sciences biomédicales  
Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté Médecine  
en vue de l'obtention du grade de Ph.D  
en Sciences biomédicales

Août 2012

© Jean-Sébastien Provost, 2012



Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Contribution des régions fronto-striatales dans les fonctions  
exécutives

Présenté par :  
Jean-Sébastien Provost

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Pierre Rainville, président-rapporteur  
Dr. Oury Monchi, directeur de recherche  
Dr. Pierre Jolicoeur, membre du jury  
Dre Virginia Penhume, examinateur externe  
Dr. Hugo Théoret, représentant du doyen de la FES



## Résumé

Des études récentes ont montré que le noyau caudé interagissait avec le cortex préfrontal et qu'il pourrait être impliqué dans les fonctions exécutives. Le but de cette thèse était d'étudier la contribution du noyau caudé dans les fonctions exécutives, plus précisément dans des tâches de monitoring et de changement de règle, et d'observer comment ces régions fronto-striatales interagissent avec le réseau par défaut (RPD).

Dans un premier temps, nous avons étudié le rôle du noyau caudé dans les deux types de monitoring : le monitoring d'origine interne, consistant à effectuer un suivi sur l'état de l'information en mémoire de travail afin de pouvoir faire un choix subséquent, et dans le monitoring d'origine externe où le suivi sur l'état des items est effectué par l'individu, mais la sélection est exécutée par une source externe. Il a été montré que le cortex préfrontal dorsolatéral (CPF DL) est impliqué dans les deux types de monitoring. À l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), nos résultats ont montré une augmentation significative du signal BOLD au niveau du CPF DL dans les contrastes des conditions de monitoring d'origine interne et monitoring d'origine externe par rapport à la condition contrôle. De manière plus importante, une augmentation significative de l'activité a été observée dans le noyau caudé seulement dans les soustractions impliquant le monitoring d'origine interne par rapport à la condition contrôle, et par rapport à la condition de monitoring d'origine externe.

En deuxième lieu, des études ont montré une contribution spécifique des régions fronto-striatales dans l'exécution d'un changement de règle. Toutefois, l'effet d'un changement de règle sur l'activité cérébrale n'a jamais été étudié sur les essais subséquents. À l'aide de l'IRMf, le cortex préfrontal ventrolatéral (CPFVL) et le noyau caudé ont montré une augmentation significative de leur activité lors des changements de règle continus et lors des changements de règles sporadiques par rapport à la condition contrôle, et aussi lors des essais où le maintien d'une même règle devait être effectué pour une courte durée par opposition au contrôle. Cependant, aucune activité fronto-striatale n'a été observée lorsqu'une même règle devait être appliquée pour une plus longue période. De plus, une diminution significative de l'activité du noyau caudé a été observée lors de la répétition de l'exécution d'une même règle suggérant une meilleure intégration de cette dernière.

Finalement, plusieurs études ont montré une déactivation du RPD lors de l'exécution de tâches. À l'aide de l'IRMf, nous avons posé l'hypothèse que le RPD serait corrélé négativement avec les régions fronto-striatales lors de l'exécution d'une tâche de changement de règle. Nos résultats montrent une augmentation significative de l'activité des régions fronto-striatales lors d'une augmentation du nombre d'essais de changement de règle consécutif, pendant que le RPD montre une déactivation continue. De façon intéressante, pendant que les régions fronto-striatales montrent une diminution de leur activité lors de l'exécution d'une même règle pour une longue période, le RPD augmente son activité de façon significative.

On conclut donc que le noyau caudé joue un rôle important dans la planification d'une nouvelle action lorsque plusieurs possibilités doivent être considérées en mémoire de travail, et ce en même temps. Finalement, le RPD montre une corrélation négative avec les régions fronto-striatales suggérant sa participation dans l'intégration d'une tâche devenant de plus en plus familière.

Mots-clés : Cortex préfrontal, noyau caudé, striatum, changement de règle, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, fonctions exécutives, réseau par défaut.



## Abstract

Recent studies have shown that the caudate nucleus interacts with the prefrontal cortex, and that it is involved in executive processes. The goal of the thesis was to investigate the role of the caudate nucleus in executive processes, and to observe how the frontostriatal regions are interacting with the default mode network (DMN).

Firstly, we studied the role of the caudate nucleus in self-ordered monitoring, which consist of keeping track of which stimuli have been selected and which remains to be selected, and externally-triggered monitoring, which refers to keeping track of one's selection when an external source is performing the selection. It has been shown that de dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) was particularly involved in both types of monitoring. Using functional magnetic resonance imaging (fMRI), a significant increase of activity has been observed in the DLPFC during both monitoring conditions vs control condition. Importantly, significant increased activity in the caudate nucleus was observed only in subtractions involving self-ordered monitoring (the self-ordered vs control and self-ordered vs externally-triggered conditions).

Secondly, previous studies have shown a specific contribution of frontostriatal regions during set-shifting. However, the effect of set-shifting on subsequent trials had yet to be determined. Using fMRI, significant increase of activity was observed in the ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC) and the caudate

nucleus during shifting trials versus control and in trials where the same rule was applied for a few trials before a set-shift occurred. However, no frontostriatal activity was observed when the same rule was applied for a longer period. Decreased activity in the caudate nucleus correlated with increasing trial position in trials where no set-shift occurred, suggesting that the more a rule is executed, the better it is established.

Finally, several studies have shown a deactivation of the DMN during the execution of a goal-directed task. Using fMRI, we hypothesized that the DMN was negatively correlated with the frontostriatal regions during the execution of a set-shifting task. Our results showed a significant increase of activity in the frontostriatal regions as more set-shifts are being performed while the DMN gets more deactivated. Interestingly, as decreased activity was observed in the frontostriatal regions during the execution of the same rule for a long period, the DMN showed increasing activity.

We concluded that the caudate nucleus is specifically involved during the planning of a novel action when several possibilities are available at the same time. Finally, the DMN shows a negative correlation with the frontostriatal regions suggesting its contribution to the execution of a more familiar task.

Key words: Prefrontal cortex, caudate nucleus, striatum, set-shift, functional magnetic resonance imaging, executive processes, default mode network.

## Table des matières

<b>Résumé.....</b>	<b>V</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>ix</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>xi</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>xiii</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>xv</b>
<b>Liste des sigles et des abréviations .....</b>	<b>xix</b>
Langue française .....	xix
Langue anglaise.....	xxi
<b>Remerciements .....</b>	<b>xxv</b>
<b>Chapitre I. Introduction.....</b>	<b>1</b>
Introduction.....	3
1.1 Organisation et anatomie du cortex préfrontal .....	6
1.2 Modèles fonctionnels du cortex préfrontal .....	10
1.3 Anatomie des ganglions de la base.....	17
1.4 Circuits fronto-striataux.....	21
1.5 Fonctions des circuits fronto-striataux.....	25
1.6 Exécution de règle .....	34
1.7 Réseau par défaut.....	40
1.8 Objectifs et hypothèses de la thèse.....	43
<b>Chapitre II. Principes de base l'imagerie par résonance magnétique .....</b>	<b>51</b>
1.1 Introduction à l'IRM.....	53
1.2 Le champ magnétique statique .....	54
1.3 Phénomène de résonance .....	55
1.4 Phénomène de relaxation .....	57
1.5 Contraste T1, T2 et T2* .....	59
1.5.1 Temps d'écho et temps de répétition .....	59
1.6 La relation entre le contraste T2* et l'IRMf.....	61
1.7 Desseins expérimentaux .....	65
1.8 Traitement et analyse des données.....	67
<b>Chapitre III. Article I .....</b>	<b>73</b>
Abstract.....	78
Introduction.....	79
Materials and methods .....	81
Results .....	89
Discussion .....	97
References.....	105
<b>Chapitre IV. Article II.....</b>	<b>111</b>
Abstract.....	116

<b>Introduction</b> .....	<b>117</b>
<b>Materials and Methods</b> .....	<b>119</b>
<b>Results</b> 126	
<b>Discussion</b> .....	<b>136</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>146</b>
<b>References</b> .....	<b>148</b>
<b>Chapitre V. Article III</b> .....	<b>153</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>158</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>159</b>
<b>Materials and methods</b> .....	<b>162</b>
<b>Results</b> 167	
<b>Discussion</b> .....	<b>179</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>185</b>
<b>References</b> .....	<b>187</b>
<b>Chapitre VI. Discussion</b> .....	<b>193</b>
<b>Discussion des résultats principaux</b> .....	<b>195</b>
<b>Conclusion de la thèse</b> .....	<b>217</b>
<b>Bibliographies</b> .....	<b>221</b>

## Liste des tableaux

### Chapitre III.

Table 1. Self-ordered monitoring vs. recognition condition

Table 2. Externally triggered monitoring vs. recognition condition

Table 3. Self-ordered vs externally triggered monitoring conditions

### Chapitre IV.

Table 4. Continuous shift versus control condition

Table 5. Same rule versus control condition

Table 6. Random shift versus control condition

Table 7. Random same versus control condition

Table 8. Correlation analysis for the continuous shift condition

Table 9. Correlation analysis for the same rule condition

### Chapitre V.

Table 10. Continuous shift vs. control condition

Table 11. Same rule vs. control condition

Table 12. Correlation analysis for the *CONTINUOUS SHIFT* condition

Table 13. Correlation analysis for the *SAME RULE* condition

### Chapitre VI.

Table 14. Analyse de corrélation pour la condition 'SELF-ORDERED'

Table 15. Analyse de corrélation pour la condition de monitoring d'origine  
externe



# Liste des figures

## Chapitre I.

Figure 1. Vue latérale d'un cerveau avec le cortex préfrontal se situant dans une position antérieure au cortex prémoteur (jaune) et au cortex moteur (bleu).

Figure 2. Organisation des aires cytoarchitectoniques du cortex préfrontal selon Petrides & Pandya (2001).

Figure 3. Modèle de l'organisation de l'information selon différents niveaux d'abstraction de Christoff et al., 2009.

Figure 4. Organisation des noyaux gris centraux.

Figure 5. Boucles fonctionnelles telles que décrit dans Alexander et al.(1986) impliquant le cortex préfrontal et les ganglions de la base.

Figure 6. Tour de Londres.

Figure 7. Wisconsin Card-Sorting Task. Exemple d'un essai typique de la tâche du WCST.

Figure 8. Montreal Card-Sorting Task.

Figure 9. Le modèle Monchi.

## Chapitre II.

Figure 10. Alignement des spins de façon parallèle et anti-parallèle par rapport au champ magnétique statique.

Figure 11. Phénomène de résonance.

Figure 12. Courbes de relaxation longitudinale et transversale.

### **Chapitre III.**

Figure 13. Appearances of the three conditions of the task.

Figure 14. Reaction time throughout their respective conditions.

Figure 15. Location of the peaks in the caudate nucleus and DLPFC in the contrast between the self-ordered and recognition conditions.

Figure 16. Location of the peaks in the DLPFC in the contrast between the externally triggered and recognition conditions.

Figure 17. Location of the peaks in the caudate nucleus and DLPFC in the contrast between the self-ordered and externally triggered conditions.

### **Chapitre IV.**

Figure 18. Description of the cognitive task.

Figure 19. Location of the frontal and striatal peaks.

Figure 20. Correlation of the evolution of the BOLD signal according to the trial position.

**Chapitre V.**

Figure 21. Description of the cognitive task.

Figure 22. Location of the peaks in the frontal areas in the contrast between the continuous shift and control condition.

Figure 23. Location of the peaks in the frontal areas in the contrast between the SAME RULE and control condition.

Figure 24. Location of the peaks in the frontal and DMN regions in the correlation analysis for the continuous shift condition.

**Chapitre VI.**

Figure 25. Position du pic au niveau du CPFDL observé lors de l'analyse de corrélation sur la condition de monitoring d'origine interne.

Figure 26. Position des activations au niveau du CPF latéral.

Figure 27. Description de la tâche contrôle.

Figure 28. Pic d'activation au niveau du CPFVL droit.



## Liste des sigles et des abréviations

### Langue française

ATP : Adénosine triphosphate

CPF : Cortex préfrontal

CPFDL : Cortex préfrontal dorsolatéral

CPFVL : Cortex préfrontal ventrolatéral

CRIUGM : Centre de recherche de l'institut universitaire de gériatrie de  
Montréal

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

RF : Radiofréquence

RPD : Réseau par défaut

SNr : Substance noire *pars reticulata*

TE : Temps d'écho

TEP : Tomographie par émission de positron

TR : Temps de répétition

X : Coordonnée laterale/médiane

Y : Coordonnée antérieure/postérieure

Z : Coordonnée inférieure/supérieure



## Liste des sigles et des abréviations (suite)

### Langue anglaise

B : Bilateral

BASC : Bootstrap analysis of stable clusters

BOLD : Blood-oxygenation-level dependent

DLPFC : Dorsolateral prefrontal cortex

DMN: Default mode network

FA: Flip angle

fMRI: Functional magnetic resonance imaging

FWHM: For width half-maximum

GABA : Gamma-amino-butyrac acid

GLM: General linear model

L: Left

MCST : Montreal Card-Sorting Task

mm: millimeter

MNI: Montreal neurological institute

mPFC: Medial prefrontal cortex

MRI : Magnetic resonance imaging

ms: millisecond

NIAK: Neuroimaging analysis kit

$p$ : Significance level

PET : Positron emission tomography

PFC: Prefrontal cortex

PPI: Psychophysiological interaction

Pre-SMA : pre-Supplementary motor area

R: Right

SD: Standard deviation

SE: Standard error

SEF : Supplementary eye field

SMA : Supplementary motor area

SNr : Substantia nigra *pars reticulata*

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

*t*: t-statistics; student test

TID: task-induced deactivation

TE: Time echo

TR: Time of repetition

VLPFC: Ventrolateral prefrontal cortex

WCST : Wisconsin Card-Sorting Task

x: lateral-medial coordinate

y: anterior-posterior coordinate

z: superior-inferior coordinate

*À ma famille, pour ma famille*



## Remerciements

Mes premiers remerciements vont à mon directeur de recherche Oury Monchi qui m'a enseigné et soutenu. J'ai appris beaucoup plus que j'aurais pu imaginer apprendre dans le cadre d'un doctorat, et c'est définitivement grâce à toi. Je peux dire maintenant haut et fort que je suis un meilleur scientifique aujourd'hui. Merci pour ta patience, ton sens du *lâcher prise*, ta rigueur, ton côté humain unique, ta passion pour la recherche, tes encouragements soutenus, et surtout ton optimisme/positivisme unique à toi ! J'espère avoir le privilège de retravailler avec toi dans le futur.

J'aimerais aussi remercier Michael Petrides pour sa grande contribution à ma formation et ses cours improvisés de neuroanatomie. J'aimerais aussi remercier Yves Joannette pour m'avoir enseigné, mais surtout de m'avoir donné la chance d'enseigner au Centre. Merci pour tous les précieux conseils que vous m'avez donnés à travers les années.

J'aimerais aussi remercier les membres de mon laboratoire: Clotilde, Kristina, Claudine, Atsuko, Christophe, Thomas et Ruben. Mention spéciale à Kristina pour notre complicité particulière. Un merci tout spécial à France, ancien membre du laboratoire, pour nos longues discussions sous le soleil en prenant un café où on jasait de tout sauf des noyaux gris centraux. Tu as été une complice hors pair. Merci aussi à Cécile, ancienne assistance de recherche, qui m'a sauvé plus d'une fois avec son vaudou informatique... Tu es une des responsables silencieuses de mes accomplissements.

Il serait impensable de passer sous le silence le travail irréprochable de notre excellente équipe informatique, qui, par leur travail, ne nous fourni pas qu'un support informatique, mais aussi un environnement, au sens large, où il est bon de travailler. Merci d'avoir sauvé mes ordinateurs à plus d'une reprise. Johane, Marc, Marcelo, Dominic : merci de tout cœur !!!

J'aimerais aussi remercier André et Carollyn; votre support, professionnalisme, rigueur, et surtout amabilité font de vous une équipe rêvée avec qui on veut travailler.

Un gros MERCI aussi à Mathieu Desrosiers de l'UNF pour les coups de main répétés avec mes analyses. Tu m'as montré un nombre incalculable de techniques pour faire tout plein de choses. Un gros merci ne sera jamais à la hauteur de ta réelle contribution.

À travers les années, on développe des amitiés toutes particulières qui agrémentent notre quotidien, des fois un peu contrariant. Merci à Valérie Drolet pour nos conversations éclectiques sur nos vies respectives. Merci à Jennyfer Ansado pour nos fous rires libérateurs et récupérateurs. Merci à Gaëlle Raboyeau pour ta simplicité et ton oreille. Merci à Karine Marcotte avec qui j'ai développé une précieuse amitié à travers les années.

Un autre très gros MERCI à ma famille, Suzanne, Jean-Yves, Johanne et Simon, pour leur support, mais plus spécifiquement à mes parents Suzanne et Jean-Yves de m'avoir épaulé sans réserve. J'en serai éternellement reconnaissant; votre support dans tous les domaines de ma vie fait que cette thèse vous revient de droit. Merci aussi à la famille élargie pour votre compréhension : Majourie, Sacha, Sylvain, Jonathan, Jessica, Laurence et Andrey-Anne.

Merci à mes amis proches Alexandre, Philippe, Marie-Hélène, et Florence pour votre amitié qui dure depuis tant d'année.

Un tendre merci à mon amoureuse Anne-Marie pour ton support quotidien, ta compréhension sans réserve, ta bonne humeur contagieuse, ton optimisme constant, ta générosité sans borne, mais surtout pour ton épaule réconfortante après les journées tourmentées. Merci de prendre si bien soin de moi. Merci aussi à ta famille Gilbert, Marie-France et Isabelle pour leur accueil.

Finalement, j'aimerais remercier mon équipe indépendante pour votre travail colossal: Anne-Marie, Simon, Perrine, et Johane.

## **Chapitre I. Introduction**

**Revue de littérature, problématique, hypothèses, et objectifs du projet de recherche.**



## Introduction

Les fonctions exécutives sont un regroupement de processus mentaux nous permettant de coordonner, d'organiser et de structurer nos actions dans le but d'atteindre un objectif précis (Baddeley A, 1986). Parmi ces fonctions, on retrouve des processus tels que la planification, l'inhibition, l'attention sélective, la flexibilité mentale, le suivi ainsi que la manipulation de l'information en mémoire de travail. Les fonctions exécutives seraient gérées principalement par le cortex préfrontal (CPF) (Stuss D and D Benson, 1986), bien que la majorité de ces processus requièrent la contribution d'autres régions du cerveau. Effectivement, des lésions au niveau du CPF chez l'humain affectent sévèrement la performance à des tâches impliquant les fonctions exécutives (Milner B, 1982). À ce jour, plusieurs recherches ont tenté d'identifier l'emplacement unique de chacune des fonctions ayant pour objectif d'associer une structure cérébrale précise à une fonction particulière. Par contre, cette tâche est ardue car il faut distinguer ce qui est propre à un processus par rapport à ce qui est commun à plusieurs de ces mêmes processus. Par exemple, dans la manipulation de l'information, les processus attentionnels travaillent de pair avec la mémoire de travail afin de pouvoir effectuer la tâche demandée. Certains ont proposé que, malgré le fait qu'on puisse définir plusieurs processus exécutifs, il se pourrait que les différentes régions du CPF possèdent une fonction commune (Duncan J, 2001; Duncan J and AM Owen, 2000). D'autres ont suggéré une ségrégation des processus à travers plusieurs

régions du CPF (Goldman-Rakic PS et al., 1996; Petrides M, 1995). Il n'en demeure pas moins que ces deux approches ne sont pas nécessairement contradictoires. La difficulté principale réside dans la définition du processus à l'étude. Par exemple, on pourrait se poser la question à savoir si la mémoire de travail est une fonction exécutive en soi ou si elle est le résultat de celle-ci. Bien qu'il n'y ait pas encore de consensus sur ces questions, tous s'entendent pour dire qu'il est impératif d'encourager la recherche portant sur les fonctions exécutives pour ainsi voir la contributions de celles-ci aux comportements.

Parmi les régions qui interagissent avec le CPF, les ganglions de la base semblent contribuer de manière importante aux fonctions exécutives (Lewis SJG et al., 2004; Monchi O et al., 2001). En effet, les patients affectés par la maladie de Parkinson – maladie qui se caractérise par une diminution dopaminergique pathologique créée par la dégénérescence des connexions entre les ganglions de la base et la substance noire – montrent des déficits s'apparentant à une dysfonction préfrontale (Dubois B et al., 1994; 1996; Owen AM et al., 1992; Taylor A et al., 1986). Ces déficits observés chez les Parkinsoniens pourraient s'expliquer par une perturbation des ganglions de la base affectant les fonctions du CPF. En effet, il a déjà été démontré qu'il existe des patrons de connexions entre les ganglions de la base et le CPF (Alexander GE et al., 1986; Haber SN, 2003) pouvant alors expliquer les déficits exécutifs observés chez les Parkinsoniens. Par contre, l'étendue de la contribution des ganglions de la base dans les fonctions exécutives demeure nébuleuse. Dans les dernières années, des chercheurs se sont penchés sur la question plus générale

de la contribution des ganglions de la base dans le comportement général, plus spécifiquement chez le rongeur (Divac I et al., 1967; McDonald RJ and NM White, 1994; Packard M et al., 1989). Les résultats de ces recherches mettent en lumière le rôle de ces noyaux dans certains types d'apprentissage telle que l'association stimulus-réponse, et dans la mémoire telle que la mémoire procédurale. Ces travaux chez l'animal nous permettent d'avoir une facette du portrait général de la contribution des ganglions de la base. Cependant, ils ne nous permettent que d'extrapoler sur l'interaction de ceux-ci avec le CPF et ses sous-divisions.

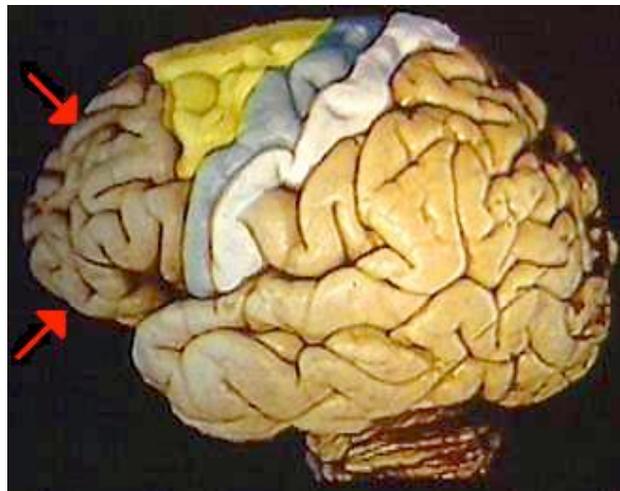
L'objectif principal de cette thèse est de détailler davantage l'interaction entre le CPF et le striatum. Cette thèse comporte six chapitres. Dans la suite de ce chapitre, nous relaterons les différents travaux portant sur trois sujets liés aux circuits fronto-striataux. Dans un premier temps, nous discuterons des différents modèles théoriques sur la participation du CPF dans les fonctions exécutives. Nous aborderons aussi le sujet des ganglions de la base et leur implication dans les fonctions exécutives, plus précisément son rôle dans le changement de règle et le suivi des éléments en mémoire de travail (i.e. *monitoring*). Plus spécifiquement, nous ciblerons la contribution du noyau caudé. Dans un deuxième temps, nous ferons une revue des travaux effectués sur l'aspect du changement de règle et de la relation avec les voies fronto-striatales. En troisième lieu, nous présenterons les travaux effectués sur le réseau par défaut (i.e. *default network*) et sa potentielle interaction avec les régions fronto-striatales. Finalement, nous terminerons ce chapitre avec la position de notre

problème et de nos hypothèses de recherche. Le deuxième chapitre discutera de la méthode utilisée, c'est-à-dire l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Les trois chapitres suivants relateront nos travaux portant respectivement sur la dissociation du rôle du noyau caudé par rapport au CPF dorsolatéral dans une tâche de monitoring, de l'implication des régions fronto-striatales dans le maintien et le changement de règle, et de l'interaction des régions fronto-striatales avec le réseau par défaut. Ce manuscrit se clôturera avec une discussion des résultats préalablement décrits.

## **1.1 Organisation et anatomie du cortex préfrontal**

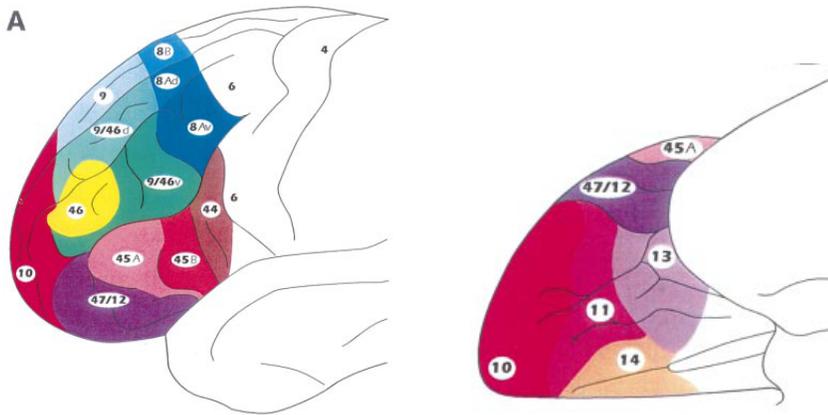
Le CPF est l'une des régions les plus récentes du point de vue phylogénétique. Chez l'humain, cette région représente plus de 29% de la taille totale du cerveau. Sa composition est très hétérogène et il se subdivise en plusieurs sous-régions basées sur ces différences cytoarchitectoniques. La définition du territoire qu'occupe le CPF est un sujet de controverse. Encore aujourd'hui, aucun consensus ne semble être établi en ce qui a trait à la méthode de ségrégation de cette région. À travers le temps, deux méthodes principales ont été utilisées afin de déterminer l'étendue du CPF. Une première façon consiste à détecter si une région une couche IV (couche corticale) bien développée; ceci lui procurerait le titre de cortex granulaire, entre autre en raison de son aspect. À partir de cette méthode, il a été proposé que le sulcus précentral puisse servir de frontière caudale macroscopique à l'étendue du CPF. Par contre, à l'intérieur même de la surface antérieure au sulcus précentral, on retrouve des

zones de cortex agrulaire qui, par définition, ne feraient pas partie du CPF (Petrides M and DN Pandya, 1999). La deuxième façon consiste à observer le déploiement des projections du noyau médiodorsal du thalamus; la cible de ces afférences correspondrait à la zone couverte par le CPF (Groenewegen HJ, 1988). Par contre, les projections du noyau médiodorsal ne couvrent pas une région uniforme (i.e. cortex granulaire du CPF), bien qu'il semble tout de même projeter sur une grande partie de la région antérieure du lobe frontal pour s'arrêter au niveau du sulcus précentral. Malgré les irrégularités observées avec les méthodes utilisées, chez l'humain, les deux méthodes proposent des zones similaires. Par souci d'unification et d'homogénéité, on définit la zone du CPF comme celle s'étendant, sur la surface latérale, du sulcus précentral, excluant les aires motrices et prémotrices (i.e. cortex agrulaire), jusqu'au cortex frontopolaire (Figure 1). Sur la surface médiane, il débute dans la région dorsale et antérieure au corps calleux pour se terminer aussi au pôle frontal.



**Figure 1. Vue latérale d'un cerveau avec le cortex préfrontal se situant dans une position antérieure au cortex prémoteur (jaune) et au cortex moteur (bleu).**

Chez l'humain, l'organisation des aires cytoarchitectoniques du CPF a été proposée par plusieurs équipes de recherches à travers les années (Brodmann K, 1909; Economo C and G Koskinas, 1925; Sarkissov S et al., 1955). Pour la description de nos travaux, nous allons utiliser la carte cytoarchitectonique proposée par Petrides & Pandya (1999, 2002) (Figure 2).



**Figure 2. Organisation des aires cytoarchitectoniques du cortex préfrontal selon Petrides & Pandya (2002).**

Du point de vue macroscopique, le CPF latéral possède deux sulci principaux positionnés dans l'axe antéro-postérieur; les sulci frontaux supérieurs et inférieurs, isolant par le fait même les gyri frontaux supérieurs, moyens, et inférieurs. Le CPF possède aussi un gyrus frontal moyen qui est divisé en une partie dorsale et ventrale. Le CPF inclut différentes aires qui interagissent avec une multitude de régions à travers le cerveau. Il est coutume de référer au gyrus frontal inférieur comme étant la région ventrolatérale du CPF (CPFVL), tandis que l'on associe davantage les gyri frontaux moyens et supérieurs à la région dorsolatérale du CPF (CPFDL). Du point de vue de la composition cellulaire, on retrouve plusieurs aires cytoarchitectoniques différentes, ce qui explique en

partie l'hétérogénéité du CPF. En raison de l'intérêt de nos travaux, nous allons porter une attention particulière au CPF latéral, plus précisément aux aires 47/12 du CPFVL et 46-9/46 du CPFDL.

L'aire 47/12 est située dans le gyrus frontal inférieur. Plus précisément, elle débute dans les profondeurs du ramus horizontal et s'étend de façon rostrale jusqu'à l'aire 10. Sur la partie ventrale, le sulcus orbital latéral détermine la limite ventromédiane de l'aire 47/12. Chez le singe, à l'aide d'études lésionnelles (Jones EG and TPS Powell, 1970) et de traceurs fluorescents rétrogrades (Barbas H, 1988; Petrides M and DN Pandya, 2002; Ungerleider LG et al., 1989; Webster MJ et al., 1994), il a été établi que cette région du CPFVL reçoit des afférences majoritairement des zones inférotemporales, temporales supérieures et limbiques. De plus, il interagit avec le CPFDL ainsi qu'avec des zones plus postérieures du CPFVL.

Les aires 9/46 et 46 occupent le centre du gyrus frontal moyen. L'aire 46 est bordée par l'aire 10, tandis que l'aire 9/46 est limitée caudalement par l'aire 8. Chez le singe, ces aires du CPFDL reçoivent des projections des régions postérieures du CPF qui, à leur tour, reçoivent des afférences des aires pariétales inférieures associatives (Carlson S et al., 1998; Champod AS and M Petrides, 2007; Haxby J et al., 1994; Jonides J et al., 1993). Comme il est mentionné plus haut, le CPFDL échange des connexions avec son homologue ventral ainsi que le gyrus parahippocampique, et certaines régions insulaires, temporales et pariétales (Petrides M and DN Pandya, 1999).

## 1.2 Modèles fonctionnels du cortex préfrontal

Plusieurs modèles du rôle du CPF latéral ont été proposés afin de faire le pont entre les connexions aux régions postérieures ainsi que son apport aux fonctions exécutives. Ici, nous ferons un bref survol de quatre modèles parmi les plus influents concernant le rôle du CPF latéral, soit le modèle « *domain-specific* » de Goldman-Rakic, le modèle d'abstraction de Christoff et collègues, le modèle d'encodage adaptatif de Duncan et le modèle « *process-specific* » de Petrides.

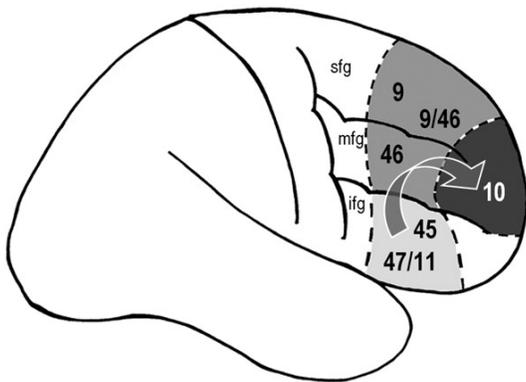
À ce jour, il est largement accepté à travers la communauté scientifique que le CPF joue un rôle important dans les fonctions exécutives (Stuss D and D Benson, 1986). Comme il est stipulé plus haut, à l'intérieur même du CPF, on retrouve une multitude de zones cytoarchitectoniques, ce qui nous permet de croire que ces différentes aires pourraient jouer un rôle différent dans les fonctions exécutives en raison de leur différence structurelle. Dans les prochains paragraphes, nous ferons un survol de quatre de ces modèles en portant une attention particulière aux deux régions préalablement mentionnées, soit le CPFDL ainsi que le CPFVL.

Pour le premier modèle, Goldman-Rakic, inspiré des travaux de Baddeley (1986), a proposé un modèle basé sur le type de matériel à traiter (Goldman-Rakic PS, 1995; Levy R and PS Goldman-Rakic, 1999). Ce modèle « *domain-specific* » identifie le CPF comme étant le siège de la mémoire de travail. En

effet, il a déjà été montré que le CPF joue un rôle crucial dans la mémoire de travail (Smith EE and J Jonides, 1999). Toutefois, à l'intérieur même du CPF, différents types d'informations seraient traités dans différentes régions. En lien avec l'organisation anatomique, le CPF latéral est divisé en une partie supérieure et une partie inférieure, et serait le prolongement des voies dorsales et ventrales, soit les circuits traitant respectivement l'information visuospatiale ainsi que l'information quant à la nature des stimuli (Mishkin M and LG Ungerleider, 1982). Le contenu de la mémoire de travail serait topographiquement organisé à l'intérieur du CPF avec les régions postérieures lui fournissant l'information spatiale/nonspatiale. Ce modèle théorique a été largement inspiré suite à une série de travaux de Goldman-Rakic et collègues. Chez le singe, il a été observé que, suite à une lésion de la partie dorsolatérale du CPF, par opposition à une lésion dorsomédiane, les primates ont été sévèrement affligés d'un déficit de mémoire de travail spatial (Levy R and PS Goldman-Rakic, 1999).

Le modèle développé par Christoff et al. (2009) propose que le CPF latéral traiterait l'information selon les différents niveaux d'abstraction. Dans ce modèle, le CPFVL traiterait l'information concrète; le CPFDL, l'information modérément abstraite; et le CPF antérieur, l'information la plus abstraite (Figure 3). Il y aurait donc une organisation topographique curvilinéaire postéro-dorso-antérieure selon le type de stimulus à traiter (i.e mot concret vs mot moyennement abstrait vs mot très abstrait), et ce, indépendamment de la complexité de la tâche. Ce modèle a été développé suite à une expérience en

imagerie par résonance magnétique fonctionnelle administrée par le groupe de Christoff où des sujets normaux avaient à résoudre trois types d'anagramme : des anagrammes représentant un mot concret, moyennement abstrait, et plus abstrait. Avant le début de chaque bloc, un mot-indice était présenté à l'écran pendant 2 secondes afin d'indiquer la condition. Les sujets étaient exposés à des blocs de 32 secondes où ils devaient résoudre huit anagrammes à l'intérieur de 4 secondes pour chacun. En comparant l'activité cérébrale associée à une condition par opposition aux deux autres conditions, une augmentation significative du signal BOLD a été observée entre les aires 47 et 11 du CPFVL, de l'aire 9/46 du CPFDL, et de l'aire 10 du CPF antérieur pour les conditions concrète, moyennement abstraite, et très abstraite respectivement.



**Figure 3. Modèle de l'organisation de l'information selon différents niveaux d'abstraction. L'information concrète est traitée dans les aires 47/11 et 45, tandis que la plus abstraite est traitée dans l'aire 10 (Christoff et al., 2009)**

Dans le modèle d'encodage adaptatif, certaines régions du CPF fonctionneraient de pair et auraient un rôle plus général dans les fonctions exécutives. L'idée principale repose sur le fait qu'une grande partie du CPF

puisse s'adapter à différents types de stimuli, mais dans le but d'accomplir une fonction particulière. Le modèle s'est inspiré d'une revue de littérature qui rapportait que malgré l'administration de différents types de tâches relevant des fonctions exécutives, que ce soit une tâche d'inhibition, de mémoire de travail, d'attention sélective ou perceptuelle, la région postérieure du CPFVL, la partie ventrale du CPFDL, le cortex orbitofrontal, ainsi que le CPF médian étaient toujours sollicités lors de la performance de ces tâches (Duncan J and AM Owen, 2000). Il est proposé qu'à l'intérieur de ces régions, les neurones puissent encoder pour différents types de stimuli, mais toujours dans le cadre d'une même fonction exécutive. D'ailleurs, à l'aide de l'électrophysiologie chez le singe, Freedman et al. (2001) ont montré qu'un neurone du CPF pouvait répondre fortement à une catégorie (ex. chien) par opposition à des stimuli d'une autre catégorie (ex. chat) lors d'une tâche de similitude. Par contre, si on entraînait l'animal avec deux autres catégories, ce neurone allait dorénavant répondre aux items d'une des nouvelles catégories.

Petrides propose un modèle basé sur les fonctions spécifiques (*process-specific*) des différentes aires cytoarchitectoniques. Ce modèle soutient que le CPF latéral comporte deux niveaux de contrôle exécutif; ces derniers étant associés au CPFDL et au CPFVL. Dans ce modèle, le CPFDL possède une fonction de *monitorage* de l'information en mémoire de travail, c'est-à-dire qu'il exécute un suivi sur le statut de l'information gardée en mémoire (Petrides M, 1991; Petrides M, 1995, 2000). Par exemple, si on présente un arrangement de quatre items et on demande de sélectionner un item à la suite de l'autre sans répéter, et

ce, jusqu'à ce que les quatre items aient été choisis, un participant doit garder en mémoire quel item a été préalablement choisi et quel item n'a pas été encore sélectionné. En ce qui a trait au CPFVL, il s'occuperait de la récupération active de l'information maintenue en mémoire de travail. Contrairement à la récupération automatique, qui est généralement déclenchée par un indice donné par le contexte ou par un autre stimulus et effectuée de façon passive, la récupération active permet la comparaison entre différents stimuli afin d'effectuer une sélection basée sur une caractéristique particulière (Cadoret G et al., 2001; Kostopoulos P and M Petrides, 2003; Petrides M, 1995; Petrides M, 2002). Ce processus requiert l'analyse des éléments confondants pour établir la caractéristique unique au biais de sélection.

Les différents modèles cités proposent tous des façons originales d'expliquer la contribution du CPF dans les processus exécutifs. Le modèle d'abstraction de Christoff et collaborateurs proposent une organisation postéro-antérieure liée à l'augmentation d'abstraction d'un mot en traitement. On pourrait poser une interprétation alternative quant à l'origine des activations obtenues. Dans l'exemple accompagnant leurs travaux, on pourrait supposer que les mots très abstraits (ex. *myth*, *appeal*, *grace*) peuvent provoquer une réponse émotionnelle (Shamay-Tsoory SG et al., 2009) contrairement aux mots de la condition concrète (ex. *desk*, *motor*, *bottle*); ceci pouvant expliquer l'augmentation significative de l'activité associée à l'abstraction dans cette étude. De plus, l'activité du CPFVL associée avec la condition concrète semble être davantage dans l'aire 11 que 47. Effectivement, selon le positionnement de

l'activation, la zone de la région active se trouve tout juste médiale au sulcus orbital latéral, ce qui la place à l'extérieur de l'aire 47. En outre, on peut se poser la question à savoir si le type de stimuli serait à l'origine du positionnement des activations.

Le modèle d'encodage adaptatif propose que certaines régions du CPF pourraient partager des fonctions plus générales afin d'accomplir des tâches cognitives différentes. De plus, il suggère que les neurones à l'intérieur d'une même région puissent encoder différents types de stimuli dépendamment de la tâche à accomplir. Dans son ensemble, ce modèle est intéressant mais il semble contre intuitif de penser qu'à l'intérieur de tâches aussi diverses que des tâches d'inhibition, de mémoire de travail simple et de manipulation d'information, qu'uniquement des processus généraux globaux permettraient d'exécuter ces tâches. On peut effectivement penser qu'il peut y avoir convergence de processus cognitifs, mais il serait tout aussi acceptable d'identifier les divergences nous permettant ainsi d'effectuer une tâche plutôt qu'une autre.

Le modèle de Goldman-Rakic suggère que le CPFDL jouerait un rôle dans la mémoire de travail spatiale, tandis que la partie ventrale du CPF serait le siège de la mémoire non spatiale. En effet, les travaux chez le singe de Goldman-Rakic montrent que suite à une lésion circonscrite au niveau de la région dorsale du sulcus principalis (Levy R and PS Goldman-Rakic, 1999), les cobayes sont atteints d'un déficit de la mémoire de travail spatiale. Par contre, lorsqu'on se penche davantage sur la localisation de la lésion, cette dernière est

uniquement circonscrite au cortex entourant le sulcus principalis. Par conséquent, la lésion n'affecte qu'une petite partie de l'aire 46. Une lésion bien localisée dans cette région peut affecter uniquement la mémoire spatiale probablement en raison des afférences pariétales qui se connectent à cet endroit. Dans les travaux de Petrides, la lésion s'étend sur toute la partie dorsale incluant l'aire 46 et 9/46 dans sa totalité. Cette distinction est cruciale quant à la contribution d'une aire architectonique dans le comportement. Comme il a été préalablement mentionné, les aires 9/46 et 46 échangent des connexions avec le CPFVL, ce qui pourrait leur fournir l'information non spatiale afin de pouvoir effectuer le monitoring pour les deux types d'information.

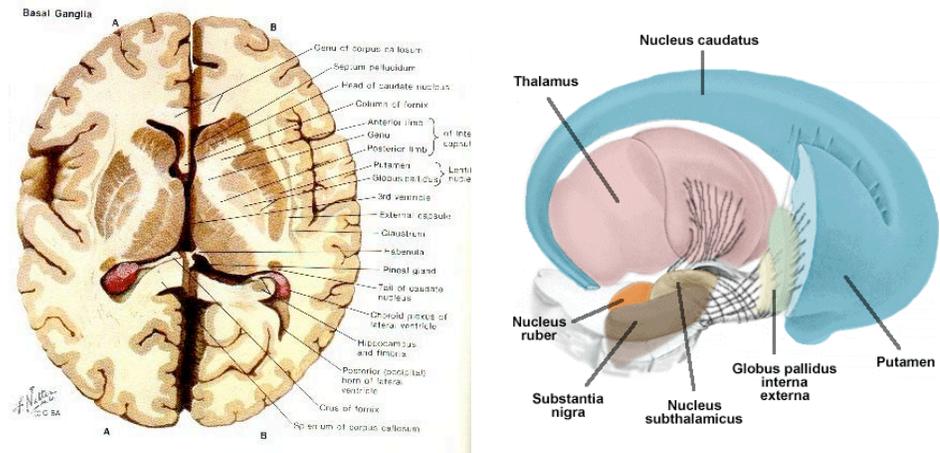
Pour les raisons stipulées précédemment, ainsi que pour la suite de nos travaux, nous adopterons la position décrite par le modèle des processus spécifiques du CPF latéral de Petrides. Petrides a développé, entre autres, son modèle à l'aide d'études réalisées autant chez le singe et l'humain lésé. Chez le singe, il y a été démontré qu'une lésion, confinée dans les aires 9 et 46 de la région dorsolatérale du lobe frontal, affecte sévèrement la reconnaissance des stimuli déjà sélectionnés, comparativement à une lésion plus postérieure (Petrides M, 1991; Petrides M, 1995). Chez l'humain, cette même dissociation entre le CPFDL et le CPF postérieur a été observée à l'aide de l'IRMf (Petrides M et al., 1993). Dans cette étude, une augmentation du CPFDL était associée au monitoring, par opposition au CPF postérieur qui était davantage sollicitée lors de l'association stimulus-réponse. Le CPFDL a été observé dans plusieurs études impliquant la mémoire de travail où le monitoring serait présent (Carlson

S *et al.*, 1998; Courtney SM *et al.*, 1996; Jonides J *et al.*, 1993; McCarthy G *et al.*, 1996; Monchi O *et al.*, 2001; Owen AM *et al.*, 1996). Par la suite, il a été proposé que le CPFVL jouerait un rôle dans la récupération active de l'information lors d'une sélection basée sur un biais (Petrides M, 1996). L'information serait récupérée des aires postérieures et le CPFVL effectuerait la sélection en identifiant les caractéristiques recherchées et en éliminant l'interférence créée par les caractéristiques impertinentes à la sélection. Des études en neuroimagerie ont d'ailleurs montré l'implication du CPFVL lorsqu'un participant doit effectuer une sélection par rapport à une caractéristique où le stimulus-cible contient au moins deux caractéristiques possibles pouvant créer une interférence entre ceux-ci (Cadoret G *et al.*, 2001; Kostopoulos P and M Petrides, 2003; Monchi O *et al.*, 2001). Le CPFVL a été aussi observé lors d'une tâche de mémoire où une liste de mots devait être évoquée à la suite d'un bref apprentissage (Petrides M *et al.*, 1995). Dans cette tâche, la participant doit utiliser une stratégie particulière afin de récupérer une liste spécifique de mots parmi son répertoire lexical.

Le CPFDL et le CPFVL jouent chacun un rôle particulier dans la mémoire de travail afin de surveiller le contenu de la mémoire de travail, et afin de récupérer l'information pertinente au moment opportun, et en interagissant avec les régions postérieures telles que les régions pariétales et temporales.

### **1.3 Anatomie des ganglions de la base**

L'organisation anatomique des ganglions de la base a été largement décrite dans les dernières années (Da Cunha C et al., 2009; Grahn JA et al., 2009; Haber SN and MJ Gdowski, 2004; 1996; Nolte J, 2002; White NM, 2009). Les ganglions de la base sont un ensemble de noyaux sous-corticaux situés au niveau du télencéphale basal et du diencephale. Ils sont constitués entre autres du noyau caudé, du putamen, du globus pallidus, du noyau sous-thalamique, du striatum ventral, ainsi que de la substance noire (Figure 4). Le globus pallidus comprend un segment interne et externe séparé par la lamina médullaire interne. La substance noire est divisée en deux parties, soit la substance noire *pars compacta*, et *pars reticulata*. Collectivement, le noyau caudé et le putamen sont appelés striatum dorsal, tandis que le striatum ventral désigne le noyau accumbens ainsi que la partie la plus antérieure du putamen et de la tête du noyau caudé. Il faut noter que le striatum ventral ne sera pas abordé dans nos travaux et qu'il est uniquement mentionné ici afin d'étaler une organisation complète et détaillée de l'anatomie des ganglions de la base. Pour éviter toute confusion, il est important de mentionner aussi que les termes striatum et striatum dorsal sont interchangeables dans notre contexte et désignent le même regroupement de structures.



**Figure 4. Organisation des noyaux gris centraux.** Dans la figure de gauche, une coupe axiale nous permet de voir les structures sous-corticales. À droite, on peut voir un schéma montrant la disposition de ces noyaux dans l'espace.

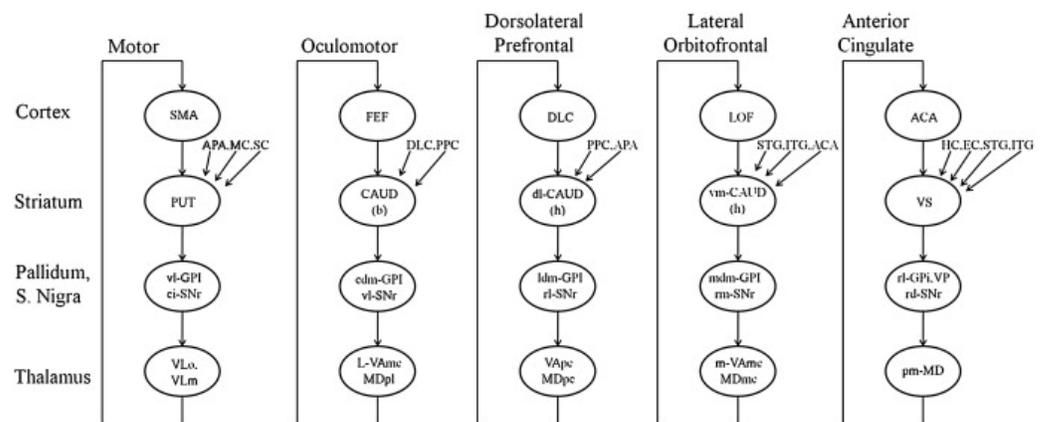
Les ganglions de la base possèdent deux noyaux d'entrée et deux noyaux de sortie. Le striatum constitue le noyau d'entrée, tandis que le segment interne du globus pallidus et la substance noire *pars reticulata* sont associés aux noyaux de sortie. Le striatum reçoit des projections topographiquement organisées de toutes les régions du cortex cérébral, du thalamus et du tronc cérébral. Pour sa part, le noyau sous-thalamique reçoit des axones des aires motrices et projette vers le segment interne du globus pallidus et la substance noire *pars reticulata*. Le segment interne du globus pallidus ainsi que la substance noire *pars reticulata* reçoivent des projections du striatum pour envoyer des axones vers le thalamus. Finalement, le thalamus projette ses afférences vers le cortex frontal, tandis que le segment externe du globus pallidus reçoit des afférences du striatum et envoie des projections vers le noyau sous-thalamique.

Chacune des structures décrites plus haut possède des connexions excitatrices ou inhibitrices avec la structure afférente influençant le rôle fonctionnel du circuit sous-cortical. Les projections excitatrices utilisent le glutamate comme neurotransmetteur, tandis que les afférences inhibitrices métabolisent le neurotransmetteur GABA (*gamma-amino-butyric acid*). Ces connexions vont aider, entre autres, à moduler le système moteur à travers trois voies fonctionnelles : la voie directe, la voie indirecte, et la voie hyperdirecte. Pour la voie directe, le striatum reçoit des projections excitatrices venant du cortex. Par la suite, le striatum inhibe le segment interne du globus pallidus/substance noire pars reticulata. Ces dernières régions vont inhiber le thalamus, qui à son tour, va projeter des connexions excitatrices vers le cortex. Pour la voie indirecte, le striatum va inhiber le segment externe du globus pallidus, qui, par la suite, va envoyer des connexions inhibitrices au noyau sous-thalamique. Avec ces projections glutaminergiques, ce dernier va exciter le segment interne du globus pallidus/substance noire pars reticulata (GPi/SNr). Les GPi/SNr vont inhiber l'activité du thalamus pour faire diminuer l'excitation de ce dernier vis-à-vis le cortex cérébral. Finalement, dans la voie hyperdirecte (Nambu A et al., 2004; Nambu A et al., 2002), le cortex va envoyer des connexions excitatrices directement au noyau sous-thalamique, qui pour sa part va exciter les GPi/SNr. Le GPi/SNr va inhiber le thalamus, diminuant l'excitation de ce dernier par rapport au cortex. Les voies directe et hyperdirecte sont décrites comme des voies facilitant le mouvement, tandis que la voie indirecte se définit comme un inhibiteur de la voie cortico-striatale via une rétroaction négative. Bien que leur action sur le système cortico-striatal soit opposée, on peut supposer que ces

circuits vont fonctionner de façon complémentaire lors d'apprentissage de nouveaux comportements.

#### 1.4 Circuits fronto-striataux

Les ganglions de la base reçoivent des projections de tout le cortex cérébral. Dépendamment de la région cérébrale d'où viennent les axones, les afférences vont garder une somatotopie à l'intérieur de ceux-ci et vont créer des circuits striato-thalamo-corticaux. Plusieurs boucles cortico-striatales ont été décrites (Alexander GE *et al.*, 1986), mais encore à ce jour, il y a un débat concernant leur organisation fonctionnelle. Les travaux d'Alexander et al. (1986) au milieu des années quatre-vingt ont permis la description de cinq boucles cortico-striatales : la boucle motrice, oculomotrice, préfrontale dorsolatérale, orbitofrontale latérale, et cingulaire antérieure (Figure 5).



**Figure 5.** Boucles fonctionnelles telles que décrit dans Alexander et al.(1986) impliquant le cortex préfrontal et les ganglions de la base.

Deux modèles fonctionnels ont émergé pour tenter d'expliquer l'organisation, soit l'hypothèse de traitement parallèle (Alexander GE *et al.*, 1986) et l'hypothèse de l'analyse informationnelle (i.e. *funneling*) (Percheron G *et al.*, 1994). Il est généralement accepté que l'information cortico-striatale quitte le cortex cérébral pour se diriger vers les ganglions de la base, plus précisément vers le striatum, qui sert de porte d'entrée pour l'information. Par la suite, l'information est généralement dirigée vers le globus pallidus, structure servant d'émetteur pour les ganglions de la base. Dans la théorie de l'analyse informationnelle, le modèle suggère une convergence de l'information, dans un premier temps à l'intérieur du striatum, suivie d'une seconde convergence au niveau du pallidum. En effet, il a déjà été montré qu'une région topographique du cerveau peut envoyer plusieurs groupements d'afférences vers des îlots distincts à l'intérieur du striatum. De plus, un même îlot peut accueillir des projections de plusieurs régions cérébrales suggérant une potentielle intégration de l'information via un processus d'entonnoir. En contrepartie, dans le modèle des boucles parallèles, on propose que les boucles sont indépendantes de fonctionnement et possèdent des cibles striatales et corticales uniques ainsi qu'une fonction spécifique pour chacune des boucles. Il n'y aurait donc pas de communication entre les différents circuits cortico-striataux. Encore aujourd'hui, le débat reste non résolu. Dans la littérature scientifique, on peut retrouver plusieurs travaux de différents groupes qui supportent les deux théories. En effet, à la lumière de travaux récents en neuroimagerie, il semblerait plus facile de prêcher pour un modèle d'une organisation parallèle (François-Brosseau F-E *et al.*, 2009; Leh SE *et al.*, 2007; Lehericy S *et al.*,

2005; Monchi O *et al.*, 2001). Cependant, il serait hâtif de croire que la controverse puisse se résoudre aussi facilement. Les travaux portant sur l'organisation anatomique et en électrophysiologie décrivent avec précision une organisation basée sur des projections itératives d'une région corticale à différents îlots striataux. Considérant l'apport des deux modèles, il serait intéressant de concevoir un « système » cortico-striatal qui puisse agglomérer les deux modèles, c'est-à-dire un modèle qui soit bâti à partir de boucles définies, mais qui échangent l'information entre elles afin de pouvoir intégrer au fur et à mesure l'information de différents processus cognitifs sollicitant le striatum.

La description de ces boucles cortico-striatales a pu mettre en évidence l'association fonctionnelle entre le CPF et les ganglions de la base. En effet, plusieurs travaux ont, par la suite, pu valider l'existence de ces réseaux fronto-striataux (Calzavara R *et al.*, 2007; Haber SN, 2003; Leh SE *et al.*, 2007; Lehericy S *et al.*, 2004). Pour la suite de nos travaux, nous allons concentrer nos énergies sur les boucles cortico-striatales impliquant le CPF latéral et le striatum, en portant une attention particulière au noyau caudé.

À l'intérieur du CPF, une ségrégation des différentes régions peut être observée avec les régions avoisinantes et avec le striatum en ce qui a trait à leur patron de connexions. Chez le macaque, à l'aide de l'injection de marqueurs fluorescents, il a été démontré que le striatum recevait des afférences des aires du CPF dorsolatérale et cingulaires (Calzavara R *et al.*, 2007). Plus

précisément, l'aire 9 envoie ses afférences dans les parties médiane et dorsale du noyau caudé, bien qu'elle échange des connexions avec les aires 8, 9/46, le cortex préfrontal antérieur, les régions préfrontales ventrales (aire 47/12, 11, 13) (Petrides M and DN Pandya, 1999), ainsi que l'aire SEF (*Supplementary Eye Field*), l'aire prémotrice dorso-rostrale et l'aire 32 (Calzavara R *et al.*, 2007). De son côté, l'aire 46 rostrale va projeter dans les parties centrale et médiane du noyau caudé qui convergent partiellement avec les fibres de l'aire 9 disposées dorsalement. La partie caudale de l'aire 46 envoie davantage ses afférences striatales dans la partie latérale du noyau caudé, s'étendant latéralement vers le putamen.

Chez l'humain, des techniques en neuroimagerie, telle que l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI), ont permis de mettre en évidence la présence de fibres reliant les aires du CPF ventrolatérales (aires 45, 47) et dorsolatérales (aires 9, 46) avec la tête du noyau caudé. De plus, la tête du noyau caudé possède des connexions avec le CPF médian rostral, l'aire pré-SMA (*Supplementary Motor Area*), la région fronto-polaire (aire 10), ainsi qu'avec la substance noire. Similairement au singe, une organisation topographique au niveau du striatum semble être aussi respectée chez l'humain. Effectivement, le CPF projette davantage vers le striatum ventral et la tête du noyau caudé. Les régions prémotrices vont occuper la région antérieure du putamen, tandis que les aires motrices vont envoyer des connexions vers la région postérieure du putamen (Lehericy S *et al.*, 2005).

Dans le même ordre d'idée, Draganski et al. (2008) ont utilisé aussi l'imagerie par tenseur de diffusion dans le but de montrer l'existence de voies parallèles projetant à partir des ganglions de la base vers différentes régions du cortex cérébral tel que décrit dans les travaux d'Alexander et al. (1990; 1986). Contrairement aux autres études, chaque voxel à l'intérieur des ganglions a été utilisé comme voxel d'intérêt (*seed voxel*), et chaque structure (ex. noyau caudé, putamen, globus pallidus, thalamus) a donc été considérée comme une aire d'intérêt. Cette étude a pu reproduire les résultats d'Alexander et al., en montrant l'existence de voies cortico-striatales parallèles. De plus, ils ont montré l'existence d'une topographie respectée à travers le thalamus, le globus pallidus, le putamen, le noyau caudé et le cortex cérébral.

### **1.5 Fonctions des circuits fronto-striataux**

Les données de recherche portant sur le striatum s'accumulent depuis plus d'une centaine d'années (voir(White NM, 2009)pour une revue détaillée). Une multitude d'études de lésions portant sur différents animaux tels que le singe, le chat et le rat, ont aidé à dresser un portrait sur le rôle potentiel du striatum dans le comportement. Il faut noter que dans le cas du rat, en raison de l'absence de limitation concrète de la capsule interne, il est impossible de distinguer le noyau caudé du putamen. Pour cette raison, on ne fait que la différence entre le striatum dorsal et le striatum ventral.

Chez les animaux, on peut distinguer trois divisions fonctionnelles, soit le striatum limbique, associatif et moteur. Le striatum limbique correspond au striatum ventral, tandis que le striatum associatif se réfère à la tête du noyau caudé et au putamen antérieur. Finalement, le striatum moteur, ou sensorimoteur, est défini par la partie plus postérieure de celui-ci. En raison de nos intérêts de recherche, nous allons uniquement discuter de la partie associative du striatum.

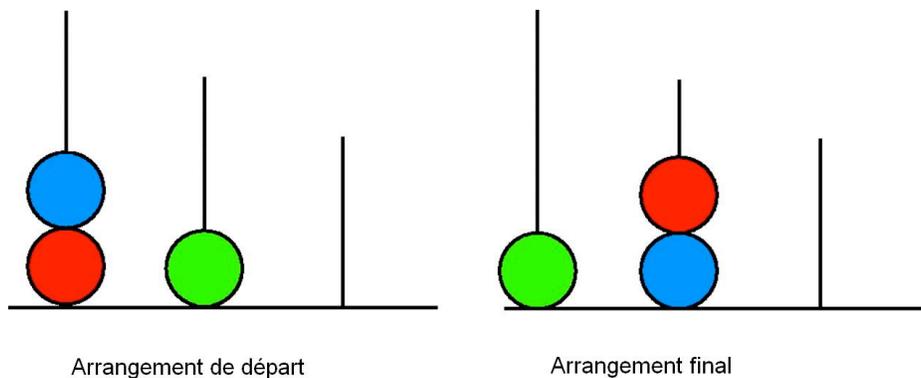
Chez le singe, il a été observé qu'une lésion dans la partie antérieure du noyau caudé entraînait un déficit de mémoire de travail, plus précisément dans les tâches d'alternances entre deux stimuli (Rosvold HE et al., 1958) ou encore dans les tâches d'inhibitions (Battig K et al., 1962). Chez le chat, ces lésions entraînent un déficit dans les premiers stades d'apprentissage ou encore dans la récupération d'une association entre un stimulus et une réponse (Prado-Alcala RA and GG Cobos-Zapiain, 1979; Prado-Alcala RA et al., 1973). De plus, ce type de lésion aurait aussi pour effet d'affecter la capacité de flexibilité entre deux réponses créant ainsi un déficit de persévération (Olmstead CE and JR Villablanca, 1979). Tous ces déficits observés semblent posséder un dénominateur commun : une atteinte soit de mémoire de travail, soit de flexibilité cognitive; deux processus normalement associés aux fonctions exécutives.

Chez les humains, certaines maladies, telle que la maladie de Parkinson ou d'Huntington, peuvent nous permettre d'évaluer le rôle du striatum dans les

fonctions exécutives. La maladie de Parkinson se caractérise par une dégénérescence de la substance noire affectant principalement la voie nigrostriatale. Cette dernière est responsable de fournir de la dopamine pour moduler l'activité au niveau des ganglions de la base (Kish SJ et al., 1988). Bien que les patients soient affectés par des symptômes moteurs, ceux-ci souffrent aussi de déficits s'apparentant à ceux des patients frontaux, tels que des déficits au niveau des fonctions exécutives (Dubois B *et al.*, 1994; Owen AM *et al.*, 1992; Taylor A *et al.*, 1986). Dans une étude par Monchi et collaborateurs (Monchi O et al., 2004), il a été observé que ces troubles de flexibilité cognitive sont le résultat d'une dysfonction des voies fronto-striatales des patients parkinsoniens. Par contre, avec le modèle de la maladie de Parkinson, il est difficile de séparer la contribution du striatum vis-à-vis celle du CPF, surtout parce que ce sont les réseaux dopaminergiques qui sont endommagés, et par la suite, cette dégénérescence dopaminergique affecte les réseaux sous-jacents. Cette approche nous permet davantage de percevoir l'interaction entre les deux structures.

Chez les participants sains, plusieurs équipes ont été en mesure de montrer une contribution des voies fronto-striatales aux les fonctions exécutives. Dans le milieu des années quatre-vingt-dix, deux études ont mis en lumière la contribution fronto-striatale avec la tâche de la Tour de Londres, tâche recrutant l'aspect de la planification. Dans cette tâche, on présente un arrangement de trois billes de différentes couleurs disposées d'une certaine façon sur un support à trois colonnes (Figure 6). Par la suite, le participant doit réorganiser les billes

en manipulant le moins possible les stimuli dans le but de reproduire un arrangement final. On peut retrouver deux niveaux de difficulté; un niveau simple où le nombre de mouvements minimal est de deux ou trois manipulations, et un niveau difficile où le participant doit effectuer un minimum de quatre à cinq mouvements de billes. À l'aide de la tomographie par émission de positron (TEP), deux études ont montré l'implication du noyau caudé lors de l'exécution de la condition requérant la planification la plus complexe (Baker SC, 1996; Owen AM et al., 1996). Par contre, il est difficile d'associer ce résultat uniquement à l'aspect de planification. En effet, il serait plausible que l'augmentation du nombre d'items à maintenir en mémoire puisse aussi avoir un effet sur l'activité fronto-striatale.

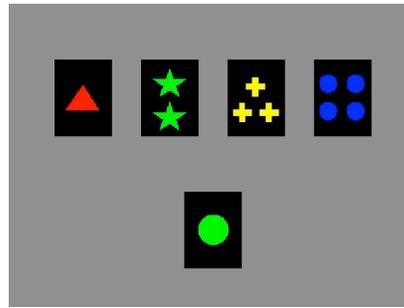


**Figure 6. Tour de Londres. Voici un exemple où l'on présente aux participants un arrangement initial (gauche) de billes et un arrangement final (droite). Par la suite, les participants doivent manipuler les billes en minimisant le nombre de mouvement afin d'obtenir l'arrangement final.**

Une autre tâche neuropsychologique, la tâche du *Wisconsin Card-Sortin Task* (WCST), a été utilisée dans le but de montrer une implication des régions fronto-striatales. Monchi et al., (2001) ont montré l'implication d'un réseau

entre le noyau caudé et le CPFVL lors de la recherche et de l'exécution d'un changement de règle à l'intérieur de la tâche du WCST. Dans une version informatique de cette tâche, on présente quatre cartes de référence où l'on retrouve respectivement un triangle rouge, deux étoiles vertes, trois croix jaunes ainsi que quatre cercles bleus. Par la suite, on présente une carte-test au participant qui doit associer cette dernière avec une des cartes de référence selon un attribut (ex. couleur, forme, ou nombre) que les deux cartes partagent (Figure 7). Si le participant obtient une rétroaction positive à la suite de son pairage, il doit maintenir l'application de cette règle jusqu'à ce qu'on lui suggère autrement. À l'aide de l'IRMf, Monchi et al. (2001) ont pu observer la contribution du noyau caudé et du CPFVL lors de la planification et de l'exécution d'un changement de règle suivant une rétroaction négative. Ce résultat peut suggérer non seulement l'implication du noyau caudé dans le changement de règle, mais aussi dans le contrôle cognitif associé à la considération des autres règles potentielles ainsi qu'à l'élaboration d'une nouvelle stratégie suivant le changement dans les contraintes de la tâche. De plus, l'activité du noyau caudé semble jumelée à celle du CPFVL. Effectivement, les deux régions sont significativement activées lors des contrastes impliquant la condition contrôle soustraite de la condition de la réception de la rétroaction négative et de la soustraction de la rétroaction négative versus la rétroaction positive. Par contre, on peut se poser la question à savoir si l'activité fronto-striatale est le résultat de la planification d'un changement de règle ou si elle est due à l'interférence de l'attribut de sélection des items précédents. Un des rôles proposés du CPFVL est la comparaison

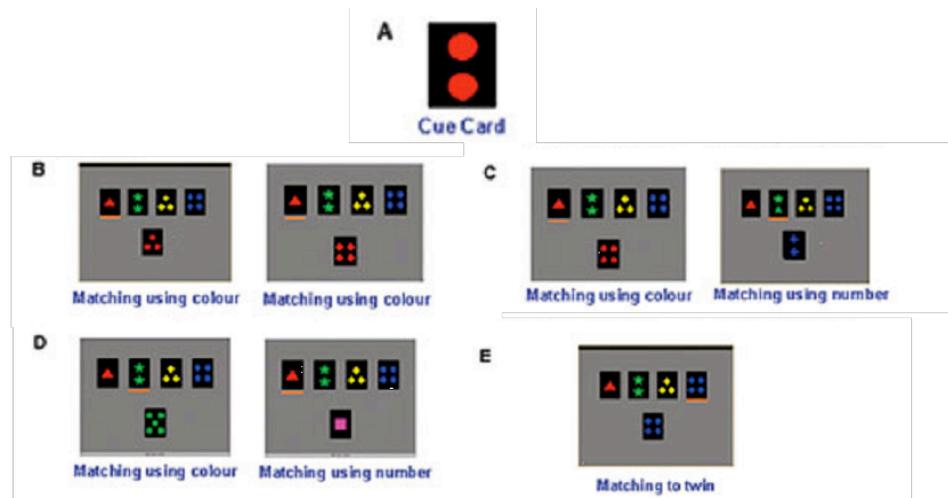
active des stimuli en mémoire de travail dans le but d'effectuer une sélection basée sur un biais. Compte tenu de cela et si, effectivement, l'activité du noyau caudé est modulée par celle du CPFVL, on peut supposer que le noyau caudé puisse jouer un rôle dans la sélection aussi



**Figure 7. WCST. Voici un exemple d'un essai typique de la tâche du WCST. Sur la figure, on retrouve les quatre cartes de référence présentées dans le haut, et la carte-test dans le bas. Dans le cas présent, l'association peut de faire en fonction de la couleur (vert), de la forme (cercle), ou du nombre d'item (un seul) (Monchi et al. 2001).**

Dans une étude plus récente, Monchi et al. (2006) ont construit une astucieuse nouvelle tâche, inspirée du WCST, qu'ils ont nommé le *Montreal Card Sorting Task* (MCST) (Figure 8). Dans cette tâche, on retrouve à nouveau les mêmes quatre cartes de référence utilisées par le WCST. Par contre, avant une série d'essais, on présente au participant une carte-indice qui doit être retenue en mémoire et qui est composée d'une possibilité de chaque attribut. Par la suite, une carte-test est présentée avec les cartes de référence et le participant doit jumeler la carte-test avec une carte de référence en identifiant quel attribut était commun à la carte-test, la carte-indice, ainsi qu'une carte de référence. Encore une fois avec l'aide de l'IRMf, une augmentation significative de l'activation du noyau caudé a été observée lors des changements de règle comparativement

à la condition où le participant devait appliquer une même règle de façon consécutive. Contrairement au WCST, l'implication de la mémoire de travail est similaire pour les deux conditions. De plus, étant donné que la tâche donne la règle de façon implicite, la rétroaction ne contient pas d'information sur les essais subséquents. Le groupe a alors posé l'hypothèse que le noyau caudé était impliqué dans la préparation d'une nouvelle action, et pas uniquement dans le changement de règle. Par contre, cette étude ne recense uniquement que les activations dans les ganglions de la base. Par conséquent, il n'est guère possible d'évaluer la contribution des régions du CPF avec le noyau caudé.



**Figure 8. MCST.** En premier lieu, une carte-indice est présentée et doit être maintenue en mémoire (*cue card*). Par la suite, l'individu doit comparer la carte-test avec la carte-indice, retenue en mémoire, et identifier l'attribut partagé par les deux cartes. Finalement, la carte de référence partageant cet attribut doit être sélectionnée (Monchi et al., 2006).

L'activité fronto-striatale a été aussi observée dans les processus de manipulation de l'information en mémoire de travail par opposition au maintien ou à la récupération simple (Lewis SJG *et al.*, 2004). Comme mentionné plus haut, la manipulation de l'information en mémoire de travail est davantage

associée à un rôle effectué par le CPFDL. Cette contribution entre le noyau caudé et le CPF semble aller au-delà d'une seule région de ce dernier et semble s'étaler à plusieurs processus. Par conséquent, le noyau caudé pourrait avoir deux fonctions par rapport au CPF. D'une part, il pourrait avoir un rôle global, et pour chacun des processus dans lesquels il est impliqué, une seule fonction générale serait réservée à celui-ci. D'autre part, il pourrait être concevable que, malgré son apport général au CPF, certaines subdivisions du noyau caudé joueraient des rôles spécifiques dans chacun des processus auxquels ils contribuent. Pour l'instant, malgré le corpus de données que l'on détient sur le sujet, il est encore trop tôt pour se prononcer sur cette question.

Monchi a proposé un modèle théorique sur l'organisation du traitement de l'information nouvelle en mémoire de travail impliquant les voies fronto-striatales (non publié) (Figure 9). Ce modèle a été développé en relation avec le modèle des fonctions spécifiques du CPF de Petrides. Ici, Monchi propose un modèle fonctionnel dans lequel les régions striatales et préfrontales pourraient interagir ensemble afin de traiter la planification de l'information nouvelle en mémoire de travail, ou encore l'exécution d'une action non-routinière. Dans les deux cas, l'idée de planification et/ou d'exécution d'origine interne prédomine. En premier lieu, une boucle comprenant le CPFDL et la partie dorsale du noyau caudé effectuerait le monitoring de l'information nouvelle en mémoire de travail. Dans un deuxième temps, le CPFVL, conjointement avec la partie ventrale du noyau caudé, exécuterait de pair la comparaison et la récupération

active menant à une sélection de l'information nouvelle maintenue en mémoire de travail. Finalement, un réseau impliquant le CPF postérieur et le putamen aurait comme fonction l'association conditionnelle entre un stimulus et une réponse. Encore une fois, ce modèle théorique insiste sur le fait que le striatum ne serait uniquement impliqué que si l'aspect de nouveauté est présent lors de l'exécution d'une des ces tâches. Ce modèle s'est largement inspiré des résultats déjà obtenus par ce groupe de recherche. Comme il a été mentionné plus haut, leurs études ont montré l'implication du noyau caudé conjointement avec le CPFVL uniquement dans la sélection d'un stimulus suivant l'instauration d'une nouvelle règle (Monchi O *et al.*, 2001; 2006). D'autres études ont aussi mis en évidence l'implication du putamen et des aires postérieures du CPF dans la génération de mouvements moteurs non routiniers (François-Brosseau F-E *et al.*, 2009) et d'exécution de mouvements moteurs d'origine interne (Cunnington R *et al.*, 2002), supportant le modèle de Monchi. Cependant, bien que certaines études ont montré une potentielle relation entre le noyau caudé de le CPFDL (Baker SC, 1996; Lewis SJG *et al.*, 2004), aucune étude ne s'est principalement attaquée à cette boucle dans le contexte du monitoring.

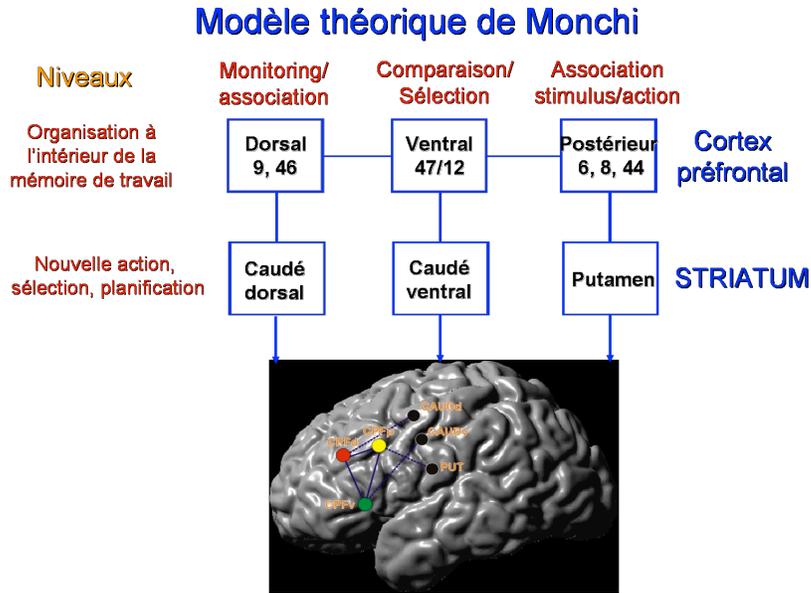


Figure 9. Le modèle Monchi postule une organisation fronto-striatale à deux niveaux où le cortex préfrontal organise l'information en mémoire de travail selon une fonction et une région associée, tandis que les différentes régions du striatum gèrent la compétition avec d'autres actions dans les fonctions du cortex préfrontal, et forment des boucles fronto-striatales.

## 1.6 Exécution de règle

Dans la vie quotidienne, nous sommes généralement confrontés à une multitude de règles que nous choisissons de respecter ou non. Certaines de ces règles sont intégrées de sorte que nous n'ayons pas besoin d'un indice pour nous remémorer les actions à faire ou à éviter (ex. ne pas cracher sur autrui). Par contre, pour l'application de certaines autres règles en société, un indice nous est requis afin de suivre la bonne marche à suivre. Les feux de circulation constituent un excellent exemple de règle conditionnelle. Dans ce cas précis, la couleur d'un feu de circulation nous prescrit le comportement à suivre afin d'assurer notre sécurité. Ce type de fonctionnement basé sur l'association entre un stimulus et un comportement est très présent dans notre vie et peut dépendre

de plusieurs facteurs. Dans un paradigme de changement de règle par indice (*cued task switching paradigm*), on peut dissocier l'étape de préparation suivant la présentation d'un indice indiquant la règle, et l'étape d'exécution de la règle lors de la présentation des stimuli amenant à la réponse du participant. De plus, on peut étudier la réponse cérébrale lors d'un changement de règle en comparaison avec la répétition d'une même règle. Nous allons discuter brièvement de ces étapes dans les paragraphes qui vont suivre.

La préparation à l'exécution d'une règle peut inclure divers processus dont l'association entre un stimulus et une réponse précise. Des travaux de Petrides ont montré, qu'autant chez le singe que chez l'humain, la région postérieure du CPF jouerait un rôle dans la formation d'association entre un stimulus et une réponse dans le but de répondre aux contingences d'une tâche (Petrides M, 1982; 1990, 1997). Dans le cas des humains, des patients ayant subi une résection frontale devaient reproduire une posture manuelle précise suite à un indice d'une couleur particulière. Les patients montraient une incapacité d'associer l'indice avec la posture manuelle. Par contre, il est important de mentionner que ces derniers étaient en mesure de reproduire chacune des postures manuelles sur demande, ce qui suggère que la motricité manuelle et la compréhension de la tâche ne peuvent pas être considérées comme des facteurs influençant la performance.

Konishi et collaborateurs (2002) ont étudié spécifiquement le changement de règle et le traitement de la rétroaction négative suite à une performance

erratique en fonction du CPF postérieur. Ils ont conclu que le CPF postérieur droit jouerait un rôle dans le traitement de la rétroaction négative, tandis que son homologue gauche serait impliqué dans la mise à jour des comportements menant à un changement de règle. Cette interprétation dans la mise à jour de la représentation de la tâche en cours a été supportée par l'étude de Brass et von Cramon (2004) réitérant le rôle possible de CPF postérieur aux tâches impliquant de l'inhibition et des changements d'arrangements cognitifs (e.g. *cognitive sets*) (Derrfuss J et al., 2005).

Si l'apprentissage des règles est bien intégré, il n'en reste pas moins qu'un individu doit réactiver la règle lors de la présentation de l'indice. On peut donc considérer la préparation à l'exécution d'une règle suivant la présentation de l'indice comme un processus intégré à l'exécution d'une règle. L'intervalle de temps entre la présentation de l'indice (i.e. règle) et les stimuli peut être vu comme une opportunité pour un individu d'ajuster la stratégie à utiliser afin de réussir la tâche (Brass M and DY von Cramon, 2004; Gruber O et al., 2006; Meiran N et al., 2000). Cette mise à jour des nouveaux objectifs peut mener à une reconfiguration des processus liés à l'exécution d'une règle ou au maintien des objectifs précédents. Si une nouvelle règle est appliquée, la mise à jour des nouveaux objectifs peut mener à un accroissement du temps de réaction, ce qui fait référence au phénomène plus général du coût associé au changement de tâche/règle (i.e. *switch cost*) (Meiran N *et al.*, 2000; Wylie G and A Allport, 2000). Ce coût jumelé au changement peut être observé soit par l'interférence de la tâche précédente sur les objectifs de la nouvelle, ou encore par la

reconfiguration des objectifs de la tâche à réaliser dans l'instant présent, ou en reflétant le niveau de préparation de la tâche à exécuter. En augmentant le temps de préparation à la tâche, c'est-à-dire en augmentant l'intervalle de temps entre la présentation de la règle et les stimuli sur lesquels la tâche doit être effectuée, le coût associé au changement est significativement réduit par rapport à un essai où le temps de l'intervalle est plus court (Allport A and G Wylie, 2000; Brass M and DY von Cramon, 2002; Gruber O *et al.*, 2006; Wylie G and A Allport, 2000). Deux modèles théoriques ont été proposés afin d'expliquer l'activité cérébrale associée au coût du changement, soit le *task-set reconfiguration model* (peut aussi faire référence au *mental gear changing model* par certains auteurs) (Monsell S, 2003) et le *task activation perspective model* (Altmann EM, 2004). Le *mental gear changing model* postule que le coût au changement est un indicateur du contrôle cognitif associé au changement de règle et que l'activité cérébrale s'en trouve temporairement modifiée afin de permettre le processus de reconfiguration dû au changement de tâche/règle. Par conséquent, le modèle prédit des activations cérébrales supplémentaires afin de pouvoir performer adéquatement à la nouvelle tâche. Dans le *task activation model*, la prémisse de base soutient que les mêmes processus préparatoires soient activés autant dans les essais de changement de règle que de répétition d'une même règle. Par conséquent, les mêmes régions cérébrales seraient sollicitées lors de la préparation à l'exécution d'une même règle et d'un changement de règle. Ce modèle propose donc que les effets préparatoires à une tâche soient similaires indépendamment du type d'essai à exécuter. Des études récentes en neuroimagerie ont observé les mêmes types

de patrons d'activation dans la préparation au maintien d'une règle et dans le changement de règle, supportant ainsi l'hypothèse du *task activation model* (Altmann EM, 2004; Brass M and DY von Cramon, 2002, 2004; Gruber O *et al.*, 2006). Par exemple, dans une étude de Gruber et al.(2006), un indice visuel était présenté afin d'indiquer la règle d'association au participant. Après un délai variable, le stimulus-test était présenté à l'écran et le participant devait appuyer sur un des deux boutons d'une manette selon la règle à employer. Les essais répétitifs et de changement de règle alternaient de façon pseudo aléatoire afin d'éviter que le participant ne puisse prédire l'occurrence des essais. L'analyse des données d'IRMF n'a révélé aucune différence significative entre les essais répétitifs et les essais de changement de règle. Par opposition, une étude IRMF menée par Monchi et al.(2001) a montré une augmentation significative de l'activation du noyau caudé lors d'un changement de règle dans la tâche du WCST. Bien que le processus associé au changement de règle reste encore incompris, le deuxième article de cette thèse abordera cette controverse.

Du point de vue neurofonctionnel, plusieurs régions participent à l'exécution d'une règle, et ce, indépendamment de l'implication d'un changement de règle ou non. Le CPF ventrolatéral pourrait jouer un rôle dans la sélection et récupération active d'une règle. Chez le singe, une lésion au niveau de l'aire 47/12 du CPF ventrolatéral a mis en évidence son rôle dans les tâches conditionnelles où une sélection basée sur une règle doit être exécutée, telle que dans « *matching to sample* » (Rushworth MFS et al., 1997). Comme il a été mentionné précédemment, il a été suggéré que le CPF ventrolatéral joue un rôle

dans la sélection active des stimuli pertinents à la résolution de la tâche en cours (Petrides M, 2002). L'aire 47/12 étant connectée avec les aires associatives du gyrus temporal inférieur, l'utilisation de l'information visuelle pour les tâches conditionnelles semble essentielle.

Deux autres régions pourraient jouer un rôle dans les tâches conditionnelles, soit l'aire prémotrice dorsale et la pré-SMA (i.e. *pre-supplementary motor area*). À l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne, la stimulation répétée sur la région dorsale du cortex prémoteur chez l'humain a révélé un déficit lors des changements de règles. Si la stimulation est davantage médiane, soit dans la région couverte par la pré-SMA, on observe un déficit plus général impliquant la sélection parmi un jeu de règle, tout en n'affectant pas le processus relié à la décision de choisir une règle par rapport à une autre (Brass M and DY von Cramon, 2002; Rushworth MFS et al., 2002; Rushworth MFS et al., 2004). Brass et al. proposent une piste similaire quant au rôle de la pré-SMA. Dans un paradigme de changement de règle, un indice contextuel (i.e. *cue*) donne une information sur la règle à appliquer. Selon eux, la règle à utiliser est activée de façon interne, bien malgré le fait que l'information soit d'origine externe. L'aire prémotrice postérieure serait davantage impliquée dans le traitement de l'information contextuelle pour la mise à jour de la règle, tandis que la pré-SMA serait impliquée dans la génération interne de la règle.

## 1.7 Réseau par défaut

Lorsque le cerveau n'est pas activement sollicité pour effectuer une tâche, il n'en est pas moins actif pour autant. Ce sont dans les moments où nous sommes au « repos » que nous en profitons pour '*se perdre dans nos pensées*'. Cependant, lorsqu'une tâche doit soudainement être exécutée, nous revenons à nous-mêmes pour nous concentrer sur nos actions. Maintenant, il est intéressant de se poser la question à savoir comment le cerveau passe du mode *passif* à un mode *actif*, mais surtout comment régule-t-il son activité lors de son mode *passif* ? Est-ce que ce mode *passif* comporte un réseau cérébral bien organisé ou non ? Durant le mode *passif*, que se passe-t-il exactement sur le point de vue cognitif ? La compréhension de ce phénomène est encore très nébuleuse, mais ce champ d'étude a suscité un engouement particulier dans les dernières années (Gould RL et al., 2006; Greicius MD et al., 2003; McKiernan KA et al., 2003; Raichle M et al., 2001; Shulman GL et al., 1997). Lors d'une étude en neuroimagerie, l'approche standard est de regarder l'augmentation relative du signal BOLD pendant une condition expérimentale par rapport à une condition contrôle. Toutefois, il a été observé que plusieurs régions semblaient être plus actives lors des conditions contrôles qu'expérimentales (Shulman GL et al., 1997). Dans le cas présent, les conditions dites contrôles sont définies comme étant soit une condition où le niveau de contrôle est moindre, soit une condition où le participant se retrouve au repos pendant une période de temps préalablement définie (i.e état de base ou de repos). Une étude de Raichle et collaborateurs (2001) a permis d'observer une certaine organisation fonctionnelle entre diverses régions, telles que le CPF médian, le cortex

temporal postérieur, le cortex pariétal latéral inférieur, et le cortex post-cingulaire. Ils ont observé que ces régions formaient un réseau stable qu'ils ont nommé le réseau par défaut (RPD) ou *default mode network*. Le RPD est actif lors du repos ou encore lors de tâches simples qui demandent très peu d'effort cognitif (Greicius MD and V Menon, 2004; Hampson M et al., 2006). Une autre façon d'observer le RPD est de comparer l'activation associée à une tâche complexe avec une tâche simple ou encore un état de repos à l'aide de l'IRMf. Avec cette technique, la déactivation liée au contraste inverse est alors étudiée, c'est-à-dire les régions qui se retrouvent davantage actives dans la condition contrôle par opposition à la condition expérimentale. Avec cette méthode, il a été montré à plusieurs reprises une déactivation du RPD dans des contrastes impliquant une condition contrôle soustraite d'une condition sollicitant la mémoire de travail (Chee MWL and WC Choo, 2004; Fransson P, 2006; Pochon JB et al., 2002). De façon plus spécifique, il a été noté que le niveau de difficulté d'une tâche de mémoire de travail pouvait influencer la déactivation observée dans le RPD (Gould RL et al., 2006; Hampson M *et al.*, 2006; McKiernan KA et al., 2003). Une étude de McKiernan et collègues (2003) a d'ailleurs révélé que l'activité associée au RPD pouvait varier de façon paramétrique avec le niveau de difficulté selon trois facteurs : la discriminabilité d'une cible, la rapidité du temps de présentation d'une tâche, et de la demande liée à la mémoire à court terme.

Le rôle qu'occuperait le RPD n'est pas encore bien compris, mais plusieurs ont des modèles afin d'expliquer ces constantes variations. Il a été suggéré que le RPD supporte les activités cognitives impliquant plusieurs processus de base tels que le fait de garder un état de vigilance sur l'environnement interne et externe à l'individu, et la gestion des émotions (Gusnard D and M Raichle, 2001; Mazoyer B et al., 2001; McKiernan KA *et al.*, 2003; Raichle M *et al.*, 2001). Ces processus permettent donc à un individu de garder un équilibre avec l'environnement, mais surtout ils lui permettraient être davantage vigilant par rapport à son environnement (Raichle M *et al.*, 2001). D'autres ont proposé qu'avec l'absence de tâche à exécuter, un individu aurait tendance à *avoir la tête ailleurs*<sup>1</sup> et que l'activité recensée au niveau du RPD serait le reflet de cette tendance (Mason MF et al., 2007). Il faut noter que certains auteurs ne font pas la différence entre les deux hypothèses; la notion de « *mind wandering* » étant abordée dans le premier modèle sous l'expression 'pensées non reliée à la tâche' ou encore *task-unrelated thoughts*. Ce type de réflexion est inclus dans les activités cognitives internes décrites plus haut (McKiernan KA *et al.*, 2003). Indépendamment du rôle donné au RPD, McKiernan et al. (2003) ont proposé que la désactivation des régions du RPD lors d'une tâche manifesterait une réorganisation des processus attentionnels afin de re-diriger les ressources, initialement sollicitées pour les activités cognitives reliées au RPD, vers la tâche cognitive (i.e complexe) en cours. Par conséquent, les processus attentionnels associés au RPD seraient inhibés créant cette désactivation.

---

<sup>1</sup> Ici, l'expression « avoir la tête ailleurs » est une faible traduction de l'expression anglaise '*human mind wandering*'.

Bien que la majorité des tâches utilisées pour montrer la désactivation du RPD était des tâches de mémoire, on peut inclure toutes les tâches impliquant un comportement dirigé vers un but (i.e. *goal-directed task*). Bien qu'il n'y ait aucun doute en ce qui concerne l'existence du RPD, il reste encore plusieurs interrogations concernant son fonctionnement, sa fonction, et sa relation avec les régions des autres réseaux. Par exemple, on peut s'interroger sur le comportement du RPD au fur et à mesure qu'une tâche devient graduellement plus familière.

### **1.8 Objectifs et hypothèses de la thèse**

Depuis plus d'un siècle, il y a eu une accumulation importante de données sur le rôle potentiel du striatum. Une multitude d'études ont été effectuées chez les animaux afin d'avoir une meilleure compréhension de ces structures dans le comportement. Beaucoup de ces connaissances obtenues à la suite d'études de lésion animale ont suggéré un rôle dans l'apprentissage moteur et de comportements procéduraux. Plus récemment, l'hypothèse que le striatum puisse aussi avoir un rôle plus cognitif a été testée, et cette idée fait maintenant consensus auprès de la communauté scientifique. Jusqu'à maintenant, les données recueillies sur le rôle du striatum, plus précisément sur le noyau caudé, démontrent que celui-ci pourrait moduler différents aspects des fonctions exécutives. En effet, le noyau caudé est fréquemment sollicité conjointement

avec le CPF latéral dans des tâches sollicitant les fonctions exécutives, plus précisément lorsqu'il y a une initiative venant de la part du participant ou encore lors de l'exécution d'une action pour la première fois. Les travaux de Monchi et al. (2001; 2006) et de Francois-Brosseau et al. (2009) ont permis de dissocier deux réseaux fonctionnels; un premier impliquant le CPFVL/noyau caudé et un autre constitué du CPF postérieur/putamen.

L'objectif principal de cette thèse était de décortiquer davantage l'apport des régions fronto-striatales dans certaines fonctions exécutives. À la lumière des travaux décrits précédemment portant sur le CPFDL, nous avons tenté de mieux comprendre la relation entre le CPFDL et le noyau caudé dans une tâche de monitoring (i.e. suivi au sein de la mémoire de travail). Il avait déjà été montré que le CPFDL est fortement sollicité dans les tâches de monitoring d'origine autant interne qu'externe (Petrides M, 1995). Par contre, aucune différence significative au niveau sous-cortical sur le plan neurofonctionnel n'avait été rapportée afin de différencier les deux types de suivi. Cependant, à lumière des travaux recensés dans la littérature, tout portait à croire qu'une différence pourrait être observée quant à la contribution potentielle du noyau caudé dans le monitoring d'origine interne. La première partie de nos travaux se consacrait donc à étudier cette problématique dans le but d'observer s'il y avait une contribution du noyau caudé dans un type de suivi. Pour répondre à cette question, nous avons repris un protocole de monitoring, préalablement utilisé par Petrides et al. (1993), et l'avons adapté pour construire notre étude IRMF.

La tâche cognitive comportait trois conditions : une condition de reconnaissance, une condition de monitoring d'origine externe, et une condition d'origine interne. En guise de stimuli, nous avons choisi d'utiliser six visages tirés de la banque créée par Frey et Petrides (2003). Ces visages sont dépourvus de certaines caractéristiques physiques telles que les cheveux, les oreilles, la barbe, la moustache et les expressions faciales. Dans la condition de reconnaissance, un des six visages était présenté en début d'essai, et pour les six prochaines présentations, le participant devait retrouver, parmi les six visages, celui qui avait été préalablement présenté. Dans la condition de suivi d'origine externe, pour les cinq premières présentations, un visage différent était encadré sur l'écran d'ordinateur. La tâche du participant était de sélectionner ces cinq premiers visages et de les mémoriser, parce que, dans la sixième présentation, le participant devait sélectionner l'unique visage qui n'avait pas été préalablement choisi par l'ordinateur. Dans la condition de monitoring d'origine interne, pour les six présentations, le participant devait sélectionner un visage différent à chaque présentation jusqu'à ce que les six visages aient été sélectionnés.

Notre deuxième problématique portait sur l'effet du nombre de répétitions d'essais au sein d'une règle précédant un changement de règle sur l'activité cérébrale. Deux modèles théoriques existent sur l'effet de l'activité cérébrale dans des protocoles impliquant des changements de règle, soit le *mental gear changing model* (Monsell S, 2003), et le *task activation perspective model*

(Altmann EM, 2004). Ces deux modèles sont contradictoires quant à leur explication de l'activité cérébrale pendant le maintien et le changement de règle. Dans le *mental gear changing model*, le modèle postule que l'activité cérébrale devrait être modifiée lorsqu'il y a un changement par rapport à un maintien de règle afin de pouvoir pallier à la reconfiguration associée au changement. Dans le *task activation model*, les effets préparatoires, autant au maintien qu'au changement de règle, sont perçus comme étant similaires. Par conséquent, l'activité cérébrale n'est donc pas influencée par ces deux conditions. Certains résultats comportementaux pourraient laisser croire que le *mental gear changing model* représente davantage la réalité lors d'un changement de règle. En effet, l'augmentation du temps de réaction lors de l'exécution d'un changement de règle (Wylie G and A Allport, 2000) pourrait suggérer qu'un processus propre est associé à ce dernier. Les travaux voulant étudier spécifiquement cette problématique ont échoué à montrer un effet supportant davantage le *task activation model* (Brass M and DY von Cramon, 2004; Gruber O *et al.*, 2006). Par opposition, des travaux dans le laboratoire du Dr. Monchi ont montré clairement un effet des régions fronto-striatales dans la planification d'un changement de règle (Monchi O *et al.*, 2001; Monchi O *et al.*, 2006). De plus, Wylie et Allport (2000) ont rapporté un fait intéressant quant au comportement du temps de réaction sur les essais suivant un changement de règle; ils ont remarqué que le temps de réaction augmentait suite à un changement de règle, mais que celui-ci restait significativement élevé pour quelques essais suivants, avant de redescendre. Nous proposons donc que le nombre d'essais entre deux changements de règle aura un effet modulateur sur

l'activité cérébrale associée au changement de règle. Pour tester cette problématique, nous avons créé une nouvelle tâche inspirée du WCST où la règle était donnée au participant à chaque essai. Quatre conditions ont été créées : condition avec changement de règle continu, condition sans changement de règle, condition avec changement de règle sporadique, et condition contrôle. Dans la condition avec changement de règle continu, un changement de règle était requis à chaque essai, et ce, pendant douze essais consécutifs. Dans la condition sans changement de règle, le participant avait à appliquer la même règle de façon continue pendant douze essais. Dans la condition avec changement de règle sporadique, un changement de règle était requis après chaque deux, trois ou quatre essais consécutifs. À l'intérieur de cette condition, on peut distinguer deux types d'essais : les essais de changement de règle sporadique et les essais de court maintien de règle. Dans la condition contrôle, le participant avait à associer une carte-test avec sa carte jumelle. À l'aide de l'IRMf, nous avons prédit une augmentation significative de l'activation du noyau caudé et du CPFVL dans le contraste « changement de règle continu » versus « condition contrôle » et « condition changement de règle sporadique » versus « condition contrôle », et non dans le contraste « condition sans changement de règle » versus « condition contrôle ». De plus, nous avons prédit une augmentation significative de l'activation du noyau caudé dans le contraste impliquant les essais de « court maintien de règle » versus « condition contrôle ». Finalement, nous avons prédit une augmentation de l'activation du CPFVL et du noyau caudé quand les changements de règle se suivaient, augmentant la complexité de la tâche. Par opposition, l'activité de

ces deux régions devait diminuer au fur et à mesure que le nombre d'essais sans changement de règle augmentait, possiblement en lien avec un effet d'habituation.

Notre troisième problématique abordait la relation entre certaines régions associées au RPD et les régions fronto-striatales. On reconnaît le RPD par son augmentation d'activité pendant le repos et par sa déactivation lors de l'exécution d'une tâche complexe. Certains chercheurs ont pu montrer une corrélation entre le niveau de déactivation et le niveau de complexité d'une tâche (Gould RL *et al.*, 2006; Hampson M *et al.*, 2006; McKiernan KA *et al.*, 2006). Cependant, avec les tâches préalablement utilisées, il était difficile d'identifier si la déactivation du RPD est proportionnelle à l'activation des régions sollicitées par la tâche et si cette augmentation de déactivation était le résultat d'une saturation de la mémoire de travail ou non. Nous avons donc étudié cette problématique à l'aide d'une tâche de changement, soit avec la tâche que nous avons préalablement utilisé dans la deuxième étude. Dans notre tâche de changement de règle, uniquement la règle en cours devait être maintenue en mémoire de travail. Nous avons comparé trois des quatre conditions décrites plus haut : la condition contrôle, la condition sans changement de règle et la condition avec changement de règle continu. Dans la condition avec « changement de règle continu », l'aspect de nouveauté est maintenu afin d'appliquer une nouvelle règle à chaque essai. Dans la condition « sans changement de règle », la même règle étant répétée pendant une longue

période, il y a un niveau de familiarité qui s'installe lors de l'exécution prolongée. Toutefois, l'individu devait rester alerte afin de trouver le bon stimulus pour répondre à la règle demandée. D'ailleurs, il a déjà été suggéré que la nouveauté pourrait jouer un rôle dans la modulation du RPD (Raichle *et al.*, 2001), mais à notre connaissance, cet aspect n'a jamais été étudié en profondeur. Ici, nous avons proposé que l'aspect de familiarité a un effet sur la déactivation du RPD et que l'activité des régions associées au RPD varie en fonction de l'activité avec les régions fronto-striatales.



## **Chapitre II. Principes de base l'imagerie par résonance magnétique**

**Principes physiques, desseins expérimentaux, analyses de  
données**



## 1.1 Introduction à l'IRM

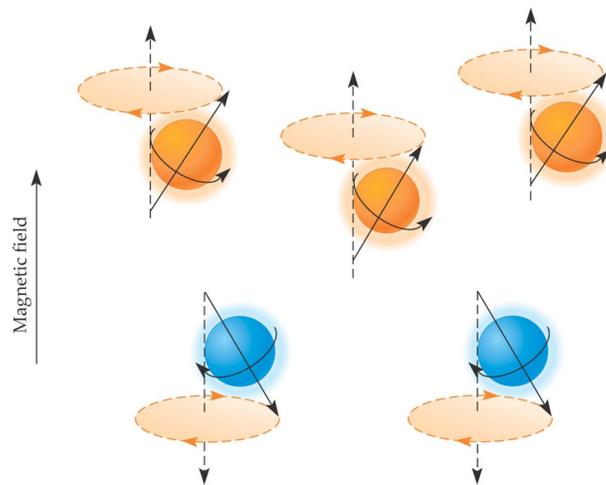
L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un outil diagnostique très utile lors de l'identification de certaines pathologies internes au corps humain. Elle nous permet de voir l'organisation macroscopique des organes et aussi de discerner si un tissu particulier est pathologique ou non. Bien que les images résultantes puissent particulièrement être impressionnantes, la physique de l'appareil n'en demeure pas moins compliquée pour autant. L'IRM repose sur plusieurs principes qui seront abordés dans les prochaines pages afin d'éclaircir le fonctionnement de la technique utilisée pour nos travaux.

Pour pouvoir obtenir une image IRM, il y a trois composantes qui sont essentielles : un champ magnétique statique, des antennes de radiofréquence, ainsi que des antennes de gradient. Il faut comprendre qu'avant de pouvoir récupérer un signal dans le but d'en extraire une image, le corps à l'étude doit se retrouver dans un environnement contrôlé et stable. La présence d'un champ magnétique statique puissant nous procure cet environnement désiré. Pour produire un signal utilisable en IRM, on doit émettre une pulsation en radiofréquence afin de perturber le champ magnétique statique, qualifié d'homogène. Par la suite, une antenne de radiofréquence captera la perturbation dans le champ magnétique statique, et cette dernière nous conduira à la reconstitution d'une image IRM. Dans ce chapitre, nous discuterons du rôle du champ magnétique statique, du phénomène de résonance, du phénomène de relaxation, des différents contrastes d'intérêt, des desseins expérimentaux, et du traitement des données.

## 1.2 Le champ magnétique statique

Un des principes directeurs de l'IRM stipule qu'un champ magnétique stable doit être présent afin d'aligner le corps à l'étude. Dans notre cas présent, nous étudions le comportement des noyaux d'hydrogène. Le noyau d'un atome d'hydrogène est constitué d'une particule chargée positivement, le proton. Dans un environnement normal, un proton tourne sur lui-même induisant un courant électrique sur sa surface, perpendiculaire à l'axe de rotation. Cette rotation induira parallèlement à lui-même son moment cinétique ou *spin*. Lorsque ce même proton se retrouve dans un champ magnétique, cette force, due à sa rotation sur lui-même, induira aussi un champ magnétique perpendiculaire à son axe de rotation nommé *moment magnétique*. Lorsque les protons se retrouvent dans un champ magnétique, ils s'aligneront de façon parallèle (basse énergie) ou anti-parallèle (haute énergie) par rapport au champ magnétique (Figure 10). Bien que la répartition soit à peu près égale, une plus grande quantité de protons alignés dans le sens parallèle provoqueront le vecteur d'aimantation macroscopique. En plus de tourner sur eux-mêmes, ils gravitent autour du champ magnétique selon un angle de rotation que l'on appelle angle de précession. Dû à l'excès de protons alignés dans le sens parallèle au champ magnétique, on peut observer une magnétisation nette selon une composante longitudinale  $z$  (parallèle avec le champ magnétique statique). Par contre, la composante transversale  $xy$ , à moins d'une pulsation de radiofréquence (RF) menant à la rotation en phase des *spins*, reste nulle. Les

composantes longitudinales et transversales sont d'une importance capitale, car lors de l'application d'une pulsation RF, le retour du système à l'équilibre émettra un signal électromagnétique qui est crucial pour l'IRM. En résumé, le champ magnétique statique est très important afin que les *spins* se retrouvent dans un environnement stable et de façon organisée selon un axe bien précis.



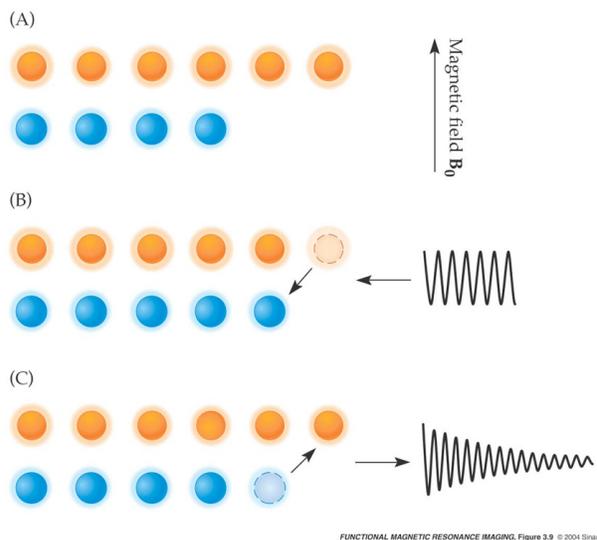
FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING, Figure 3.5 © 2004 Sinauer Associates, Inc.

**Figure 10. Alignement des spins de façon parallèle et anti-parallèle par rapport au champ magnétique statique. Cependant, on retrouve toujours un excès de spins alignés parallèlement au champ magnétique ce qui est responsable de la magnétisation nette (tiré de Huettel SA et al., 2004).**

### 1.3 Phénomène de résonance

Lorsque les protons se retrouvent dans un champ magnétique statique, bien qu'une force les aligne selon la composante longitudinale, aucun signal n'est émis de la part des *spins*. Afin de pouvoir observer un signal, les protons doivent être soumis à une pulsation RF afin de les sortir de leur état d'équilibre. Cette impulsion doit être à une fréquence précise, déterminée entre autres par le champ magnétique statique, pour un atome donné afin de les mettre en état de

déséquilibre. Cette fréquence particulière est connue sous le nom de *fréquence de résonance*. Cette impulsion RF aura pour effet de modifier le niveau d'énergie des spins les propulsant dans le sens anti-parallèle (ou parallèle), soit dans un état d'excitation (Figure 11). La force de l'impulsion provoque un *flip* des spins provoquant un changement au niveau des magnétisations longitudinale et transversale. Par exemple, lors d'un *flip* de  $90^0$ , la composante longitudinale diminue et la composante transversale augmente suite à l'impulsion.



FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING, Figure 3.9 © 2004 Sinauer Associates, Inc.

**Figure 11. Phénomène de résonance. A. Dans un champ magnétique statique, on retrouve un excès de spins en situation de basse énergie. B. Lorsqu'il y a une impulsion RF, les spins en basse énergie sont propulsés en état de haute énergie provoquant un signal. C. Suite à l'impulsion RF, les spins nouvellement en état de haute énergie retournent en état de basse énergie (tiré de Huettel SA et al., 2004).**

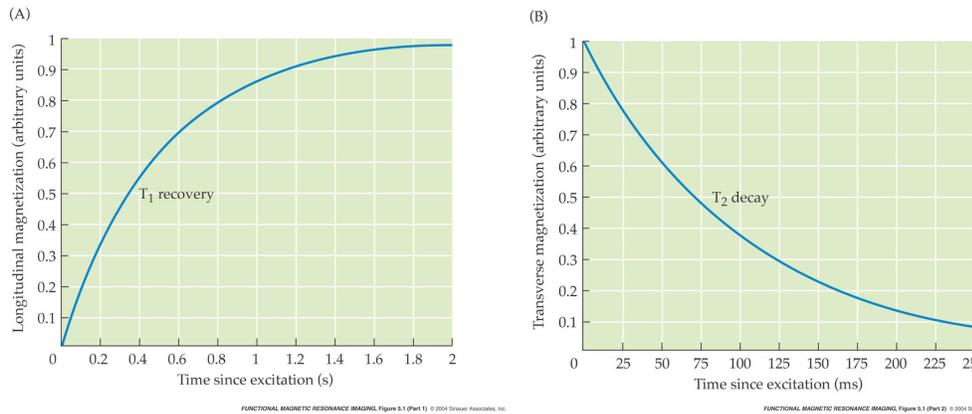
On peut considérer la composante longitudinale comme étant la différence entre les *spins* parallèles au champ magnétique statique et les spins anti-parallèles. La composante transversale peut se définir comme étant l'alignement (phase) des spins par rapport à eux-mêmes suivant une stimulation électromagnétique.

Le retour à l'état d'équilibre constitue la dernière étape quant à la captation du signal.

#### **1.4 Phénomène de relaxation**

Une fois la stimulation électromagnétique RF émise, les *spins* se retrouvent en état de déséquilibre suite à l'absorption d'énergie. Comme il est mentionné plus haut, à ce moment, tous les *spins* sont mis en phase par rapport à eux-mêmes. Suivant l'excitation, les *spins* vont tenter de retourner rapidement à leur niveau d'énergie initial. On peut alors observer une diminution rapide de la composante transversale et une augmentation plus progressive de la composante longitudinale. Les deux types de relaxation sont importants à dissocier, car ils se font de façons très différentes et fourniront deux signaux distincts

La relaxation longitudinale est associée au retour en basse énergie des *spins* préalablement excités (Figure 12). Lors de ce retour, on peut observer une libération d'énergie; la rapidité de cette émission d'énergie dépend du milieu dans lequel les protons se trouvent suite à l'absorption. La relaxation longitudinale suit une courbe exponentielle croissante suivant une constante de temps T1 qui dépend du tissu (Figure 12).



**Figure 12. Courbes de relaxation longitudinale et transversale. (A) La magnétisation longitudinale est minimale à la suite de l'impulsion et décroît de façon exponentielle pour un retour à son état de base. (B) De son côté, la magnétisation transversale atteint son maximum à la suite de la stimulation et décroît aussi de façon exponentielle pour retrouver son niveau minimal de base (tiré de Huettel SA et al., 2004).**

La relaxation transversale se produit lors du déphasage des *spins* en raison de l'interaction *spin-spin*. Avant l'impulsion, la composante transversale est nulle. Suite à cette impulsion, les *spins* sont mis en phase procurant une composante transversale maximale. Après l'impulsion, les *spins* se déphasent rapidement en raison de l'interaction entre les *spins* et de l'inhomogénéité du champ d'origine. Par conséquent, les *spins* retrouveront leur vitesse angulaire initiale légèrement différente des *spins* voisins. C'est lors de ce déphasage qu'on observera l'effet de la relaxation transversale. La relaxation transversale décroît aussi selon une courbe exponentielle de constante  $T_2$  (Figure 12). Similaires à la relaxation longitudinale, le tissu influence la décroissance de l'aimantation transversale. La constante  $T_2$  tient compte uniquement du déphasage des *spins* suite à l'interaction entre ces derniers. L'inhomogénéité des petits champs locaux de chaque *spin* cause donc la diminution de la composante transversale, résultant la constante  $T_2$ . Cependant, le champ magnétique statique dans lequel se trouvent les *spins* n'est pas entièrement

homogène. L'hétérogénéité de ce champ interagit aussi avec les *spins* et influence négativement la composante transversale. La relaxation transversale tenant compte du déphasage des *spins* et de l'inhomogénéité du champ magnétique statique est à la source du contraste T2\*. Pour les tissus biologiques, la relaxation transversale se fait plus rapidement que la relaxation longitudinale. En effet, la relaxation transversale est de l'ordre de 50ms à 100ms par opposition à la relaxation longitudinale qui est de 500ms à 1000ms. Pour cette raison, on peut dire que le contraste (ou relaxation) T1 est plus grand que T2.

## **1.5 Contraste T1, T2 et T2\***

Dans les prochaines lignes, nous aborderons plus en détail la description des séquences T1, T2, ainsi que T2\*. Tout d'abord, il faut définir quelques concepts tels que le temps d'écho et le temps de répétition.

### **1.5.1 Temps d'écho et temps de répétition**

Le *temps de répétition*, ou TR, correspond à l'intervalle de temps entre deux impulsions lors d'une même séquence IRM. Le TR et TE jouent un rôle primordial dans le type d'acquisition désirée pour une séquence donnée.

Le *temps d'écho*, ou TE, correspond à l'intervalle de temps entre l'impulsion d'une séquence IRM et la moitié du temps de lecture.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, la relaxation s'effectue plus rapidement en T2 qu'en T1. La magnétisation longitudinale est la principale source du signal en T1. Afin de pouvoir avoir une bonne acquisition en T1, il faut respecter certains paramètres d'acquisition qui favorisent davantage le signal en fonction du type de tissu à l'étude. Pour un bon signal, il faut garder le TR près de 500ms et le TE autour de 15ms. Le fait de garder le TE court favorise à réduire le contraste en T2. Bien que le T2 décroisse rapidement, la différence de magnétisation transversale des tissus est plus facilement observable lors de la fin de la relaxation transversale. Toutefois, la différence entre les tissus concernant la magnétisation longitudinale est plus évidente dans les débuts de cette récupération. C'est pour cette raison qu'un TE court favorise davantage le contraste en T1. Dans ce type de séquence, le tissu ayant le plus petit T1 engendre le plus de signaux. Dans le cas du cerveau, la matière blanche possède le T1 le plus petit, suivie de la matière grise, et finalement du liquide céphalo-rachidien. Le contraste T1 est utilisé davantage pour avoir des images anatomiques, comme dans le cadre de nos études.

Contrairement au contraste T1, le contraste en T2 repose sur la relaxation de la composante transversale. Au début de cette relaxation, la différence entre le temps de relaxation de différents tissus est très petite. Au fur et à mesure que la relaxation se poursuit, cette différence s'accroît nous permettant de distinguer le signal d'un type de tissu par rapport à un autre. Par conséquent, il faut utiliser un long TE ainsi qu'un long TR pour obtenir un bon contraste en T2. De cette façon, on minimise l'effet du contraste en T1 grâce au long TR, et on optimise

le contraste T2 avec un long TE. Les tissus avec un plus long T2 émettront un faible signal, tandis que les tissus avec un T2 plus court, donneront un plus grand signal. Au niveau du cerveau, le liquide céphalo-rachidien donne un plus grand signal en T2, suivi dans l'ordre de la matière grise et de la matière blanche. Le contraste en T2 est un outil intéressant lorsque qu'on veut observer des phénomènes pathologiques tels que certaines lésions cérébrales.

### **1.6 La relation entre le contraste T2\* et l'IRMf**

L'IRMf repose sur la prémisse que le signal observé correspond à la réponse neuronale locale dans une région donnée. On peut se poser la question à savoir si c'est réellement le cas, et si c'est effectivement le cas, comment doit-on interpréter ce signal ? Afin de pouvoir comprendre la nature du signal qu'on observe, on doit revoir les notions de l'activité neuronale. Un neurone est composé de trois parties clés : les dendrites, le corps cellulaire et l'axone. Un message électrique (ou chimique via des neurotransmetteurs) est capté au niveau des dendrites. Par la suite, le message est transmis au corps cellulaire où il est intégré afin de produire la réponse appropriée. Cette réponse est transmise via l'axone sous forme d'un courant électrique; l'axone d'un neurone fait synapse avec un second neurone afin de lui transmettre le message. Le neurone post-synaptique va continuer à faire passer le message de la même façon que le neurone pré-synaptique le lui a préalablement transmis. Lorsque le neurone post-synaptique reçoit le message, il se dépolarise, c'est-à-dire que son état électrique avec le milieu extra-cellulaire est maintenant déséquilibré créant

un surplus de charge positive à l'intérieur du neurone. Ce processus de dépolarisation ne requiert pas d'énergie. Cependant, pour revenir à l'état d'équilibre initial, de petites pompes, sensibles aux ions de sodium et de potassium, doivent éliminer les excès de potassium/sodium de part et d'autre de la membrane neuronale. Ces pompes à ions requièrent de l'énergie qu'elles consommeront sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). Afin de pouvoir utiliser cette forme d'énergie, deux éléments y sont essentiels : le glucose et l'oxygène. Ces deux éléments sont primordiaux afin d'accomplir la glycolyse, soit le processus dans lequel le glucose est consommé afin d'y obtenir l'énergie (i.e ATP) nécessaire. Le glucose et l'oxygène sont donc transportés via le système sanguin aux régions actives. Il y a donc une réponse hémodynamique associée à chacune des activités cérébrales.

Le mouvement de l'oxygène à travers le système sanguin cérébral est d'une importance capitale, car c'est l'apport de celui-ci dans le sang qui peut être observé par l'IRMf. Afin de pouvoir voyager à travers le système sanguin, l'oxygène va se lier à une molécule d'hémoglobine. On va retrouver l'hémoglobine sous deux formes : l'oxyhémoglobine et la déoxyhémoglobine. L'oxyhémoglobine est diamagnétique, c'est-à-dire qu'elle est électriquement neutre et qu'elle ne possède aucun moment magnétique. Par opposition, la déoxyhémoglobine est paramagnétique; elle est chargée négativement et possède un moment magnétique. De plus, elle possède une plus grande susceptibilité magnétique que l'oxyhémoglobine, provoquant un effet de perte de signal non négligeable lorsque celui-ci se retrouve dans un champ

magnétique. Suite à une impulsion électromagnétique, cette susceptibilité magnétique a pour effet de déphaser considérablement les *spins*. Cependant, dans une image IRMf, l'augmentation du signal observé n'est que reliée à la désoxyhémoglobine, qui est paramagnétique. Lorsqu'une région cérébrale s'active, il y a consommation d'oxygène via l'hémoglobine. Cette consommation produit alors une augmentation de la désoxyhémoglobine. Afin de pallier à la consommation d'oxygène, il y a une augmentation du flux sanguin dans le but d'amener plus d'oxyhémoglobine. La concentration d'oxyhémoglobine devient rapidement plus élevée que la présence de désoxyhémoglobine causant un surplus d'oxyhémoglobine qui va non seulement réduire localement la susceptibilité magnétique créée par la désoxyhémoglobine, mais augmenter le signal. C'est ce dont on appelle le signal *BOLD* (*blood-oxygenation-level dependent*). Malgré le fait que le signal observé en IRMf soit modulé par de l'activité neuronale, il est plus juste de dire que le signal observé est le reflet des changements physiologiques associés à l'activité neuronale.

Afin de pouvoir associer le signal BOLD à l'activité neuronale, on doit faire une certaine supposition de linéarité entre les deux effets. Cette linéarité repose sur deux principes: le *scaling* et la superposition. Le principe de *scaling* prédit que plus l'activité neuronale est élevée, plus l'amplitude de la courbe BOLD devrait être élevée. Par conséquent, il y aurait une corrélation directe entre l'intensité du stimulus présenté et la réponse BOLD observée à l'IRMf. Le principe de superposition suggère que l'activation résultant d'un groupe de

stimuli soit équivalente à l'addition des réponses indépendantes de chacun des stimuli. En d'autres termes, si on présente un stimulus à un temps « A » et un autre à un temps « B », la superposition prédit que nous pourrions observer un signal BOLD maximal au temps « A » et « B ».

Considérons maintenant que le principe de linéarité est respecté de façon générale. On peut donc regarder des données IRMf avec un modèle statistique bien précis : le modèle général linéaire. Le modèle général linéaire permet de quantifier l'effet d'une condition expérimentale sur le changement du signal BOLD selon la relation suivante :

$$Y = x\beta + \varepsilon$$

où Y correspond à l'activité observée par le scanner; x correspond à notre matrice de donnée initiale;  $\beta$  correspond au coefficient qui prédit la réponse BOLD; et  $\varepsilon$  représente l'erreur résiduelle. En ne tenant pas compte de l'erreur résiduelle, lorsque nos données sortent du scanner, nous connaissons le « x » et le « Y »; il faut donc évaluer les  $\beta$  afin de connaître l'ampleur de l'effet pour chacun des voxels. Dans une analyse IRMf, cette relation est identifiée pour chacun des voxels à travers le temps. Nous discuterons davantage du principe de linéarité lorsque nous aborderons la section portant sur le traitement des données.

## 1.7 Desseins expérimentaux

Dépendamment de la question de l'expérimentateur, le bon type de dessein expérimental doit être choisi afin de bien répondre à la question d'intérêt. De façon générale, il y a trois types de desseins expérimentaux en IRMf : protocole en bloc, événementiel, ou mixte.

Le protocole en bloc est le plus simple à configurer. Dans ce type de protocole, une tâche est administrée de façon continue pendant un certain temps, pour ensuite alterner avec une autre tâche (ou condition). Ce qui caractérise l'approche en bloc, c'est le fait que l'on va considérer la tâche effectuée comme un seul événement d'intérêt. La durée des conditions peut être variable tout dépendamment de la tâche à effectuer. En guise d'exemple, considérons une tâche d'apprentissage de mots. Dans un premier temps, on peut donner un bloc de 30 secondes pendant lequel des mots seraient présentés à la suite de l'autre. Par la suite, on peut administrer un test de rappel d'une durée de 30 secondes afin d'évaluer l'apprentissage initial. En comparant l'effet BOLD pendant l'apprentissage par rapport à la période du rappel, on peut identifier les régions propres aux conditions respectives. Les protocoles en bloc servent davantage à **détecter** l'activité fixe du cerveau associée à une condition particulière.

Le protocole événementiel mise davantage sur l'aspect plus spontané et changeant de l'activité cérébrale. Or, au lieu d'observer le changement d'activité pendant une condition expérimentale, le protocole événementiel aide

à isoler l'activité spontanée liée à un type d'essai spécifique au sein d'un bloc où les conditions peuvent alterner rapidement. Chacun des événements doit être séparé par au moins 2 secondes afin que les signaux BOLD de deux événements puissent être isolés les uns des autres. Dans ce type de protocole, différents essais de plusieurs conditions peuvent être présentés de façon aléatoire et alternée. Bien que cette recommandation s'applique à tout type de dessein, il est particulièrement important de garder un fichier avec la durée de chacun des événements afin de pouvoir les extraire dans les données de l'acquisition IRMf. À partir de l'exemple cité plus haut, un exemple de protocole événementiel serait de considérer la présentation de chaque mot comme un événement isolé afin d'identifier les structures cérébrales particulièrement importantes lors de l'encodage. Par conséquent, on pourrait présenter chaque mot pendant 3000ms, et considérer cette période comme l'événement d'intérêt. Il faut aussi s'assurer de compiler le plus d'essais possible afin d'augmenter le pouvoir statistique pour un même type d'événement. Cette stratégie réduit, entre autres, la variance dans les données.

Finalement, le dessein mixte repose sur une combinaison des deux autres types de protocoles décrits précédemment. Dans un protocole mixte, les stimuli d'une même condition sont présentés en bloc. Par contre, à l'intérieur de ce bloc, on peut définir des événements discrets pour lesquels l'expérimentateur voudrait y extraire le signal BOLD pour créer plusieurs conditions différentes. Prenons comme exemple une condition où un participant doit faire un jugement sémantique entre deux stimuli et une autre condition où il doit exécuter un

jugement phonologique. Le dessein mixte nous permet de présenter plusieurs essais d'une même condition groupés en bloc, et d'alterner avec un autre groupement d'essais de la seconde condition. Ce dessein expérimental nous permet entre autres d'isoler les erreurs des essais d'une condition des essais exécutés avec brio. Par conséquent, ce type de dessein nous permet de faire autant une analyse en bloc qu'événementiel. Il est important de mentionner que la conception d'une tâche cognitive en IRMf dépend autant de la question qu'on tente de répondre que du type d'analyse que l'on veut réaliser sur les données. Dans nos expériences subséquentes, nous avons utilisé deux protocoles IRMf mixtes nous permettant de faire les deux types d'analyse. Cela nous a donc permis de pouvoir observer les changements induits par les conditions, mais aussi par les événements.

### **1.8 Traitement et analyse des données**

Avant de pouvoir interpréter nos résultats, plusieurs étapes doivent être accomplies suivant l'acquisition. Les données pour un sujet ne sont pas à l'abri de certains désalignements pendant l'acquisition, principalement dû au mouvement du participant. Il faut savoir que, contrairement à une acquisition anatomique où l'on acquiert un seul volume à haute résolution, une acquisition fonctionnelle est composée de plusieurs volumes acquis à la suite des autres. Chaque volume est composé de tranches d'une épaisseur qui dépend de la taille du voxel que l'on a choisi préalablement. En terme temporel, l'acquisition d'un volume correspond généralement à un TR. Donc, il va sans dire que

l'acquisition de plusieurs volumes est réalisée à des temps différents, et ces derniers seront désalignés si des mouvements mêmes petits ont lieu pendant l'acquisition. C'est pourquoi certains traitements doivent être exécutés sur les données afin de pouvoir mettre toutes les données ensemble avant la visualisation finale. En premier lieu, nos données doivent être soumises à l'étape du prétraitement. Le prétraitement correspond généralement à deux étapes : la correction pour le mouvement et le lissage spatial. Lors d'une série d'acquisition, on demande aux participants d'éviter de bouger la tête afin que les images restent alignées les unes par rapport aux autres. Malheureusement, malgré les efforts soutenus des participants, les acquisitions sont souvent désalignées à l'intérieur d'une même série et à travers les différentes séries. La correction du mouvement permet de faire des translations selon les axes  $x$ ,  $y$ , et  $z$  afin de réaligner les images par rapport à une image de référence qui est à la discrétion de l'expérimentateur. Par la suite, le lissage spatial est effectué sur les données. Cette étape a pour but de moyenniser l'activité enregistrée sur les images fonctionnelles sur un voxel avec les voxels avoisinants. On définit généralement la zone qui sert à moyenniser en millimètre, et elle correspond généralement de 1.5 à 3 fois la taille de notre voxel d'origine. Cette correction consiste, entre autres, à éliminer le plus possible les voxels correspondant à de faux-positifs. De la même façon, le lissage spatial sert aussi à uniformiser les données en corrélant l'activité d'un voxel avec ceux autour de lui. Pour un voxel donné, ce filtre spatial peut autant augmenter que diminuer le ratio signal/bruit, cela dépend de l'étendue des zones d'activité.

Une fois les prétraitements terminés, l'étape de la modélisation s'impose afin d'évaluer notre modèle. Comme il a été mentionné plus haut, la modélisation s'effectue en fonction d'un modèle général linéaire suivant l'équation suivante :

$$Y = x\beta + \varepsilon$$

Dans cette équation,  $Y$  représente les données acquises;  $x$  correspond à la matrice du design;  $\beta$  (Bêta) est associé à la contribution de chaque matrice de design aux données acquises; et  $\varepsilon$  représente l'erreur résiduelle. La matrice de design regroupe les points temporels où l'expérimentateur prédit un changement de l'activité neuronale dû à une manipulation expérimentale. Uniquement les bêtas et l'erreur résiduelle sont des inconnus. L'erreur résiduelle est évaluée en fonction de la comparaison entre le signal observé et le modèle statistique généré automatiquement par le modèle général linéaire lors de son calcul. De plus, elle est évaluée de sorte à ce qu'elle soit la plus petite possible pour chacun des voxels. En d'autres termes, le paramètre  $\beta$  est estimé ou déterminé en minimisant le terme d'erreur  $\varepsilon$ . Pour cette raison, les matrices de design doivent être construites avec précision en fonction de la présentation des stimuli durant la tâche afin de bien isoler les conditions sur le plan temporel.

Toujours à l'intérieur du modèle général linéaire, il y a soustraction entre les différentes conditions qui nous aideront à répondre à nos hypothèses. Les contrastes d'intérêts sont effectivement définis préalablement par

l'expérimentateur. L'idée qui sous-tend cette technique est de soustraire l'activité cérébrale reliée à une tâche cognitive par rapport à une autre tâche cognitive afin d'observer les régions corticales propres à notre condition d'intérêt.

Avant de pouvoir moyenner les différentes images ensemble, il est essentiel de mettre ses volumes dans un environnement standard. Bien que les structures macroscopiques restent les mêmes, les cerveaux de différents individus peuvent varier en terme de volume et de morphologie générale. C'est pourquoi l'étape de la normalisation est très importante. La normalisation permet de mettre chaque carte fonctionnelle et anatomique dans un espace standardisé, soit en les moyennant par rapport à un cerveau moyen. Cette transformation met toutes les images sous un même dénominateur, ce qui permettra plus tard de les moyenner ensemble. Les images acquises subissent donc des transformations mathématiques afin que chaque cerveau soit similaire aux autres. Par habitude, nous faisons référence à l'espace de référence comme étant l'espace Talairach. Par contre, ce cerveau est le dérivé du cerveau d'une seule dame âgée. Une équipe de l'Institut de Neurologie de Montréal s'est alors penchée sur la question et a développé plusieurs cerveaux de référence; tous dans un espace normalisé commun : l'espace MNI. Dans la majorité des études actuelles, les trois mêmes cerveaux référentiels sont principalement utilisés pour la normalisation : le MNI305, ICBM152 linéaire et le ICBM152 non linéaire. Une fois les différents volumes dans un même espace dit stéréotaxique, on peut penser moyenner les images ensemble. Il faut noter que l'étape de la

normalisation peut être effectuée plus tôt. Par opposition, on peut aussi effectuer la normalisation à la suite du moyennage intra-sujet, thème abordé dans le paragraphe suivant. Cependant, il faut se souvenir que cette étape a pour effet de transformer dramatiquement, voir même de déformer, les données d'origine. C'est pourquoi, intuitivement, il pourrait être suggéré d'attendre le plus longtemps possible avant de l'effectuer.

Par la suite, nous pouvons procéder au moyennage intra-sujet, c'est-à-dire que chaque session d'imagerie pour le même sujet a été moyennée ensemble afin d'avoir une seule carte finale moyenne pour chacun des contrastes de l'expérience. On peut donc observer l'effet moyen de chacune des conditions sur le signal BOLD, et ce pour chaque sujet. Par la suite, on procède au moyennage inter-sujet qui a pour but de mettre les cartes fonctionnelles des sujets ensemble pour en retirer l'effet moyen des conditions sur le signal BOLD, et ce, pour tous les sujets. Lors des moyennages intra/inter sujet, le choix s'impose à savoir si on effectue un moyennage à effets fixes ou aléatoires. Dans un modèle à effets fixes, on considère qu'uniquement notre groupe à l'étude est touché par les composantes de la variance. Par opposition, lors d'un modèle à effets aléatoires, les différentes composantes de la variance sont considérées de façon aléatoire affectant toute la population en général. Le modèle à effets aléatoires est beaucoup moins permissif. Cependant, il nous permet d'émettre des inférences par rapport à nos résultats à la population en général. Pour l'analyse intra-sujet, il est recommandé d'utiliser un effet fixe. Par opposition, pour l'analyse inter-sujet, il dépend de nous de voir ce qu'on

veut faire avec nos résultats. Généralement, l'idée directrice est de pouvoir étendre nos résultats à la grande population, donc un modèle à effets aléatoires est de mise.

Bien que nous ayons omis cette précision lors de la discussion de la modélisation, les bêtas, représentant le poids du signal BOLD, sont évalués selon la statistique  $t$ . La statistique  $t$  teste à savoir s'il y a une différence significative entre deux groupes. Dans le cadre de notre problématique, lorsque nous effectuons une analyse par contraste, la statistique  $t$  nous donne l'évaluation du changement du signal BOLD pour chacun des voxels par rapport à ces mêmes voxels d'une autre condition. Le seuil utilisé reste à la discrétion du chercheur, bien qu'idéalement il devrait être fixé à  $p < 0.05$  corrigé pour les corrections multiples. Par conséquent, on peut observer les changements significatifs des régions cérébrales dus au changement de condition. Une description plus complète de notre méthode d'évaluation de la statistique  $t$  est fournie dans la section « data analysis » de chaque article subséquent.

## **Chapitre III. Article I**

### **Article I.**

Provost, JS., Petrides, M., Monchi, O. (2010). Dissociating the role of the caudate nucleus and dorsolateral prefrontal cortex in the monitoring of events within human working memory. *European Journal of Neuroscience* 32(5): 873-80.



Ce chapitre comporte le premier article scientifique de la thèse qui relate de nos travaux portant sur le lien fonctionnel entre le noyau caudé et le CPFDL. Publié dans la revue *European Journal of Neuroscience* en 2010, cet article relate de la différence fonctionnelle entre le monitoring d'origine externe et interne. Il a déjà été montré que le CPFDL était impliqué dans le monitoring indépendamment qu'il soit interne ou externe. Cependant, il restait encore à différencier les deux types de monitoring sur le point de vue fonctionnel. À la lumière des travaux de Monchi et al. (2001; 2006) sur le rôle du noyau caudé et de son implication la boucle fronto-striatale impliquant le CPFVL, il était primordial d'étudier le noyau caudé, mais dans une autre boucle fronto-striatale impliquant le CPFVL. En effet, nous avons posé l'hypothèse que le noyau caudé contribuait davantage au monitoring d'origine interne qu'externe. À l'aide de l'IRMf, nous avons pu justement isoler le noyau caudé lors d'un contraste d'intérêt impliquant la condition de monitoring d'origine interne et celle d'origine externe. Ce résultat suggère que le noyau caudé est particulièrement impliqué lors de la planification d'une nouvelle action lorsque celle-ci doit être générée de la part de l'individu, comparativement à lorsqu'elle est suggérée par une source externe. Le noyau caudé contribue à la gestion d'une initiative dans le but d'effectuer un choix subséquent.



## **Dissociating the role of the caudate nucleus and dorsolateral prefrontal cortex in the monitoring of events within working memory.**

*Jean-Sebastien Provost<sup>1,2</sup>, Michael Petrides<sup>3</sup>, Oury Monchi<sup>1,2</sup>.*

1. Functional Neuroimaging Unit, Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, 4565 Queen Mary Road, Montréal, Québec H3W 1W5, Canada,

2. Department of Radiology, University of Montreal, Montréal, Québec, Canada,

3. Montreal Neurological Institute, McGill University, Montréal, Québec, Canada.

**Running title: Functional role of the caudate nucleus**

Total number of pages: **23**, Figures : **5**, Tables : **3**

Total number of words: Manuscript: 5046; Abstract: **250**; Introduction: **553**

**Keywords: striatum, prefrontal cortex, functional MRI, executive processes**

**Abstract**

There is evidence that the dorsolateral prefrontal cortex is involved in the monitoring of information held in memory whether it is self-ordered or externally triggered. However, the functional contribution of the caudate nucleus in the monitoring of events has not yet been studied. We have previously proposed that the striatum is involved when a novel self-initiated action needs to be generated. The present study aimed to test the hypothesis that the caudate nucleus is significantly more required when the monitoring is self-ordered as opposed to externally triggered. Self-ordered monitoring refers to keeping track of which items have been selected so far in order to perform the current selection. Externally triggered monitoring refers to keeping track of which items have been selected by an outside source. Thirteen healthy young adults were scanned using functional magnetic resonance imaging while performing a monitoring task with three conditions: self-ordered, externally triggered and recognition. As predicted, a significant increase of activity was found in the dorsolateral prefrontal cortex bilaterally when the self-ordered and externally triggered conditions were compared with the recognition condition. Most importantly, significantly increased activity was found in the right caudate nucleus when comparing the self-ordered with the recognition condition or with the externally triggered condition, but not when comparing the externally triggered with the recognition condition. We suggest that the caudate nucleus is involved in the planning of a self-initiated novel action, especially when no clear indication is given for the response choice, and that this may be the case across different domains of cognition.

## Introduction

It is now well established that the prefrontal cortex plays an important role in executive processes (Luria ARc, 1980; Milner B, 1982). There is strong evidence that different executive processes involve specific prefrontal areas (Petrides M, 2005). Other brain regions, such as the basal ganglia, seem to be involved in these processes (Monchi O *et al.*, 2001; Owen AM *et al.*, 1996), but their specific contribution remains unclear. The striatum has been associated with tasks involving planning and set-shifting. For instance, using a computerized version of the Montreal Card Sorting Task, a significant increase of activity was observed in the caudate nucleus when participants were required to shift from one classification rule to another, only when the set-shift had to be planned by the subject as opposed to be implicitly given by the task (Monchi O *et al.*, 2006). Similarly, François-Brosseau *et al.* (2009) showed the involvement of the caudate nucleus in the planning of a self-initiated finger movement condition in which participants were required to generate a random finger sequence as opposed to pressing the same button for given trials. The caudate nucleus has also been shown to be involved in manipulating items within working memory as opposed to maintenance/retrieval of the same material (Lewis SJG *et al.*, 2004). Other functional neuroimaging studies using positron emission tomography (PET) have shown the involvement of the caudate nucleus when planning a complex sequence of action (Baker SC, 1996; Owen AM *et al.*, 1996). According to all these previous studies, we have recently proposed that the caudate nucleus is involved in planning the selection of a novel self-generated action (Monchi O *et al.*, 2006). The dorsolateral

prefrontal cortex (DLPFC) has been shown to be particularly important in organizing different elements within working memory, to prepare an appropriate response. In monkeys, lesions confined to the mid-DLPFC, which covers area 46 and 9/46, severely impair the monitoring of stimuli or events within working memory, but not the maintenance of information per se (Petrides M, 1991; Petrides M, 1995, 2000). Petrides has proposed that the mid-DLPFC is involved in the monitoring of information within working memory. Monitoring refers to the mnemonic process that keeps track of selections or event-occurrence in the subject's mind, simultaneously considering them in relation to others that still remain to be selected or to occur (Petrides M, 1995). Two types of monitoring tasks have been developed: self-ordered and externally triggered (Petrides M, 1995). In the self-ordered monitoring task, the selection process leading to the tracking of events requires self-generated choices, as opposed to the externally triggered monitoring in which events are caused by an external source and the subject is tracking their occurrence or non-occurrence. The mid-DLPFC has been shown to be significantly involved in both types of monitoring processes (Petrides M, 1995; Petrides M, 2005). However, whether and how the striatum might be involved in these two types of monitoring remains to be investigated. In the present study, functional magnetic resonance imaging (fMRI) was used to test the hypothesis that the caudate nucleus is significantly more involved in self-ordered monitoring as opposed to externally triggered monitoring as only the self-ordered condition requires a choice to be made by the participant; in the externally triggered condition the participant only needs to track and remember

the selections. To test this hypothesis, we used the monitoring task used by Petrides et al. (1993) with three conditions: self-ordered, externally triggered and recognition.

## **Materials and methods**

### *Participants*

Thirteen healthy participants (six males, seven females), between the age of 19 and 27 years (mean 24.6, SD 2.3) participated in the study. All were right-handed, as assessed with the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield RC, 1971), and had no history of psychiatric or neurological disorders. Informed written consent was obtained from all participants. The study was approved by the research ethics committee of the Regroupement Neuroimagerie Québec (CMER-RNQ), which follows the guidelines of the Tri-Council Policy Statement of Canada, the Civil Code of Quebec, the Declaration of Helsinki and the Code of Nuremberg.

### *Experimental task*

The present fMRI study was built using a mixed design paradigm in order to look at the specific change in the blood oxygen level-dependent (BOLD) signal during the monitoring process of each condition. Indeed, trials of the same nature were presented in blocks, but sufficient time occurred between the beginning of each individual trials for an event-related analysis to be

performed. On each trial, participants saw, on the screen, an array of six stimuli arranged in two rows of three items each (Fig. 13). The stimuli were six faces selected from a bank created by Frey & Petrides (2003). The same six faces were used as stimuli throughout the fMRI acquisition, as well as in the training session. The face stimuli were black and white photographs of Caucasian men, within the same age range, who had neutral facial expression. Physical characteristics, such as ears and hair, were covered in these face stimuli and none of them had glasses, facial hair or any external characteristics such as nose piercings that could lead to specific verbalization of the face stimuli.

The experiment, which had three conditions, was programmed with Media Control Functions, a stimulus presentation software (DigiVox, Canada, 2003). Each condition consisted of six presentations, which required one selection each from the participant. Selections were made using a two-button MR-compatible response box that had been placed in the participant's right hand. The left button, associated with the index finger, moved a cursor on the screen below each stimulus from left to right, top to bottom, and the right button, associated with the middle finger, validated the participant's choice. Each condition was specified to the participant by means of a cue word presented at the beginning of the first trial (Fig. 13).



**Figure 13. Appearances of the three conditions of the task. For all three conditions, the same six faces were displayed randomly changing location on each trial. A cue word is presented at the beginning of each condition indicating the task that needs to be accomplished by the participant. In the recognition condition, a cue presentation highlighted a particular face that is required to be selected for the next six trials. In the externally triggered condition, the participant was asked to select the last face that has not been selected by the computer during the first five trials. In the self-ordered condition, the participant needed to select a different face on each trial until all have been selected.**

For all the conditions, the following sequence of events occurred. Before the trials started, the name of the condition was presented for 3500 ms to indicate which condition was about to start ('RECOGNITION' for the recognition condition, 'TRACK' for the externally triggered one and 'CHOOSE' for the self-ordered one). The trials then began with the presentation of the six stimuli. Once a stimulus was selected, the screen would freeze for 750 ms before turning grey for 1250 ms. Upon the next trial, the same six faces were presented again with a different spatial distribution over the two rows (Fig. 13). The

cursor would first appear under the top-left stimulus, re-initiating its position after each trial for every condition. All participants were required to complete four blocks of the task during each of the four runs. One block of the task refers to each of the three conditions randomly being presented once (i.e. 18 trials in total). A selection was defined as the period that starts with the presentation of the stimuli and ends with the right button press confirming the selection of the participant, and reaction times were calculated on that basis. A total of 96 trials (4 x 4 x 6 trials) were performed per condition during the fMRI session. No time limitation restricted participants for their selections; however, they were told to keep a good pace to make sure that they completed the four blocks of conditions in each run. None of the participants failed to complete the four blocks of the task within the 8.5 min of scanning time that constitutes a run. Conditions were presented randomly throughout the scanning session.

#### *Recognition condition*

This condition started with a 4000 ms presentation of the six faces with one of the faces highlighted by a yellow square surrounding its edges. That specific face had to be remembered by the participant. Then, on the six subsequent trials, the subject had to find the initially cued face and select it. The position of the faces changed randomly on each trial. If the participant failed to select the proper face, an error was added to her/his performance.

*Externally triggered monitoring condition*

On each of the first five trials, a different face was cued by a yellow square outlining the edges of a stimulus, and this face had to be selected by the participant. The yellow square remained on the stimulus until the selection was made. The participant had to track his/her selections because, on the sixth trial, the subject was required to select the one face that had not been cued on the preceding five trials. If the participant failed to select either the cued face during the five trials or the correct face on the sixth trial, an error was recorded. Again, the position of the stimuli changed after each trial.

*Self-ordered monitoring condition*

The participant was required to select a different face on each of the six trials, so that all the six faces would be selected once on the six trials. If a face stimulus was selected more than once, an error occurred. Correct performance on this task required that the subject track his/her own selections so as not to re-select any one of the stimuli. As in the other conditions, the location of the faces changed after each selection so that their position on the screen could not be used as a cue.

It should be noted that we controlled for the number of button presses required to solve the task by carefully monitoring the location in which the stimuli would be displayed on different trials. In the recognition condition, the targeted stimulus visited the six different locations. In the externally triggered condition, the first five trials cued a different stimulus in a different location each time.

However, in the sixth trial, the targeted stimulus could have appeared in any location, rendering spatial locations useless to solve the trial. In the self-ordered condition, each stimulus appeared at least once to the same location during the whole condition, making it impossible to rely on a unique spatial location to select a different face. Therefore, participants were forced to visit different locations to successfully perform all trials of the condition.

### *Training*

Each subject was trained to perform the three conditions before the fMRI session. They were asked to complete at least three series of two blocks of conditions. As mentioned earlier, each block consisted of the three conditions randomly presented once. During the first two practice series, feedback was given after each selection telling the subject if a mistake was made. The feedback was provided by turning the selected face green or red, depending on the accuracy of the choice. During the training only, before moving on to the next condition, the subject had to complete the task successfully. Therefore, there was no selection limit. The third series consisted of the same task that the person had to perform in the scanner; no feedback was given after a selection, and a limit of six selections was established to solve each condition. The participants were informed that their answers were being recorded so they had to try their best to perform well. During the training, we instructed participants to try not to verbalize their selections. Also, during the self-ordered condition, participants were asked to avoid selecting faces in the same order to prevent a ‘sequence learning’ effect. A 95% of correct answers was required for each

condition in the third series to be able to move on to the scanning portion. If this level of performance was not obtained, the participant had to do another block of the task until the criterion was met. All of the subjects reached the criterion within the three series of training.

### *MRI acquisition*

Scanning was performed via a 3T Siemens Trio Magnetom MRI scanner at the Functional Neuroimaging Unit of the CRIUGM. The session started with a scout for positioning the subject. This was followed by a T1 acquisition for anatomical localization, followed by four runs of T2\*-weighted functional acquisitions. Each functional run lasted 8.5 min and consisted of 204 frames taken every 2.5 s. Each frame contained 36 slices placed along the anterior commissure/posterior commissure with a matrix of 64 x 64 pixels, an isotropic voxel size of 3.4 x 3.4 x 3.4 mm<sup>3</sup>. The flip angle (FA) was set to 90<sup>0</sup> and the echo time (TE) to 30 ms.

### *Data analysis*

Data analysis was as described by Monchi et al. (2001; 2006) using the fmristat analysis software developed by Worsley et al. (2002). The first two frames in each run were discarded. Images from each run were first realigned to the third frame for motion correction and were smoothed using a 6-mm full width half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel. Statistical analysis of the fMRI data was based on a linear model with correlated errors. The design matrix of the linear model was first convolved with a difference of two gamma

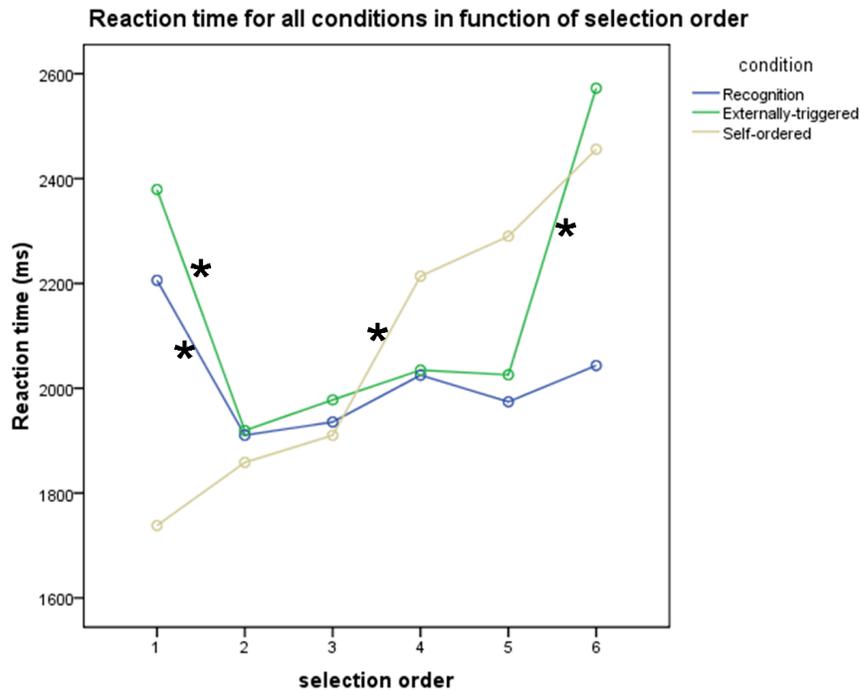
hemodynamic response functions timed to coincide with the acquisition of each slice. The correlation structure was modeled as an autoregressive process. At each voxel, the autocorrelation parameter was estimated from the least-squares residuals, after a bias correction for correlation induced by the linear model. The autocorrelation parameter was first regularized by spatial smoothing and was then used to ‘whiten’ the data and the design matrix. The linear model was re-estimated using least squares on the whitened data to produce estimates of effects and their standard errors. The resulting effects and standard effect files were then spatially normalized by non-linear transformation into the standard proportional stereotaxic space of Talairach & Tournoux (1988) using the algorithm of Collins et al. (1994) and the MNI305 atlas as an approximation. Anatomical images were also normalized to Talairach space using the same transformation. In a second step, runs, sessions and subjects were combined using a mixed-effects linear model. A random-effects analysis was performed by first estimating the ratio of the random-effects variance to the fixed-effects variance, then regularizing this ratio by spatial smoothing with a Gaussian filter. The amount of smoothing was chosen to achieve 100 effective degrees of freedom (Worsley KJ, 2005). Statistical maps were thresholded at  $P < 0.05$ , correcting for multiple comparisons using the minimum between a Bonferroni correction and random field theory in the single group analysis. This corresponds to  $t$ -statistics equal to or above 4.7 or a cluster size larger than  $550 \text{ mm}^3$  and only those peaks are reported here.

## Results

### *Behavioral*

We defined the reaction time as the period starting with the presentation of the stimuli, and ending with the press of the right button confirming the selection for a specific trial. The average success rate for all conditions was 98.3% (range 97.1–99.6%). For the recognition condition, the mean rate of correct responses was 98.6, and 98.0 and 97.1% for the externally triggered and self-ordered conditions, respectively. The mean reaction time in the recognition condition was 2016 ms (SE = 27 ms), 2151 ms (SE = 33 ms) in the externally triggered and 2077 ms (SE = 33 ms) in the self-ordered condition. A significant reaction time difference was observed between the recognition and the externally triggered condition ( $t_{2482} = 3.17, P < 0.05$ ), but there was no significant reaction time difference between the externally triggered and the self-ordered condition ( $t_{2466} = 1.59, P > 0.11$ ) or between the recognition and self-ordered condition ( $t_{2474} = 1.45, P > 0.15$ ). We also looked at the evolution of the reaction time throughout the different conditions (Fig. 14). Participants were taking significantly more time in the last selection of the externally triggered condition than in the previous selections ( $t_{1231} = 5.86, P < 0.05$ ). No significant reaction time difference was observed between the last selection of the externally triggered and self-ordered conditions ( $t_{409} = 0.865, P > 0.39$ ). We did observe a significant difference between the externally triggered and recognition conditions ( $t_{411} = 4.279, P < 0.05$ ), and between the self-ordered and recognition conditions ( $t_{410} = 3.640, P < 0.05$ ) for the sixth trial. The overall

reaction time difference in the externally triggered condition compared with the recognition condition is actually driven by the sixth trial (Fig. 14).



**Figure 14.** Reaction time throughout their respective conditions. Here, we identified with a star only the differences between consecutive trials within the same condition. Apart from the first trial, the reaction time in the recognition condition shows no significant difference across different trials. In the externally triggered condition, a significant, a significant difference in reaction time was observed between the first and the second trial, as well as between the fifth and the last trial. In the self-ordered condition, there was a significant difference between the third and fourth trial.

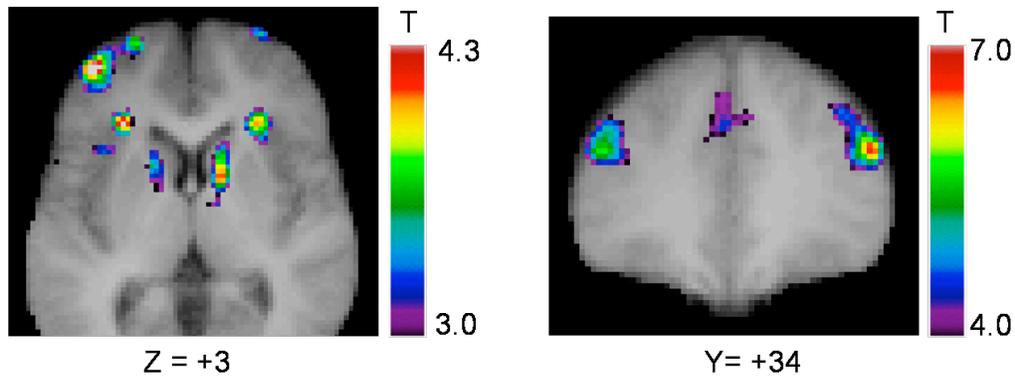
### *fMRI*

Whole-brain analysis was performed for the contrasts of interest. For the fMRI analysis, trials with incorrect responses were removed. However, in the externally triggered condition, if an error was made in the last trial, the five previous trials were also removed from the analysis. As predicted, a significant increase of activity was found in the mid-DLPFC (areas 46 and 9/46) bilaterally

when the self-ordered and externally triggered conditions were compared with the recognition condition. Most importantly, significantly increased activity was found in the caudate nucleus when comparing the self-ordered with the recognition condition or with the externally triggered condition, but not when comparing the externally triggered with the recognition condition. In the text, only positive peaks are reported, but the tables contain both the positive and the negative peaks.

*Self-ordered monitoring vs. recognition condition*

As predicted, significantly increased activity was found in the mid-DLPFC (areas 46 and 9/46) bilaterally as well as in the caudate nucleus bilaterally when the self-ordered monitoring was compared with the recognition condition (Table 1; Fig. 15). In addition, significantly increased activity was observed in the most anterior part of the mid-dorsolateral prefrontal cortex (area 46) at the border with area 10, bilateral ventrolateral prefrontal cortex, bilateral medial prefrontal region, left premotor cortex (area 6), right globus pallidus, posterior inferior parietal cortex bilaterally, left precuneus and cerebellum bilaterally (Table 1).



**Figure 15.** Location of the peaks in the caudate nucleus and DLPFC in the contrast between the self-ordered and recognition conditions. The anatomical MRI is the average of the T1 acquisitions of the 13 participants transformed into stereotaxic space. The *left* panel shows the resulting activation from the contrast, indicating a significantly greater activity in the caudate nucleus in a horizontal section at  $Z = +2$  mm. The *right* panel shows the significantly greater activity in the DLPFC bilaterally in a coronal section at  $Y = +34$  mm.

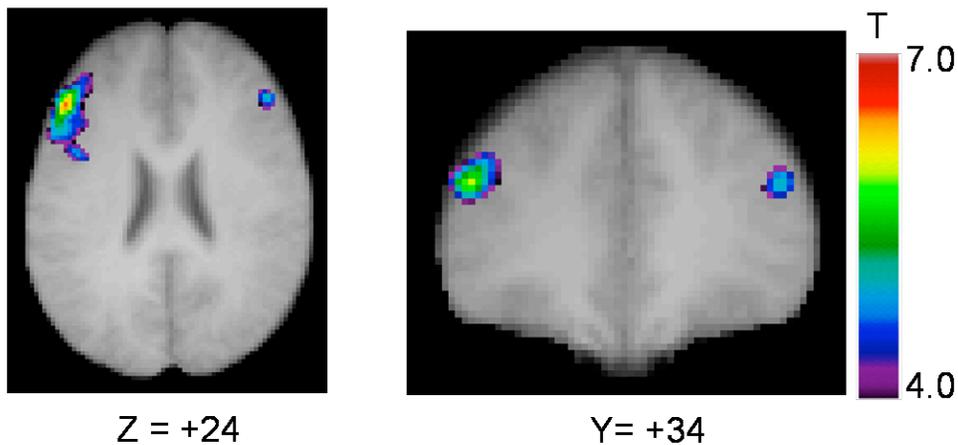
**Table 1. Self-ordered monitoring vs. recognition condition**

Anatomical areas	Stereotaxic coordinates			t-values	cluster size
	x	y	z		
<b>Right hemisphere</b>					
Mid-dorsolateral prefrontal cortex (area 9/46)	50	34	24	6.63	>10 000
Medial prefrontal region	6	34	36	4.31	>10 000
Mid-ventrolateral prefrontal cortex	30	28	-4	4.42	1512
Caudate nucleus	12	10	2	4.06	1272
Globus pallidus	14	6	2	4.44	1272
Posterior inferior parietal cortex	28	-60	38	4.46	3880
Cerebellum	34	-74	-48	5.73	>10 000
<b>Left hemisphere</b>					
Intermediate frontal sulcus (rostral area 46 border with 10)	-42	50	8	5.22	>10 000
Mid-dorsolateral prefrontal cortex (area 9/46)	-46	28	28	6.53	>10 000
Mid-ventrolateral prefrontal cortex	-28	28	0	4.53	1088
Medial prefrontal/paracingulate	-4	20	50	6.12	>10 000
Dorsal lateral premotor cortex (area 6)	-28	8	52	4.77	>10 000
Ventral lateral premotor cortex (area 6)	-40	4	28	4.70	>10 000
Caudate nucleus	-12	0	8	3.55	824
Posterior inferior parietal cortex	-36	-52	42	4.59	>10 000
Cerebellum	-40	-68	-36	4.36	3584
Precuneus	-4	-72	46	4.84	>10 000
<b><u>Negative peaks</u></b>					
<b>Right hemisphere</b>					
Superior temporal gyrus (area 42)	62	-28	14	4.66	2952
<b>Left hemisphere</b>					
Posterior insula	-40	-26	18	4.38	2920

*Externally triggered monitoring vs. recognition condition*

When the recognition condition was subtracted from the externally triggered monitoring condition, a significant increase of the BOLD signal was observed in the mid-DLPFC (area 9/46) bilaterally (Fig. 16). In addition, there was significantly greater activity in ventrolateral prefrontal cortex bilaterally, left lateral premotor cortex (area 6), left inferior frontal cortex (area 44; Broca's

region), left cingulate cortex (area 32), left pre-supplementary motor area, left precuneus, left inferior temporal gyrus (area 20), posterior inferior parietal cortex and cerebellum bilaterally (Table 2). There was no significant increase of activity observed in the striatum for this particular contrast. However, a significant positive trend was found in the left caudate nucleus ( $P < 0.001$  non-corrected; peak location -14, 14, 2;  $t = 3.38$ ; cluster size  $88 \text{ mm}^3$ ). No such trend was found in the right hemisphere.



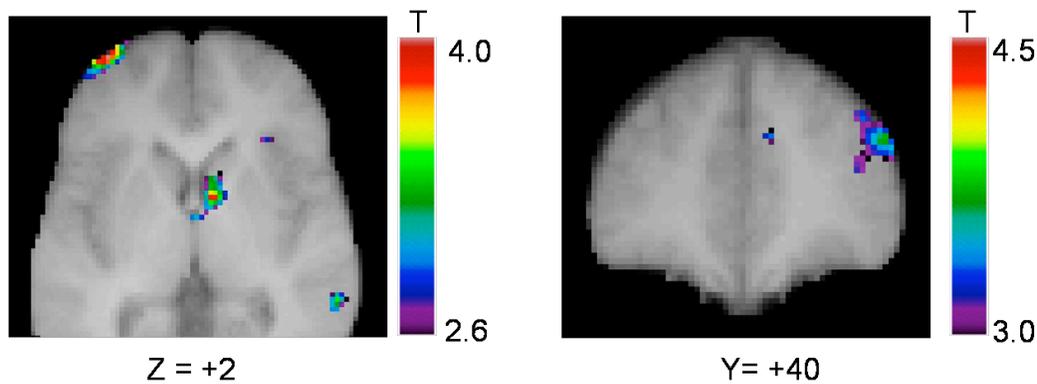
**Figure 16.** Location of the peaks in the DLPFC in the contrast between the externally triggered and recognition conditions. The anatomical MRI is the average of the T1 acquisitions of 13 participants transformed into stereotaxic space. The two panels show the resulting activation from the contrast, indicating a significantly greater activity in the DLPFC in a horizontal section at  $Z = +24$  mm (left), and a coronal section at  $Y = +34$  mm (right).

**Table 2. Externally triggered monitoring vs. recognition condition**

Anatomical areas	Stereotaxic coordinates				
	x	y	z	t-values	cluster size
<b>Right hemisphere</b>					
Mid-dorsolateral prefrontal cortex (area 9/46)	48	34	24	5.02	4256
Mid-ventrolateral prefrontal cortex	32	30	-4	4.06	1136
Posterior inferior parietal cortex	32	-58	40	4.70	>10 000
Cerebellum	32	-72	-48	4.66	6488
<b>Left hemisphere</b>					
Rostral mid-dorsolateral/frontopolar cortex(border of areas 46&10)	-24	56	10	4.77	>10 000
Mid-dorsolateral prefrontal cortex (area 9/46)	-48	30	24	6.48	>10 000
Mid-ventrolateral prefrontal cortex	-30	30	2	4.84	1840
Cingulate cortex (area 24)	-8	28	28	4.51	>10 000
Pre-SMA (area 6)	-4	18	50	5.77	>10 000
Broca's region (area 44)	-54	14	18	5.59	>10 000
Lateral premotor cortex (area 6)	-26	12	56	4.48	>10 000
Lateral premotor cortex (area 6)	-38	6	28	5.28	>10 000
Inferior temporal gyrus (area 20)	-54	-40	-18	4.32	808
Posterior inferior parietal cortex	-36	-52	42	5.18	>10 000
Cerebellum	-30	-62	-32	4.31	1232
Precuneus	-2	-72	46	4.95	>10 000
-----					
<b><u>Negative peaks</u></b>					
<b>Right hemisphere</b>					
Superior temporal gyrus (area 42)	66	-32	18	4.81	2816

*Self-ordered monitoring vs. externally triggered monitoring condition*

In relation to the externally triggered monitoring condition, the self-ordered monitoring condition had greater activity in the right mid-DLPFC (area 9/46) and in the right caudate nucleus (Fig. 17). Greater activity in the self-ordered condition was also observed in the most rostral part of area 46 near area 10, right thalamus, right premotor cortex (area 6), right precuneus, and in the visual occipital cortex and cerebellum bilaterally (Table 3).



**Figure 17.** Location of the peaks in the caudate nucleus and DLPFC in the contrast between the self-ordered and externally triggered conditions. The anatomical MRI is the average of the T1 acquisitions of the 13 participants transformed into stereotaxic space. The left panel shows the resulting activation from the contrast, indicating a significantly greater activity in the right caudate nucleus in a horizontal section at  $Z = +2$  mm. The right panel shows the significantly greater activity in the right DLPFC in a coronal section at  $Y = +40$  mm.

**Table 3.** Self-ordered vs externally triggered monitoring conditions

Anatomical areas	Stereotaxic coordinates				
	x	y	z	t-values	cluster size
<b>Positive peaks</b>					
Right hemisphere					
Mid-dorsolateral prefrontal cortex (area 46 border with 10)	46	48	18	4.08	3352
Mid-dorsolateral prefrontal cortex (area 9/46)	50	40	28	3.71	3352
Cingulate cortex	12	36	28	4.38	1768
Mid-dorsolateral prefrontal cortex (area 9/46)	32	30	46	4.14	3352
Premotor cortex (area 6)	34	20	56	3.68	3352
Caudate nucleus	10	4	4	4.03	1488
Thalamus	8	-16	14	4.97	1488
Precuneus	20	-64	20	4.30	592
Cerebellum	2	-82	30	4.52	1440
Left hemisphere					
Cerebellum	-24	-82	-28	3.90	592
Inferior occipital cortex (area 18)	-40	-88	-6	5.58	7024
Inferior occipital cortex (area 17)	-24	-98	-8	4.81	7024
Cuneus	-6	-100	8	4.70	4152
-----					
<b>Negative peaks</b>					
Left hemisphere					
Middle temporal gyrus (area 21)	-54	-50	6	5.44	4952

*Isolating the sixth component within a block*

Given that the sixth trial in the externally triggered condition differed significantly in terms of reaction times and cognitive processes (in that the response is not given by the computer) from the five previous trials, we also performed an analysis in which the sixth trial of each block was separated from the first five trials. We looked at the same three contrasts of interest as above (self-ordered vs. recognition, externally triggered vs. recognition, self-ordered vs. externally triggered conditions) but for the sixth trial alone on the one hand and for the five first trials within a block on the other. As expected for all three contrasts, the analysis looking at the first five trials yielded very similar results to those reported above using the full six trials in each block. When looking at the sixth trial alone (for each condition), the most notable differences were that the caudate nucleus was not significantly activated (even at a low threshold of  $P < 0.01$ , non-corrected) in the self-ordered vs. recognition and the self-ordered vs. externally triggered subtractions. Furthermore, as expected, no significant caudate nucleus activity was observed in the contrast externally triggered vs. recognition condition (even at a low threshold of  $P < 0.01$ , non-corrected).

**Discussion**

This present investigation focused on the different brain structures involved in the performance of monitoring tasks. In particular, we looked at two monitoring conditions, both of which are known to rely on the mid-DLPFC. Moreover, we

focused on the difference between these monitoring conditions in terms of their pattern of activation in the caudate nucleus. In the externally triggered condition, participants had to monitor selections made by an outside source (i.e. computer) to be able to choose the face stimulus that remained to be selected. In the self-ordered condition, subjects had to select a different stimulus until all had been selected. This study provides further evidence that the mid-DLPFC is particularly important for the monitoring of information, regardless of whether it is externally triggered or self-ordered. Moreover, our results revealed that the caudate nucleus is specifically involved in solving the self-ordered condition, as predicted by our hypothesis. The contribution of the mid-DLPFC is particularly important in the monitoring of events within working memory (Petrides M, 1995, 2000). Hence, we observed a significant increase in activity in the mid-DLPFC in both monitoring conditions. Under these conditions, stimuli needed to be maintained in working memory, but also close tracking of the selections was required to remember which items was chosen and which remained to be selected. Nonetheless, the mid-DLPFC is more activated in the self-ordered than the externally triggered condition probably because the monitoring demands are greater given that each selection is made by participants. Several studies have shown results consistent with our data. PET studies have shown that the mid-DLPFC is significantly activated during free recall of lists of words previously learned (Fletcher P et al., 1998). Following a specific cue, subjects were asked to produce a word from a list of 16 that was presented before the scanning session. Similar results were reported by Owen et al. (2000): DLPFC activation was observed during backward recall of numbers

encoded in working memory. Using fMRI, McCarthy et al. (1996) showed significant DLPFC activation in a task in which either the location or the item needed to be monitored by participants. In all of these studies, a constant updating of information within working memory is required to perform an ‘on-line’ assessment of the current situation to select the proper course of action. Our results are in agreement with these studies in terms of the engagement of the DLPFC in the monitoring process involved in the task. Previous studies have shown the involvement of the striatum in classification tasks. Indeed, striatal activation is observed under conditions when stimuli are closer to category boundaries as opposed to stimuli that are far apart along a given dimension (Degutis J and M D'Esposito, 2007). Hence, classification of a stimulus is more difficult when test stimuli have similar characteristics within different categories, which enhances the ambiguity of belonging to a specific group. In these situations, the weight of each stimulus is closer to each other during the selection. In the present study, in the self-ordered condition, all faces are equal in terms of weight when it comes to selection process that could increase the ambiguity. However, in the externally triggered condition, distinguishing each stimulus is no longer a factor as an external source is sorting out the items. Other studies have shown the involvement of the caudate nucleus with an action contingency task. Using fMRI, Tricomi et al. (2004) revealed a significant increase of activity in the caudate nucleus using a contingency task in which the outcome, whether a monetary reward or punishment, was dependent on a two-choice button-press selected by participants. In this case, caudate activity was driven by planning of the

decision-making process rather than the actual feedback given after the trial or by a simple button-press selection that had no effect on the outcome of a trial. This result is consistent with our study in the sense that the caudate nucleus is solicited by the same kind of self-initiated action seen with our task. In the present study, no outcome needed to be predicted; however, each selection needed to be closely monitored to successfully solve the self-ordered condition per se. Based on the present results, we propose that the caudate nucleus is particularly involved when there is no clear indication of a choice between different selections or actions from the environment. It is interesting to note that no response time difference was observed between the self-ordered condition and the recognition as well as the externally triggered conditions. However, a significant difference in the reaction time was obtained when we compared the externally triggered condition with the recognition condition. Many of our participants claimed that the externally triggered condition was more difficult than the other conditions in terms of the level of attention required for success. They reported that it was more difficult to monitor the computer's selection, even though their number of errors did not increase for this particular condition. Moreover, no significant reaction time difference was observed during each of the selections with the exception of the last. The last selection seemed to explain the overall difference in reaction time between these two conditions (average 557 ms). In the five previous trials, participants needed to search for the cued stimulus and remember it for the subsequent trial. In the last trial, subjects needed to search through all six faces to identify the only one that had not been selected previously. Consequently, they spent more

time on that last selection focusing on the different stimuli. In accordance with this interpretation, no significant difference was found between the reaction times of the sixth trial of the self-ordered and externally triggered condition, which may also explain why no significant differences in BOLD measures of brain activations were found when comparing the sixth trial of these two conditions. However, it is important to note that the sixth trial did not affect the global results as the latter were very similar to those obtained when looking solely at the first five trials in each condition. With regard to the striatum, it is now well accepted that the putamen is more associated with the motor component of an action (Cunnington R *et al.*, 2002), while the caudate nucleus is tightly linked with the cognitive aspect of behavior (Monchi O *et al.*, 2001). Despite the difference in the modality of expression, we propose that their contribution might be similar in terms of the overall role with respect to executive processes. Functional neuroimaging studies have highlighted that the putamen is specifically involved in generating a self-initiated motor movement as opposed either to the execution of a well-learned button press (Cunnington R *et al.*, 2002) or to an externally triggered motor action (François-Brosseau F-E *et al.*, 2009; Jenkins IH *et al.*, 2000). In the present study, the task relied on the cognitive planning of a novel action in a fashion similar to the tasks in those previous finger-movement studies based on the execution of a novel motor response. Indeed, in the self-ordered condition, all not previously selected faces carry the same weight in terms of their selection potential, similarly to each of the non-previously selected movements in the self-initiated condition. Furthermore, in those conditions, each selection is planned as a novel cognitive

action as opposed to the externally triggered condition where selections were made by an external source. Previous neuroimaging studies have shown the lateral PFC and the striatum to be co-activated during cognitive tasks involving executive processes. For instance, neuroimaging studies have shown the involvement of the caudate nucleus together with the ventrolateral prefrontal cortex in set-shifting (Cools R et al., 2004; Monchi O *et al.*, 2001; Rogers RD et al., 2000). More specifically, Monchi et al. (2006) were able to determine that the caudate nucleus is solicited in the self-initiated planning of a novel action, rather than the execution of the set-shift per se, while the ventrolateral prefrontal cortex is solicited in both types of conditions in a set-shifting task. Other studies, using PET, have shown the involvement of the caudate nucleus and DLPFC in the Tower of London test, in which an array of stimuli need to be manipulated so that a target configuration of beads is reproduced (Baker SC, 1996; Owen AM *et al.*, 1996). In this task, no moves were allowed until subjects were confident about the strategy to be used to solve a particular problem. The complex cognitive planning required is similar to the process involved in the self-ordered condition proposed here. The selection of a stimulus depended not only on whether it has been previously selected, which is believed to be controlled by the mid-DLPFC, but also on the initiation of a novel cognitive action which leads to the actual selection. As the planning involved becomes more complex, the caudate nucleus would be more solicited for a task. With our study, we were able to show the involvement of the mid-DLPFC and the caudate nucleus, but more interestingly, we were able to dissociate the contribution of these two structures within a monitoring task.

More specifically, the present study shows that the DLPFC is involved in the monitoring of information independently of whether it is self-ordered or externally triggered. On the other hand, the caudate nucleus is only significantly solicited when this monitoring is self-ordered as a novel response needs to be self-initiated, which does not occur in the sixth trial of the self-ordered condition of this experiment as it involves the biased selection of a specific stimulus (the only one that was not selected previously). The contribution of the caudate nucleus to cognitive functions might not be domain-specific, but rather process-specific. Indeed, its involvement has been observed across many domains, including spatial, motor (François-Brosseau F-E *et al.*, 2009), language (Marques JF *et al.*, 2009), and even primary visual tasks (Grinband J *et al.*, 2006). In another study from our group (unpublished data), participants needed to match a target word with a reference word according to specific rules given by the task. Thus, a significant increase of activity was observed in the striatum during planning and execution of a set-shift, as previously shown by Monchi *et al.* (2001), who administered a computerized version of the Wisconsin Card Sorting Task using cards with geometric figures. In agreement with our previous results (Monchi O *et al.*, 2001), the caudate nucleus has also been shown to be significantly involved in a switch from an automatic response to a more difficult one in the context of an eye saccade task (Cameron IGM *et al.*, 2009). The present study shows that the caudate nucleus is specifically involved in the generation of novel responses when the strategy is initiated by the subject. This process is required in both set-shifting and self-ordered monitoring but is not restricted to them. In conclusion, we propose that the

caudate nucleus is involved in the planning of a self-initiated novel action, especially when no bias is given towards different response alternatives and this across many domains of cognition.

Aknowledgements: The authors would like to thank the staff of the Functional Neuroimaging Unit at the CRIUGM as well as all the participants. This research was supported by a grant from the [Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada](#) to OM.

## References

- Baker SC (1996) Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia* 34:515-526.
- Cameron IGM, Coe BC, Watanabe M, Stroman PW, Munoz DP (2009) Role of the basal ganglia in switching a planned response. *European Journal of Neuroscience* 29:2413-2425.
- Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC (1994) Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of Computer Assisted Tomography* 18:192-205.
- Cools R, Clark L, Robbins TW (2004) Differential responses in human striatum and prefrontal cortex to changes in object and rule relevance. *Journal of Neuroscience* 24:1129-1135.
- Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, Moser E (2002) The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *NeuroImage* 15:373-385.
- Degutis J, D'Esposito M (2007) Distinct mechanisms in visual category learning. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 7:251-259.
- Fletcher P, Shallice T, Frith C, Frackowiak R, Dolan R (1998) The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. II. Retrieval. *Brain* 121:1249-1256.
- François-Brosseau F-E, Martinu K, Strafella AP, Petrides M, Simard F, Monchi O (2009) Basal ganglia and frontal involvement in self-generated and externally-triggered finger movements in the dominant and non-dominant hand. *European Journal of Neuroscience* 29:1277-1286.

- Frey S, Petrides M (2003) Greater orbitofrontal activity predicts better memory for faces. *European Journal of Neuroscience* 17:2755-2758.
- Grinband J, Hirsch J, Ferrera VP (2006) A Neural Representation of Categorization Uncertainty in the Human Brain. *Neuron* 49:757-763.
- Jenkins IH, Jahanshahi M, Jueptner M, Passingham RE, Brooks DJ (2000) Self-initiated versus externally triggered movements: II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain* 123:1216-1228.
- Lewis SJG, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM (2004) Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *European Journal of Neuroscience* 19:755-760.
- Luria ARc (1980) *Higher cortical functions in man*, 2d Edition. New York: Basic Books.
- Marques JF, Canessa N, Cappa S (2009) Neural differences in the processing of true and false sentences: Insights into the nature of truth in language comprehension. *Cortex* 45:759-768.
- McCarthy G, Puce A, Constable T, Krystal JH, Gore JC, Goldman-Rakic P (1996) Activation of Human Prefrontal Cortex during Spatial and Nonspatial Working Memory Tasks Measured by Functional MRI. *Cereb Cortex* 6:600-611.
- Milner B (1982) Some cognitive effects of frontal-lobe lesions in man. *Philosophical transactions - Royal Society Biological sciences* 298:211-226.

- Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A (2001) Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 21:7733-7741.
- Monchi O, Petrides M, Strafella AP, Worsley KJ, Doyon J (2006) Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Annals of neurology* 59:257-264.
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory: *Neuropsychologia* Vol 9(1) Mar 1971, 97-113.
- Owen A, Lee A, Williams E (2000) Dissociating aspects of verbal working memory within the human frontal lobe: Further evidence for a "process specific" model of lateral frontal organization. *Psychobiology* 28:146-155.
- Owen AM, Doyon J, Petrides M, Evans AC (1996) Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. *European Journal of Neuroscience* 8:353-364.
- Petrides M (1991) Monitoring of Selections of Visual Stimuli and the Primate Frontal Cortex. *Proceedings: Biological Sciences* 246:293-298.
- Petrides M (1995a) Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *Journal of Neuroscience* 15:359-375.

- Petrides M (1995b) Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing. Evidence from neuroimaging studies. *Ann N Y Acad Sci* 769:85-96.
- Petrides M (2000) The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp Brain Res* 133:44-54.
- Petrides M (2005) Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360:781-795.
- Petrides M, Alivisatos B, Evans AC, Meyer E (1993) Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90:873-877.
- Rogers RD, Andrews TC, Grasby PM, Brooks DJ, Robbins TW (2000) Contrasting Cortical and Subcortical Activations Produced by Attentional-Set Shifting and Reversal Learning in Humans. *J Cogn Neurosci* 12:142-162.
- Talairach J, Tournoux P (1988) *Co-planar Stereotaxic Atlas of The Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: an Approach to Cerebral Imaging*. Thiemes, Stuttgart.
- Tricomi EM, Delgado MR, Fiez JA (2004) Modulation of Caudate Activity by Action Contingency. *Neuron* 41:281-292.
- Worsley KJ (2005) Spatial smoothing of autocorrelations to control the degrees of freedom in fMRI analysis. *NeuroImage* 26:635-641.

Worsley KJ, Liao CH, Aston J, Petre V, Duncan GH, Morales F, Evans AC

(2002) A general statistical analysis for fMRI data. *NeuroImage* 15:1-

15.



## **Chapitre IV. Article II**

### **Article II.**

Provost, JS., Petrides, M., Simard, F., Monchi, O. (2011). Investigating the Long Lasting Residual Effect of a Set Shift on Frontostriatal Activity. *Cerebral Cortex* 1-9 (ahead of print).



Dans ce chapitre, on y retrouve le second article qui a été publié dans la revue scientifique *Cerebral Cortex* en 2011. Dans cet article, on s'attaque à la problématique du comportement des régions fronto-striatales lors d'une tâche de changement de règle. Avec cette tâche, nous avons voulu regarder comment l'activation des régions fronto-striatales varie pendant une série de changement de règle continu, pendant l'exécution d'une même règle appliquée de façon répétée pour un court laps de temps suivant des changements de règle, et pendant l'exécution d'une même règle pour une longue période. Avec l'aide de l'IRMf, nous avons pu observer l'augmentation des régions fronto-striatales lors des essais de changement de règle versus la condition contrôle, mais aussi lors de l'exécution d'une même règle lorsque les changements de règle surviennent après quelques essais. De plus, nous avons montré que, lorsqu'une même règle est appliquée de façon continue pour une longue durée, l'activité fronto-striatale diminue en fonction du nombre d'essais.

Ces résultats montrent que les régions fronto-striatales ne répondent pas de façon sporadique et discrète à la suite d'un changement de règle. Plutôt, on observe un phénomène graduel où les régions fronto-striatales se désactivent au fur et à mesure que qu'on augmente le nombre d'essais où la même règle est appliquée. Ceci indique que ces régions sont possiblement sensibles à l'aspect d'incertitude qui peut persister dans les essais suivant un changement de règle. De plus, ce résultat peut lancer une sérieuse mise en garde lors de l'utilisation de tâches impliquant justement soit des changements de règle ou de tâche. L'article élabore plus en détail sur les différents thèmes soulignés plus haut.



## **Investigating the long-lasting residual effect of a set-shift on fronto-striatal activity.**

*Jean-Sebastien Provost<sup>1,2</sup>, Michael Petrides<sup>3</sup>, France Simard<sup>1,2</sup>, Oury Monchi<sup>1,2</sup>.*

1. Functional Neuroimaging Unit, Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, 4565 Queen Mary Road, Montréal, Québec H3W 1W5, Canada,
2. Department of Radiology, University of Montreal, Montréal, Québec, Canada,
3. Montreal Neurological Institute, McGill University, Montréal, Québec, Canada.

**Running title: Investigating the long-lasting effect after a set-shift**

Total number of pages: **24**, Figures : **3**, Tables : **6**

Total number of words: Manuscript: 6317; Abstract: **202**; Introduction: **624**

**Keywords: executive processes, functional MRI, prefrontal cortex, set-shifting, striatum**

**Abstract**

Previous studies have shown the involvement of the ventrolateral prefrontal cortex (PFC) and the caudate nucleus when performing a set shift. However, the effect of set shifting on the frontostriatal activity observed during the later trials within a series of same-set classifications has yet to be determined. Here, young healthy adults underwent the functional magnetic resonance imaging while performing a card-sorting task in which the classification rule was provided prior to each trial. We observed a significant activation in the dorsolateral PFC, regardless of whether a set shift occurred or not. By contrast, the ventrolateral PFC and caudate nucleus showed an increased activity in both the shifting trials versus the control and in trials where the same rule was applied for a few trials before a set shift occurred, unlike trials where the same rule was applied for a longer period. Finally, decreased activity in the caudate nucleus correlated with an increasing trial position in trials where no set shift occurred, suggesting that the more a rule is executed, the better it is established. We argue that a new rule needs to be performed multiple times until the brain areas usually associated with the set shifting are no longer significantly required anymore.

## **Introduction**

A key contribution of the prefrontal cortex (PFC) appears to be the ability to execute a set shift necessary for the cognitive flexibility, as has been shown in the lesion (Milner 1963) and functional neuroimaging studies (Berman et al. 1995; Rogers et al. 2000; Monchi et al. 2001; Nagahama et al. 2001; Monchi et al. 2006). Set shifting refers to the ability to change our attention from one response set to another according to the changing goals of a task.

Specific areas of the PFC and the caudate nucleus are known to be involved in set shifting. Using a computerized version of the Wisconsin Card Sorting Task (WCST), a neuropsychological test widely used to assess impairments in set shifting in humans (Milner 1963), Monchi et al. (2001) conducted an event-related functional magnetic resonance imaging (fMRI) study that demonstrated the involvement of area 47/12 of the ventrolateral PFC and the caudate nucleus during the period of planning a set-shifting response, while the junction of areas 6, 8, and 44 in the posterior PFC and the putamen were observed during the actual execution of the set shift. More recently, Monchi et al. (2006) have shown that the caudate nucleus is specifically involved when a new rule needs to be established without a specific indication from the environment.

Wylie and Allport (2000) reported behavioral results showing the effect of set shifting within a task. They observed that the reaction time increased in the trial following a change of rule and remained significantly higher for several trials after the set shift had been performed. To the best of our knowledge, no

neuroimaging study has investigated set shifting as a gradual process in time, and by extension, the activity patterns of brain regions involved in set shifting in an increasing number of trials using the same rule of classification following a set shift. Previous studies have already shown a relationship between an increase in frontostriatal activity and cognitive load demands (Baker et al. 1996; Owen et al. 1996; van den Heuvel et al. 2003). Indeed, as the cognitive loads increase in the context of manipulation of the information within a working memory task, significant activity was observed in the dorsolateral PFC as well as in the caudate nucleus. However, cognitive load has never been studied before in the context of the residual effects of set shifting on the subsequent trials.

In the present study, using fMRI, we focussed our attention on 2 aspects of the performance of a WCST-like task, where the rule for classification is given to the participant prior to each trial. First, we wanted to examine the evolution of brain activity across several trials following a set shift. Second, we examined the transient brain activity in conditions in which participants needed either to execute a set shift on each trial for a long period, to apply the same rule for a long period, or to sporadically execute a set shift. We hypothesized that when a small number of trials implementing the same rule must be performed following a set shift, the pattern of brain activity will be similar to the pattern observed during the first trial following a set shift, which consists of a greater activity in the ventrolateral PFC and caudate nucleus. Moreover, we expected to see augmenting activation in these same 2 regions when the number of set

shifts that are performed consecutively increases, as task complexity with respect to the cognitive resources being solicited should augment in this context. Furthermore, in a condition in which no set shift occurs for a long period, we predicted a decrease in activity across the number of trials in the brain regions usually associated with those observed during a set shift, perhaps related to a habituation effect.

## **Materials and Methods**

### ***Subjects***

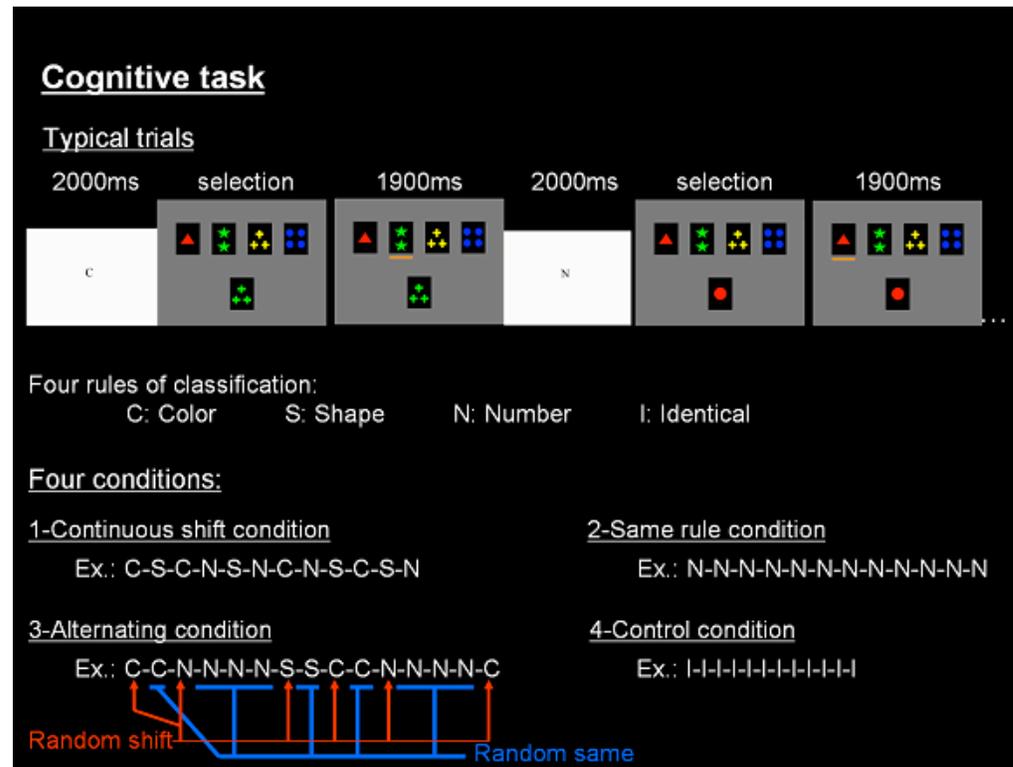
Fifteen subjects (7 males and 8 females), 20--29 years old (mean age: 23.9 years; standard deviation [SD]: 2.8 years), participated in this study. They were all right handed, as assessed with the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971) and had no history of psychiatric or neurological disorders. Informed written consent was obtained from all participants according to the requirements of the research ethics committee of the Regroupement Neuroimagerie Québec (CMER-RNQ). This committee follows the guidelines of the Tri-Council Policy Statement of Canada, the civil code of Quebec, the Declaration of Helsinki, and the code of Nuremberg.

### ***Cognitive Task***

The present fMRI study used a mixed-design paradigm in order to look at the specific change in the blood oxygen level-dependent (BOLD) signal during the selection process. This new cognitive protocol was developed using the

stimulus presentation software ‘Media Control Function’ (Digivox, Montreal, Canada). The stimuli were presented via an LCD projector onto a mirror placed in front of the participant in the scanner. As in the classical WCST, the same 4 reference cards were displayed throughout the experiment. The 4 reference cards showing 1 red triangle, 2 green stars, 3 yellow crosses, and 4 blue circles, were displayed horizontally at the top of the screen (Fig. 1). On each trial, a different test card was presented in the middle of the screen, and the participants were required to pair the test card with one of the reference cards based on a shared attribute (color or shape or number) that was specified before each trial, unlike in the classical WCST in which the subject has to discover, by a trial and error, the classification rule. Here, the rule of classification in each trial was provided to the subject before the trial started, in order to examine the patterns of brain activity linked to the implementing of a rule rather than in searching for it. A letter cue (“N” = number, “S” = shape, “C” = color, or “I” = identical) was presented at the beginning of each trial to give the rule for the classification of that trial. The letter cue “I” (identical) indicated that the test card would be the same as one of the reference cards, and the subject would have to classify it on the basis of identity. The letter cue “I” was the instruction in the CONTROL condition. The subjects indicated their selection by using a magnetic resonance compatible button box: the left button moved a cursor under the reference cards from left to right, while the right button was used to validate the subject’s selection. The button box was placed in the right hand of the participant who used the index finger to press the left button and the middle finger to press the right button. After each selection, the

cursor reappeared at the position where it was last seen, so that no specific motor component could be associated with one particular reference card.



**Figure 18. Description of the cognitive task.** The top panel shows an example of two typical trials of the cognitive task. First, the rule of classification is presented for a fixed period of 2000ms. The participant is then asked to select one of the reference cards according to the previous rule displayed on the screen. Finally, the screen freezes for 1900ms before the beginning of a new trial. In the lower section of the figure, the four conditions are presented each with an example of a sequence of the four conditions presented for twelve trials. In the CONTINUOUS SHIFT condition, participants never execute the same rule twice in row. In the SAME RULE condition, the same rule is executed continuously for the twelve trials. In the ALTERNATING condition, a change of rule is executed after 2, 3 or 4 consecutive trials of applying the same rule of classification. An overall total of six set-shifts are executed, however the first trial was removed from our analysis leaving us with a total of five set-shifts. In this condition, we specified two distinct conditions: one in which we consider the sporadic set-shifts, and one in which we consider the execution of the same rule for a short amount of trials. In the CONTROL condition, participants need to match the test card with its twin.

Each trial consisted of 2 distinct events. First, the rule of classification was displayed for 2000 ms (Fig. 18). The second event was characterized by the

matching period. The 4 reference cards as well as the test card were presented until a selection was made by the participant. The length of the matching periods depended on the subject's response time and provided the desynchronization necessary between the stimuli and the frame acquisition, in order to perform an event-related analysis. After a selection was made, the screen froze for 1900 ms before the beginning of another trial.

The four conditions used during scanning were unknown to the participant (Fig. 18). In the "CONTINUOUS SHIFT" condition, a different rule of classification was provided on each one of the 12 consecutive trials. In the "SAME RULE" condition, participants matched the test card with one of the reference cards according to the same rule for the 12 consecutive trials. The rule was selected randomly by the computer program, and all rules were used equally often during the experiment. In the "ALTERNATING" condition, a different rule of classification was provided to the participants every 3, 4, or 5 consecutive trials, in a random fashion. Throughout a block of this condition, 5 or 6 set shifts were performed depending on whether or not the rule required for the first trial was the same as the one required for the last trial of the previous condition. For consistency purposes, we removed the first trial of this particular condition from the analysis so that 5 set-shifts were always taken into account. Within the alternating condition, we could dissociate 2 different events. First, we could observe a shifting period, which occurred when the rule suddenly changed after a few consecutive trials. We defined that event as being the "RANDOM SHIFT" period. Then, we defined the event in which the

same rule needed to be applied for 2, 3, or 4 trials as being the “RANDOM SAME” period (Fig. 18). The number of trials performed within this condition could vary from 12 to 24 depending on the number of consecutive trials executing the same rule before each set shift. The number of consecutive trials executing the same rule was randomly chosen by the computer each time. A post hoc analysis revealed that each set shift came about after an average of 2.6 trials were completed (SD = 0.4), which gives an average of 15.6 trials for the overall condition. In the “CONTROL” condition, the test card was the same as one of the reference cards, and the subjects were required to match it with its twin.

All participants needed to complete 3 blocks of conditions, where a block is defined as the 4 conditions randomly presented. Each condition was presented in a randomized fashion inside each block.

Before moving to the scanner, each participant was properly trained by completing the equivalent of one run, which consisted of 3 blocks of the 4 conditions randomly presented. Each participant was considered ready for scanning when his/her performance reached at least 95% correct responses, which occurred for each participant.

### ***MRI Acquisitions***

Scanning was performed in the 3T Siemens Trio Magnetom MRI Scanner at the Functional Neuroimaging Unit of the Centre de Recherche de l’Institut

universitaire de Gériatrie de Montréal. The session started with a scout for positioning the subject. This was followed by a  $T_1$ -weighted acquisition for the anatomical localization. Then, it was followed by 4 runs of  $T_2^*$ -weighted functional acquisitions. Each functional run lasted 10.5 min and consisted of 252 frames, each acquired at every 2.5 s. Each frame contained 36 slices placed along the anterior and posterior commissures with a matrix of 64 x 64 pixels, an isotropic voxel size of 3.4 x 3.4 x 3.4 mm<sup>3</sup>. The flip angle was 90° and the time echo was 30 ms.

### ***Data Analysis***

The methods for data analysis were the same as those in Monchi et al. (2001, 2006) using the fmristat analysis software developed by Worsley et al. (2002), <http://www.math.mcgill.ca/keith/fmristat/>, combined with the minc tools. The first 2 frames in each run were discarded. Images from each run were first realigned to the third frame for motion correction and were smoothed using a 6-mm full-width at half-maximum isotropic Gaussian kernel. The statistical analysis of the fMRI data was based on a linear model with correlated errors. The design matrix of the linear model was first convolved with a difference of 2-gamma hemodynamic response functions timed to coincide with the acquisition of each slice. The correlation structure was modeled as an autoregressive process. At each voxel, the autocorrelation parameter was estimated from the least squares residuals, after a bias correction for correlation induced by the linear model. The autocorrelation parameter was first regularized by spatial smoothing and was then used to ‘whiten’ the data and the

design matrix. The linear model was re-estimated using least squares on the whitened data to produce estimates of effects and their standard errors. The resulting effects and the standard effect files were then spatially normalized by nonlinear transformation into the standard proportional stereotaxic space of Talairach and Tournoux (1988) using the algorithm of Collins et al. and the ICBM152 atlas as an approximation (Collins et al. 1994). Anatomical images were also normalized to the same space using the same transformation. In a second step, runs, sessions, and subjects were combined using a mixed effects linear model. A random effects analysis was performed by first estimating the ratio of the random effects variance to the fixed effects variance, then regularizing this ratio by spatial smoothing with a Gaussian filter. The amount of smoothing was chosen to achieve 100 effective degrees of freedom (Worsley 2005). Statistical maps were thresholded at  $P < 0.05$  correcting for multiple comparisons using the minimum between a Bonferroni and random field correction. This corresponds to a  $t$ -statistics equal to or above 4.7 or a cluster size larger than 550 mm<sup>3</sup>, and only those peaks are reported here.

We performed an event-related analysis considering only the selection period, which corresponded to the time period that started with the presentation of the stimuli and ended with the selection of one reference card, indicating the choice of the participant. Six contrasts were generated from the statistical analysis for the comparison between trials, while 2 statistical maps were produced for the correlation analysis. We examined the following contrasts: 1) CONTINUOUS SHIFT minus the CONTROL condition; 2) SAME RULE minus CONTROL

condition; 3) RANDOM SHIFT minus CONTROL condition; 4) RANDOM SAME minus CONTROL condition; 5) CONTINUOUS SHIFT minus RANDOM SAME; and 6) RANDOM SHIFT minus RANDOM SAME.

In addition to the contrast analysis, we performed a correlation analysis to assess the effect of trial position on the BOLD signal with the trial position within blocks of the CONTINUOUS SHIFT and SAME RULE conditions (not contrasted with the control condition), separately. In this analysis, a covariate was added assigning different weights according to the trial position within a given block. Only positive peaks are reported for the contrast analysis, while both positive and negative peaks are reported for the correlation analyses.

## **Results**

### ***Behavioral Data***

All 15 participants completed the task. Behavioral data were analyzed using SPSS 15.0 for Windows. The mean percentage of errors for all conditions together was 1.6% (range from 0.8% to 2.6%). Specifically, we observed 3.4% of errors in the CONTINUOUS SHIFT condition, 0.8% in the SAME RULE condition, 2.6% in the RANDOM SHIFT trials, 1.5% in the RANDOM SAME trials, and 1.1% of errors in the CONTROL condition. We found a significant difference in the number of errors in the CONTINUOUS SHIFT versus the SAME RULE condition ( $t_{4213} = 2.19$ ,  $P < 0.05$ ) and in the RANDOM SHIFT compared with the SAME RULE condition ( $t_{3080} = 2.83$ ,  $P < 0.05$ ). Also, there

was a significant difference when comparing the RANDOM SHIFT with the CONTROL condition ( $t_{3054} = 2.00$ ,  $P < 0.05$ ).

The average reaction time for the CONTINUOUS SHIFT condition was 1515 ms (SD = 645 ms), 1425 ms (SD = 633 ms) for the SAME RULE condition, 1481 ms (SD = 583 ms) for the alternating condition, and 1325 ms (SD = 593 ms) for the CONTROL condition. When the events in the alternating condition were separated, the average reaction time for the RANDOM SHIFT was 1505 ms (SD = 586 ms) and 1472 ms (SD = 582 ms) for the RANDOM SAME trials.

We examined the difference in the reaction times for the 4 conditions. First, there were significant reaction time differences among all conditions ( $[F_3 = 41.60$ ;  $P < 0.001]$ ; CONTINUOUS SHIFT versus SAME RULE,  $t_{4281} = 4.63$ ,  $P < 0.001$ ; CONTINUOUS SHIFT versus ALTERNATING,  $t_{5412} = 1.96$ ,  $P < 0.05$ ; CONTINUOUS SHIFT versus CONTROL,  $t_{4261} = 10.03$ ,  $P < 0.001$ ; SAME RULE versus ALTERNATING,  $t_{5421} = 3.42$ ,  $P < 0.001$ ; SAME RULE versus CONTROL,  $t_{4270} = 5.32$ ,  $P < 0.001$ ; ALTERNATING versus CONTROL,  $t_{5401} = 9.62$ ,  $P < 0.001$ ). Second, we compared the reaction time differences by separating the events in the alternating condition into its 2 subconditions (i.e., RANDOM SHIFT and RANDOM SAME). Even when we considered the 5 types of events, we still observed marked difference among conditions (CONTINUOUS SHIFT vs. RANDOM SAME,  $t_{4433} = 2.33$ ,  $P < 0.02$ ; SAME RULE vs. RANDOM SHIFT,  $t_{3123} = 3.35$ ,  $P < 0.001$ ; SAME RULE vs. RANDOM SAME,  $t_{4442} = 2.61$ ,  $P < 0.009$ ; RANDOM SHIFT vs.

CONTROL,  $t_{3103} = 7.88$ ,  $P < 0.001$ ), except in the CONTINUOUS SHIFT versus RANDOM SHIFT ( $t_{4281} = 0.43$ ,  $P = 0.66$ ), and in the RANDOM SHIFT versus the RANDOM SAME comparison ( $t_{3275} = 1.46$ ,  $P = 0.15$ ).

### ***fMRI Data***

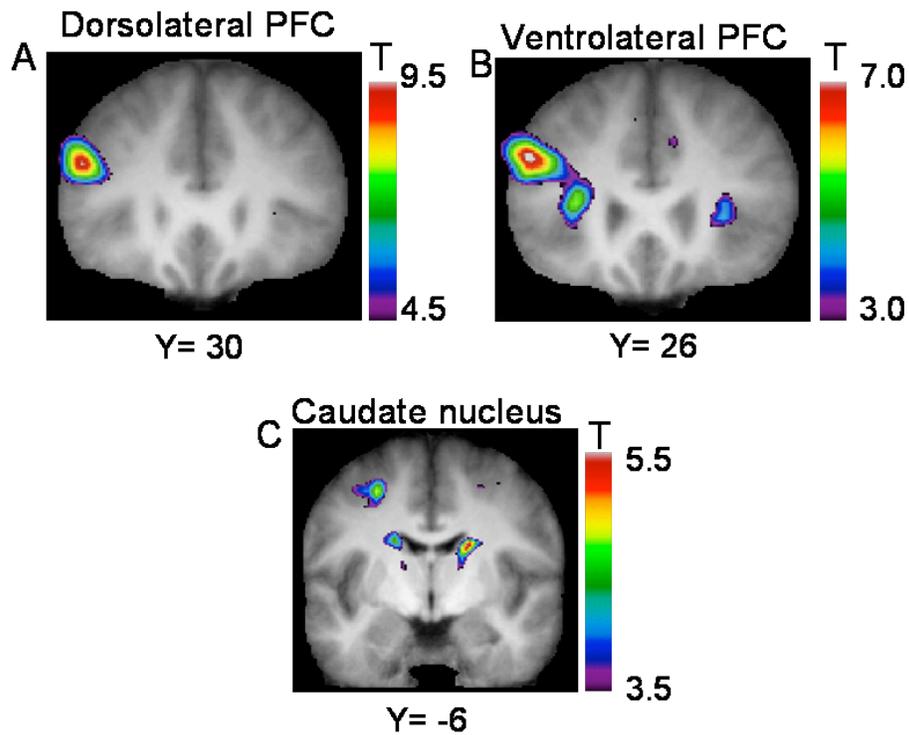
A whole-brain analysis was performed for the contrasts of interest. For the fMRI analysis, trials with errors were removed. In conditions where a set shift was needed to be performed, we observed significant increase of the activation in the ventrolateral area of the PFC as well as in the striatum, both regions usually associated with set shifting. As predicted, we also observed significantly increased activity in the same brain areas in the condition when the same rule needed to be performed for a small number of trials, that is, in the RANDOM SAME trials. In this case, a set shift was required sporadically after 3, 4, or 5 trials. Finally, a significant decrease of activity in the dorsolateral PFC and the caudate nucleus was observed across time in the SAME RULE condition.

For ease of description, only positive frontal peaks (including the motor cortex) and subcortical ones are reported in this manuscript (both texts and tables). Tables are presented for all the active conditions versus control while only a description of the results in the text is given for the 2 comparisons between 2 active conditions. For the correlation analysis, both the positive (i.e., correlating with increasing trial position) and the negative (i.e., correlating with decreasing trial position) peaks are reported in the present manuscript.

It should be noted that we have added to all of our frontal peaks, the corresponding Brodmann areas according to the general anatomical landmarks. However, it should be noted that they are reported to improve the description of localization, but that this study using fMRI averaged over a group of individuals does not permit us to determine with certainty the exact Brodmann area(s) at the origin of a given peak of activation. Indeed, it has been suggested that caution should be used while using this classification because of intersubject variability (Amunts et al. 1999; Devlin and Poldrack 2007).

***CONTINUOUS SHIFT versus CONTROL Condition***

We found significantly increased activity in the left dorsolateral PFC (area 9, 9/46), the ventrolateral PFC (area 47/12), the Supplementary Motor Area (SMA) bilaterally, and the left posterior PFC (Fig. 19 and Table 4). Subcortically, we observed significant activation in the caudate nucleus and the ventrolateral nucleus of the thalamus bilaterally, and the left posterolateral nucleus of the thalamus.



**Figure 19.** *Location of the frontal and striatal peaks.* The anatomical MRI is the average of the T1 acquisitions of the 15 participants transformed into standard stereotaxic space. *A.* The *top left* panel shows a coronal section through the mid-dorsolateral PFC at  $Y=+30\text{mm}$ . *B.* The *top right* panel shows a coronal section through the mid-ventrolateral PFC at  $Y=+26\text{mm}$ . *C.* The *bottom* panel displays the body of the caudate nucleus through a coronal section at  $Y=-6\text{mm}$ .

**Table 4. Continuous shift versus control condition**

Anatomical areas	Stereotaxic coordinates				
	x	y	z	t-values	cluster size
<b>Positive peaks</b>					
Dorsolateral prefrontal cortex (area 9, 46/9)					
Left	-48	30	24	9.47	>10000
Ventrolateral prefrontal cortex (area 47/12)					
Left	-28	22	8	5.91	>10000
Right	32	28	6	4.67	1544
Paracingulate/SMA					
Left	-4	16	50	4.85	3864
Right	10	16	48	4.76	3864
Posterior prefrontal cortex (area 6, 8 )					
Left	-42	4	34	7.47	>10000
Left	-50	16	32	6.56	>10000
Caudate nucleus (body)					
Left	-16	-10	26	4.93	>5000
Right	18	-16	26	5.18	>5000
Right	26	-30	12	4.73	>5000
Thalamus (ventrolateral)					
Left	-14	-10	10	4.64	>5000
Right	20	-14	18	4.88	>5000
Thalamus (posterolateral)					
Left	-20	-22	16	5.25	>5000

***SAME RULE versus CONTROL Condition***

We found significant activation in the left dorsolateral PFC (area 9/46) and the left lateral premotor cortex (area 6) (Table 5).

**Table 5. Same rule versus control condition**

Anatomical areas	Stereotaxic coordinates				
	x	y	z	t-values	cluster size
<b>Positive peaks</b>					
Dorsolateral prefrontal cortex (area 46/9) Left	-48	30	28	7.57	>10000
Lateral premotor cortex (area 6) Left	-40	4	34	6.88	>10000

***RANDOM SHIFT versus CONTROL Condition***

Significant activation was found in the left dorsolateral PFC (area 9/46), the left ventrolateral PFC (area 47/12), the left lateral posterior PFC (area 8), the left paracingulate/SMA, and the left precentral cortex (area 6) (Fig. 19 and Table 6). In subcortical regions, we found significant activation in the caudate nucleus bilaterally.

**Table 6. Random shift versus control condition**

Anatomical areas	Stereotaxic coordinates				
	x	y	z	t-values	cluster size
<b>Positive peaks</b>					
Mid-dorsolateral prefrontal cortex (area 9/46) Left	-50	30	28	8.86	>10000
Ventrolateral prefrontal cortex Left	-30	22	10	5.44	1720
Right	32	24	10	3.37*	32
Lateral posterior prefrontal cortex (area 8) Left	-52	20	32	6.48	>10000
Paracingulate/SMA Left	-6	18	48	4.53*	1712
Precentral gyrus (area 6) Left	-42	4	34	7.34	>10000
Left	-28	0	58	4.84	>10000
Caudate nucleus (body) Left	-18	-2	20	4.71	2168
Right	18	-16	24	4.61*	1720

***RANDOM SAME versus CONTROL Condition***

We found significant increase of the BOLD signal in the left dorsolateral PFC (area 9/46), the ventrolateral PFC bilaterally (area 47/12), the left SMA (area 8), and the lateral premotor cortex bilaterally (area 6) (Fig. 19 and Table 7). Subcortically, a significantly increased activity was found in the caudate nucleus, bilaterally as well as in the left thalamus.

**Table 7. Random same versus control condition**

Anatomical areas	Stereotaxic coordinates			t-values	cluster size
	x	y	z		
<b>Positive peaks</b>					
Dorsolateral prefrontal cortex (area 46/9)					
Left	-50	30	28	8.34	>10000
Ventrolateral prefrontal cortex (area 47/12)					
Left	-30	24	10	5.71	>10000
Right	30	28	4	4.50	680
Supplementary motor area (SMA)					
Left	-4	16	50	5.27	3216
Lateral prefrontal cortex (area 6)					
Left	-24	10	50	4.31	>10000
Left	-42	4	38	7.36	>10000
Right	26	0	54	5.02	1784
Caudate nucleus (body)					
Left	-18	-2	22	4.89	3976
Right	18	-6	22	5.47	4560
Thalamus					
Left	-10	-20	14	4.33	3976

***CONTINUOUS SHIFT versus RANDOM SAME***

We found significant activation in the left dorsolateral PFC (area 9/46) and in the right caudate nucleus (Table not shown).

***RANDOM SHIFT versus RANDOM SAME***

Only a single significant peak was observed in the left dorsolateral PFC (area 9/46) for this particular contrast (Table not shown).

***Correlation analysis for CONTINUOUS SHIFT Condition***

We observed a significant correlation between the level of BOLD signal and increasing trial position in the CONTINUOUS SHIFT condition, in the left dorsolateral PFC (area 46), the ventrolateral PFC bilaterally (area 47/12), and the left posterior PFC (area 8) as well as the left inferior frontal junction (area 6, 8, 44) (Fig. 20 and Table 8). Subcortically, significant activation was found in the right thalamus and in the left caudate nucleus. No frontal or subcortical activity correlated significantly with a decrease in trial position.

**Evolution of the BOLD signal across trials**

	DLPFC (area 9/46)	VLPFC (area 47/12)	Caudate nucleus
Continuous shift condition	↑ L	↑ B	↑ L
Same rule condition	↓ L	---	↓ B

**Figure 20. Correlation of the evolution of the BOLD signal according to the trial position.** Each box represents the evolution of the BOLD signal according to the trial position for two prefrontal regions and the caudate nucleus. The red upward arrow represents a significant increase of activity across trial, while the blue downward arrow represents a significant decrease in the BOLD signal as participants performed a specific condition. B, bilateral; L, left; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; VLPFC, ventrolateral prefrontal cortex.

### ***Correlation Analysis for the SAME RULE Condition***

We observed a significant correlation between the level of the BOLD signal and the increased trial position (as the time since the last set shift increases) in the premotor cortex bilaterally and the left insula (Fig. 20 and Table 9). Significant activation correlated with a decreasing trial position (as the time since the last set shift decreases) in the left dorsolateral PFC (area 9/46), the left cingulate cortex, as well as subcortically, in the right putamen, and the caudate nucleus bilaterally.

**Table 8. Correlation analysis for the continuous shift condition**

Anatomical areas	Stereotaxic coordinates				
	x	y	z	t-values	cluster size
<b>Positive peaks</b>					
Dorsolateral prefrontal cortex (area 46)					
Left	-46	34	18	4.13	7312
Ventrolateral prefrontal cortex (area 47/12)					
Left	-26	20	14	3.92	7312
Right	28	26	12	4.03*	392
Posterior prefrontal cortex (area 8)					
Left	-52	18	32	4.46	7312
Inferior frontal junction (area 6/8/44)					
Left	-42	6	38	4.73	7312
Thalamus					
Right	16	-14	18	4.20	576
Caudate nucleus					
Left	-18	-8	22	3.45	1032
Left	-18	-20	20	4.11	1032

**Table 9. Correlation analysis for the same rule condition**

Anatomical areas	Stereotaxic coordinates				
	x	y	z	t-values	cluster size
<b>Positive peaks</b>					
Posterior inferior frontal cortex (area 44/6)					
Left	-54	0	6	5.04	6088
Right	52	-4	4	4.23	3504
Insula					
Left	-40	0	-12	4.31	6088
<b>Negative peaks</b>					
Dorsolateral prefrontal cortex					
Left	-50	30	26	3.88	2360
Putamen					
Right	24	8	12	4.44	856
Caudate nucleus (body)					
Left	-18	2	26	4.05	1256
Right	18	-2	28	3.90	640
Cingulate cortex					
Left	-2	-30	28	4.92	2144

## Discussion

In the present study, we looked at the difference of the frontostriatal patterns of activation in different contexts of rule implementation. In particular, we examined the brain activity during the 4 conditions: one in which a different classification rule was applied on each one of the 12 consecutive trials, another in which the same rule was applied also for 12 consecutive trials, one in which a shift between 2 rules was needed after every 2, 3, or 4 trials, and the control condition in which the target card had to be matched with one of the reference cards. Relative to the control condition, the left dorsolateral PFC and the left posterior PFC exhibited increased activity in all conditions (i.e., CONTINUOUS SHIFT; ALTERNATING, including the random same and

random shift trials; and SAME RULE conditions) (Fig. 19A). Significant increases in activity in the depth of the horizontal ramus of the Sylvian fissure, involving area 47/12 of the ventrolateral PFC and the caudate nucleus, was observed during the sporadic shifting (RANDOM SHIFT) and the CONTINUOUS SHIFT conditions versus the CONTROL (Fig. 19). Of particular interest, we found the significantly increased activity in the same 2 regions in a series of trials in between shifts (i.e., RANDOM SAME vs. CONTROL condition), and this pattern of activity decreased when executing the same rule as the number of consecutive trials increased, that is, as the rule gets more familiar.

The ventrolateral PFC and the caudate nucleus were activated significantly in the 3 following contrasts: CONTINUOUS SHIFT, RANDOM SHIFT, and RANDOM SAME (each vs. the CONTROL condition) but not in the SAME RULE versus the CONTROL condition. The ventrolateral PFC was reported to be involved in the active selection process associated with the active retrieval, in which there is an active comparison of the stimulus in mind with the targeted stimuli leading to object selection, reducing the amount of ambiguity between the stimuli (Cadoret et al. 2001; Petrides 2002; Kostopoulos and Petrides 2003). Previous neuroimaging studies have shown the contribution of mid-ventrolateral PFC not only in the controlled retrieval of information within the memory, as opposed to a more automatic memory processing (Dove et al. 2006), but also when a specific array of stimuli need to be identified regardless of the sequence in which they were presented (Jonides et al. 1993; Owen,

Evans, et al. 1996). As for the caudate nucleus, neuroimaging studies have shown the involvement of this subcortical structure in the working memory tasks in which a manipulation of information was required as opposed to the maintenance/retrieval of the same material (Lewis et al. 2004), or in the planning of complex sequences of actions (Baker et al. 1996; Owen et al. 1996).

The activation of both the ventrolateral PFC and caudate nucleus was also shown in negative feedback processing in the WSCT, that is, when a set shift is required (Monchi et al. 2001). Monchi et al. (2006) examined specifically the events within a new card-sorting task (the Montreal Card Sorting Task) and found that these regions were significantly activated when a set shift needs to be planned leading to the use of a new rule of classification. They also showed that the ventrolateral PFC is involved in the retrieval of a rule independently of whether a set shift needs to be performed, but that the caudate nucleus is only involved when a set shift needs to be self-generated (Monchi et al. 2006). In the present study, it should be noted that, while the rule for classification is given to the participant, the response card that needs to be selected is not unlike the CONTINUOUS SHIFT condition of the Montreal Card Sorting Task (MCST), where both the rule and the card were implicitly suggested by the task (Monchi et al. 2006). This explains why the caudate nucleus was significantly activated in all the shifting conditions of the present study but was not in the CONTINUOUS SHIFT condition of the MCST. Most importantly, the new finding of the present study is that ventrolateral PFC and caudate nucleus had

significant activation in the contrast RANDOM SAME versus the CONTROL condition similarly to the 2 set-shifting versus CONTROL conditions. In these trials, participants had to apply the same rule for only 2, 3, or 4 consecutive trials following a set shift. As predicted, our results showed that regions associated with the set shifting, such as the ventrolateral PFC and the caudate nucleus, are still significantly activated during the contrast between the RANDOM SAME versus CONTROL conditions, most likely because the rule is not yet clearly established unlike the SAME RULE condition where such patterns of significant activity were not observed versus the CONTROL condition. Indeed, our present functional neuroimaging results support the behavioral notion of interference arising from the competing rules within a specific task (Allport and Wylie 2000; Wylie and Allport 2000). The switch cost associated with the set shift is measured as the difference in reaction time from non shifting trials subtracted from set-shifting trials. However, the difference in reaction time was shown to go beyond the actual set shift and would last for several trials after the set shift. This temporary elevation in reaction time is described to be linked with the ‘task-set reconfiguration’ in which a new rule of classification is applied for the first few times. This effect in reaction time was previously observed in tasks in which a rule needed to be applied for several trials. Indeed, Allport and Wylie reported that the participants responded faster in repeated trials of the same task in which only one condition was needed to be performed, as opposed to the repeated trials of the same task in which more than one condition was needed to be executed by the participants. In fact, this discrepancy in reaction times could be linked to

the settling of a new rule following a shift. In our study, our behavioral results are in agreement with this notion. The reaction time observed in the RANDOM SAME trials was significantly greater than that in the SAME RULE condition. In fact, the CONTROL and the SAME RULE conditions were the 2 conditions with the fastest reaction time. Moreover, our neuroimaging results showed the regions associated with a set shift continued to be solicited beyond the actual set shift, which is what we observed in the contrast RANDOM SAME versus CONTROL condition. Furthermore, considering that the SAME RULE condition is an extended version of the RANDOM SAME trials, we can assume that there is a decrease in activity in these regions following a certain number of trials. Indeed, in another analysis not shown here, we contrasted the RANDOM SAME trials with only the 4 first trials of the SAME RULE condition blocks to see whether the resulting activity is the same. None of our regions of interest were significantly activated or deactivated bringing further evidence that the decrease of the prefrontal regions in the SAME RULE condition is due to the continuous execution of a same rule of classification for a longer period (i.e., 4 trials or more using the same rule).

In support of the interpretation proposed in the previous paragraph, the correlation analysis looking at the BOLD activity, with respect to the trial position in the CONTINUOUS SHIFT condition, revealed that the ventrolateral PFC and the caudate nucleus are significantly more activated as the condition evolved across time. This may explain why significant activity was observed in the caudate nucleus in the CONTINUOUS SHIFT versus RANDOM SAME,

while it was not observed in the RANDOM SHIFT versus the RANDOM SAME. Indeed, the RANDOM SHIFT trials correspond to the first trials from the CONTINUOUS SHIFT condition. On the other hand, when correlating increasing trial position for the SAME RULE condition, no significant peak was observed in the dorsolateral PFC or the caudate nucleus as an increasing number of trials were performed within the condition. As discussed earlier, the ventrolateral PFC and the caudate nucleus regions have an important role in the set-shifting process, and it would be expected that they are increasingly solicited as more and more set shifts are required. Furthermore, both caudate nucleus and putamen correlated significantly with the reverse order of the trials, that is as the trials became closer to the first trial of the SAME RULE condition and also therefore to the last set shift, which comes from the preceding condition. Interestingly, at the beginning of the SAME RULE condition, the striatum is significantly active as the contrast between the RANDOM SAME and the SAME RULE condition also revealed. As the participants go through the condition, the activity in these regions decreases across time. In the SAME RULE condition, the frontostriatal network activity decreases significantly, as matching within the same rule is performed many times. This is likely due to the fact that the rule becomes clearly established and without interference, unlike the RANDOM SAME trials. This result complements nicely the contrast between the RANDOM SAME versus CONTROL condition and definitely helps clarify on how the brain deals functionally when a set shift is performed.

With regards to the ventrolateral PFC, as mentioned above, we found significant increase of activity in the correlation analysis, as trials increased in CONTINUOUS SHIFT condition only. This observation can be explained by the increasing level of ambiguity caused by 1) the changing stimulus that needs to be selected, but even more importantly by 2) the changing rule that needs to be considered on each trial to execute the proper selection. Indeed, as the number of trials being executed increases within this condition, the use of previous rules interfere gradually with the task at hand which, in turn, requires greater demands on the active retrieval process mentioned above. Significant activation was found in the ventrolateral PFC for SAME RULE versus CONTROL conditions. This can be explained that while the same rule is used throughout this condition, participants still need to actively compare the target stimulus with the reference stimuli at the level of the intra-rule selection (e.g., green vs. red for color), in order to execute the proper selection on each trial. However, since the rule remains the same throughout the condition, the level of ambiguity at the inter-rule level (e.g., color, shape, or form) remains stable across the different trials of the condition, which could explain the lack of correlation between the ventrolateral PFC activity and increasing trials in the SAME RULE condition.

As mentioned above, the dorsolateral PFC was active during all of our experimental conditions versus the CONTROL condition. Significantly increased activity in the dorsolateral PFC correlated with an increased trial position. Previous lesion studies in monkeys and functional neuroimaging

experiments have led to the proposal that the dorsolateral PFC is involved in the monitoring of events within the working memory and not the maintenance of information per se (Petrides 2000). According to this hypothesis, the dorsolateral PFC has an important role in keeping track of different events that may occur in different contexts. In our task, the rule of classification is given at the beginning of each trial. The proper rule of classification needed to be monitored in the working memory is to be then applied correctly to successfully complete a trial. Indeed, since participants were trained according to the 3 rules of classification, they needed to keep track of the proper rule given prior to the trial, especially given that they were not aware of the existence of specific conditions. Indeed, the dorsolateral PFC was required to keep track of these changing rules for all of the active conditions whether during set shifting or while using an ongoing rule. It is interesting that the increase in dorsolateral PFC activity correlated with an increased trial position in the CONTINUOUS SHIFT condition, while it correlated with a decreased trial position in the SAME RULE condition. With increasing trials in the CONTINUOUS SHIFT condition, the online monitoring demands increase as the classification rule constantly changes. On the other hand, in the SAME RULE condition, as the number of trials increases and the classification rule remains the same and the demand for online tracking diminishes.

Previous studies have shown the involvement of the basal ganglia in the associative learning tasks. More specifically, the ventral striatum was shown to be involved in the stimulus-reward association learning. Indeed, lesions in the

ventral striatum in rodents impaired the learning of the coupling between a stimulus and a reward (Atallah et al. 2007). On the other hand, lesions in the dorsal striatum impaired the selection of the rewarded versus the unrewarded stimuli; however, the encoding of the stimulus-response association is still intact. In humans, neuroimaging studies have shown the involvement of the ventral striatum to correlate with the degree to which an implicit motor task is learned, especially in the early stage of a novel task (Reiss et al. 2005), regardless to whether it is reinforced with a reward or not. Conversely, the dorsal striatum has been significantly activated in tasks in which the stimulus-response contingency changes over time (Rogers et al. 2000; Grinband et al. 2006; Monchi et al. 2006). A recent study from MacDonald et al. (2011) has provided evidence that the ventral striatum plays a crucial role in the general associative learning, while the dorsal striatum, more specifically the caudate nucleus, is preferentially engaged during decision making, according to the integration of conflicting situational information (such as those that occur during a set shift). In our study, such conflicting information increases with a set-shift trial, and even more so if multiple shift trials occur consecutively. Indeed, the execution of a new rule significantly solicited the caudate nucleus and its level of activation increased over time (with increasing trial position) in the CONTINUOUS SHIFT condition, while it decreased over time in the SAME RULE condition.

As mentioned above, our study also tapped on the notion of extradimensional and intradimensional shifts (Owen et al. 1991). In the SAME RULE condition,

participants select a different stimulus within the same rule or dimension at every trial (e.g., red, blue, green, or yellow if color is required), as opposed to the CONTINUOUS SHIFT condition where a stimulus using a different dimension or rule (e.g., shape, number, or color) needed to be selected. The CONTINUOUS SHIFT condition has a significantly greater reaction time as opposed to the SAME RULE condition supporting the idea that extradimensional shifts are more demanding than intradimensional shifts. In an intradimensional shift, subjects have to choose another stimulus, but within the same dimension (corresponding to a rule in the present study) as opposed to an extradimensional shift in which participants have to change from one task set (or rule) to another as well as one stimulus to another, increasing the level of cognitive control. Other studies have reported similar results in terms of reaction time differences in the dimensional shifts (Rogers et al. 2000; Hampshire and Owen 2006). In terms of neuroimaging data, Rogers et al. (2000) reported significant activity in the dorsolateral and posterior PFC regions, but did not observe activation in the ventrolateral PFC and caudate nucleus. This difference may be due to the block-design positron emission tomography setup which might not have been sensitive enough to capture the transient effect of the different events within a set shift as reported here. More recently, Hampshire and Owen (2006) showed significant activation in the ventrolateral PFC in extradimensional shifts using fMRI but did not report significant activity in the caudate nucleus possibly because it was not chosen as a region of interest in their study.

## **Conclusion**

The present article contributes to further clarify the role of PFC and caudate nucleus in set shifting. One can argue that when a set shift is performed, there is still a fair amount of uncertainty associated with the newly used rule and the former rule of classification. The ventrolateral PFC and caudate nucleus activity seems involved in resolving this uncertainty. Once a rule is well established, this ambivalence disappears and the activity in the ventrolateral PFC and caudate nucleus decreases. As shown in the present study, regardless of whether the participants were required to change rule continuously or sporadically, the ventrolateral PFC and the caudate nucleus were significantly active. Importantly, these same structures were active during the execution of the same rule for a short period of trial, showing that the regions involved in a set shift are not only active during the set shift but also during the following trials.

The present findings have implications for many cognitive functional neuroimaging protocols in which participants are asked to switch frequently from one condition to another. This switching between conditions could activate regions related to the set shifting even if some precautionary steps were to be taken, such as removing the first trial after the set shift. We argue that a new rule needs to be applied on multiple occasions before the brain areas usually associated with set shifting significantly decrease in activation. Further studies should be conducted with this respect to clarify the different steps in the cognitive processes behind the set shifting until a rule is being fully established.

**Acknowledgement.** The authors would like to thank all the participants, the staff of the functional Neuroimaging Unit at the CRIUGM for the practical help as well as support. Conflict of Interest : None declared.

Funding Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (grant No 327518 to O.M.).

## References

- Allport A, Wylie G. 2000. Task-switching, stimulus-response binding, and negative priming. In: Monsell S, Driver J, editors. Control of cognitive processes: attention and performance XVIII. Berkshire (UK): MIT Press. p. 35-70.
- Amunts K, Schleicher A, Bürgel U, Mohlberg H, Uylings HB, Zilles K. 1999. Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *J Comp Neurol.* 412:319--341.
- Atallah HE, Lopez-Paniagua D, Rudy JW, O'Reilly RC. 2007. Separate substrates for skill learning and performance in the ventral and dorsal striatum. *Nat Neurosci.* 10:126--131.
- Baker SC, Rogers RD, Owen AM, Frith CD, Dolan RJ, Frackowiak RSJ, Robbins TW. 1996. Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia.* 34:515--526.
- Berman KF, Ostrem JL, Randolph C, Gold J, Goldberg TE, Coppola R, Carson RE, Herscovitch P, Weinberger DR. 1995. Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologia.* 33:1027--1046.
- Cadoret G, Pike GB, Petrides M. 2001. Selective activation of the ventrolateral prefrontal cortex in the human brain during active retrieval processing. *Eur J Neurosci.* 14:1164--1170.

- Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. 1994. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr.* 18:192--205.
- Devlin JT, Poldrack RA. 2007. In praise of tedious anatomy. *Neuroimage.* 37:1033--1041.
- Dove A, Brett M, Cusack R, Owen AM. 2006. Dissociable contributions of the mid-ventrolateral frontal cortex and the medial temporal lobe system to human memory. *Neuroimage.* 31:1790--1801.
- Grinband J, Hirsch J, Ferrera VP. 2006. A neural representation of categorization uncertainty in the human brain. *Neuron.* 49:757--763.
- Hampshire A, Owen AM. 2006. Fractionating attentional control using event-related fMRI. *Cereb Cortex.* 16:1679--1689.
- Jonides J, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Minoshima S, Mintun MA. 1993. Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature.* 363:623--625.
- Kostopoulos P, Petrides M. 2003. The mid-ventrolateral prefrontal cortex: insights into its role in memory retrieval. *Eur J Neurosci.* 17:1489--1497.
- Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. 2004. Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Eur J Neurosci.* 19:755--760.
- MacDonald PA, MacDonald AA, Seergobin KN, Tamjeedi R, Ganjavi H, Provost JS, Monchi O. 2011. The effect of dopamine therapy on ventral

and dorsal striatum-mediated cognition in Parkinson's disease: support from functional MRI. *Brain*. 134:1447--1463.

Milner B. 1963. Effects of different brain lesions on card sorting: the role of the frontal lobes. *Arch Neurol*. 9:90--100.

Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. 2001. Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 21:7733--7741.

Monchi O, Petrides M, Strafella AP, Worsley KJ, Doyon J. 2006. Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Ann Neurol*. 59:257--264.

Nagahama Y, Okada T, Katsumi Y, Hayashi T, Yamauchi H, Oyanagi C, Konishi J, Fukuyama H, Shibasaki H. 2001. Dissociable mechanisms of attentional control within the human prefrontal cortex. *Cereb Cortex*. 11:85--92.

Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 9(1):97--113.

Owen AM, Roberts AC, Polkey CE, Sahakian BJ, Robbins TW. 1991. Extradimensional versus intra-dimensional set shifting performance following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalohippocampectomy in man. *Neuropsychologia*. 29(10):993--1006.

- Owen AM, Doyon J, Petrides M, Evans AC. 1996. Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. *Eur J Neurosci.* 8:353--364.
- Owen AM, Evans AC, Petrides M. 1996. Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study. *Cereb Cortex.* 6:31--38.
- Petrides M. 2000. The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp Brain Res.* 133:44--54.
- Petrides M. 2002. The mid-ventrolateral prefrontal cortex and active mnemonic retrieval. *Neurobiol Learn Mem.* 78:528--538.
- Reiss JP, Campbell DW, Leslie WD, Paulus MP, Stroman PW, Polimeni JO, Malcolmson KA, Sareen J. 2005. The role of the striatum in the implicit learning: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport.* 16(12):1291--1295.
- Rogers RD, Andrews TC, Grasby PM, Brooks DJ, Robbins TW. 2000. Contrasting cortical and subcortical activations produced by attentional-set shifting and reversal learning in humans. *J Cogn Neurosci.* 12:142--162.
- Talairach J, Tournoux P. 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Stuttgart: Thiemes.
- van den Heuvel OA, Groenewegen HJ, Barkhof F, Lazeron RHC, van Dyck R, Veltman DJ. 2003. Frontostriatal system in planning complexity: a

parametric functional magnetic resonance version of Tower of London task.

Neuroimage. 18:367--374.

Worsley KJ. 2005. Spatial smoothing of autocorrelations to control the degrees of freedom in fMRI analysis. Neuroimage. 26:635--641.

Worsley KJ, Liao CH, Aston J, Petre V, Duncan GH, Morales F, Evans AC. 2002. A general statistical analysis for fMRI data. Neuroimage. 15:1--15.

Wylie G, Allport A. 2000. Task switching and the measurement of switch cost. Psychol Res. 63:212--233.

## **Chapitre V. Article III**

### **Article III.**

Provost, JS. & Monchi, O. Regions associated with the default mode network increase with familiarity. (to be submitted to *European Journal of Neuroscience*)



Dans l'avant-dernier chapitre, nous vous présentons nos derniers résultats sur l'interaction entre les régions associées au réseau par défaut et les régions fronto-striatales. Cet article est sous sa forme finale et il est prêt pour être soumis.

À la suite de nos conclusions de l'article II, où nous avons suggéré que l'aspect de familiarité pourrait expliquer la diminution des régions fronto-striatales lors de l'exécution d'une même règle pendant une longue période, nous nous sommes penché sur la contribution possible du réseau par défaut dans la familiarité. En comparant les régions fronto-striatales avec les certaines régions associées au réseau par défaut, nous avons remarqué que les deux réseaux réagissent de façon opposée autant dans l'analyse de contraste que dans l'analyse de corrélation pour la condition de changement continu et celle où aucun changement de règle est requis. Ce qui est d'autant plus intéressant, c'est l'augmentation de l'activation des régions associées au réseau par défaut lors de l'analyse de corrélation de la condition où aucun changement de règle n'est requis. Cette condition demande tout de même un certain niveau de contrôle, car le participant doit quand même vérifier la règle et l'appliquer en fonction des stimuli présentés. Cependant, vu que la règle reste la même pour une longue période d'essais, on a associé l'augmentation du réseau par défaut à une façon de contribuer à l'aspect de familiarité d'une tâche. Ce résultat est intéressant, car le niveau de difficulté reste le même d'une condition à l'autre; uniquement le fait d'appliquer une nouvelle règle ou une même règle pendant une longue période contribue à affecter le comportement des deux réseaux.



## **Regions associated with the default mode network increase with familiarity**

*Jean-Sebastien Provost<sup>1,2</sup> and Oury Monchi<sup>1,2</sup>.*

1. Functional Neuroimaging Unit, Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, 4565 Queen Mary Road, Montréal, Québec H3W 1W5, Canada,
2. Department of Radiology, University of Montreal, Montréal, Québec, Canada,

Total number of pages: **30**, Figures : **3**, Tables : **4**

Total number of words: Manuscript : 4721; Abstract : **243**; Introduction: **732**

**Keywords: executive processes, set-shifting, default mode network, functional MRI, prefrontal cortex, striatum**

**Abstract**

Different studies have reported the activation of specific brain regions during resting state period, and they have been described as being part of a particular network called the default mode network (DMN). It has been shown that the DMN would deactivate during goal-directed tasks, but the actual relationship between these tasks and the DMN is still a matter of debate. In a previous study, we reported a specific pattern of activation of the frontostriatal regions during a set-shifting task in which the activity of these regions were increasing as set-shifts were performed continuously and decreasing when the same rule was executed repeatedly. The present study aimed at assessing the relationship between lateral frontostriatal regions and the DMN. We hypothesized that the DMN would be anticorrelated with frontostriatal regions so the DMN would be more deactivated as set-shifts are executed for a long period, but would start increasing when the same rule is being executed for a long period. Here, fifteen participants underwent functional magnetic resonance imaging while performing a card-sorting task. We observed increased activity in the frontostriatal regions as more set-shifts are being performed while the DMN gets more deactivated. Interestingly, as decreased activity was observed in the frontostriatal regions during the execution of the same rule for a long period, the DMN showed increasing activity. We argue that there is an anticorrelation between the frontostriatal regions and the DMN, but also that the DMN could show positive activation during performance of a familiar goal-directed task.

## Introduction

The brain is undeniably needed for any kind of goal-directed behaviours. However, much of its resources are also required when no particular task is required. Such observations of brain activity have revealed that some brain regions are consistently activated during a rest period (Greicius M *et al.*, 2003; Gusnard D and M Raichle, 2001). These correlating activations of brain regions have led to describe these areas as part of a greater network that was referred to the default mode network (Raichle M *et al.*, 2001). This network is known to include regions such as the medial prefrontal cortex, the posterior cingulate cortex, temporal cortex, and posterior parietal cortex (Chee MWL and WC Choo, 2004; Gould RL *et al.*, 2006; Gusnard D and M Raichle, 2001; Mason MF *et al.*, 2007; Raichle M *et al.*, 2001). Interestingly, the same network is known to be deactivated when a cognitive task is performed (Mazoyer B *et al.*, 2001; Shulman G *et al.*, 1997), and it is usually referred to as a task-induced deactivation (TID). A number of studies have reported a direct link between task difficulty and the TID (Leech R *et al.*, 2011; Pochon JB *et al.*, 2002). Indeed, a study by McKiernan and colleagues have revealed that TID co-varied with the increased level of task difficulty (McKiernan KA *et al.*, 2003). In their task context, task difficulty was assessed by increased short-term memory loads and target discriminability affecting task performance resulting in an increase of errors and response time, all of which augmenting TID.

Most of the tasks described in the previously mentioned studies required the use of executive functions as their active condition. In these tasks, specific aspects of the executive functions are being manipulated, but usually in such a way to alter task difficulty by increasing the number of items to memorize for instance. Another aspect of executive function that was not previously studied in the context of TID is set-shifting. Set-shifting refers to the ability to change our attention from one response set to another according to the changing goals of a task.

Several neuroimaging studies have shown the involvement of specific cerebral regions in set-shifting (Berman KF *et al.*, 1995; Monchi O *et al.*, 2001; Monchi O *et al.*, 2006; Nagahama Y *et al.*, 2001; Rogers RD *et al.*, 2000). Indeed, using functional magnetic resonance imaging (fMRI), Monchi and colleagues (2001) used a computerized version of the widely used neuropsychological test, Wisconsin Card Sorting Task (WCST), to assess the effect on brain activation during the performance of a set-shift. Their study revealed a significant increase of activation in area 47/12 of the ventrolateral prefrontal cortex (PFC), area 46 and 9 of the dorsolateral PFC and the caudate nucleus during the planning of a set-shift, while the posterior PFC and the putamen were observed during the execution of the set-shift. More recently, we have shown that activity in these regions increases with the number of consecutive set-shifts that are performed and decreases with the number of consecutive trials where the same rule for classification is used (Provost J-S *et al.*, 2011). More specifically, with a WCST-like task, participants had to perform a matching task in which

the rule that needed to be applied was given to the participants. In the ‘continuous shift’ condition, participants had to execute a set-shift on each trial on consecutive trials, while in the ‘same rule’ condition, they had to applied the same rule on consecutive trials. A correlation analysis with trial position revealed that frontostriatal regions increased their activity as participants were performing through the ‘continuous shift’ condition, while they decreased as they were advancing in the ‘same rule’ condition. However to date, we have not investigated the effect on the DMN of shifting or maintaining rule on consecutive trials. For the purpose of this article, frontostriatal regions will refer to the circuit including only part of the lateral PFC as opposed to medial ones which are usually associated with the DMN.

The aim of the present study was to investigate how the frontostriatal pathway and the DMN interact with each other. More specifically, we hypothesized that these two sets of regions would be anticorrelated. In particular, unlike frontostriatal regions, we expected that the involvement of regions associated with the DMN, especially the medial PFC, would augment as number of trials using the same rule consecutively increases, while deactivation of the DMN would correlate with the number of consecutive trials where a set-shift (or change of rule is required). To assess this effect, we used a task that was developed in our laboratory (Provost J-S *et al.*, 2011) in which a target item needed to be associated with a reference item according to a specific rule given by the task.

## **Materials and methods**

### ***Subjects***

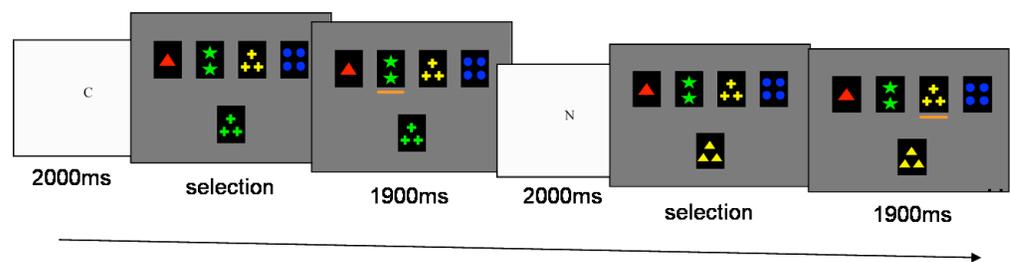
Fifteen subjects (seven males, eight females), 20 to 29 years old (mean age: 23.9; SD: 2.8), participated in this study. They were all right-handed, as assessed with the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield RC, 1971), and had no history of psychiatric or neurological disorders. Informed, written consent was obtained from all participants according to the requirements of the research ethics committee of the Regroupement Neuroimagerie Québec (CMER-RNQ). This committee follows the guidelines of the Tri-Council Policy Statement of Canada, the civil code of Quebec, the Declaration of Helsinki, and the code of Nuremberg.

### ***Cognitive task***

The present fMRI study used a mixed design paradigm in order to look at the specific change in the BOLD signal during the selection process. A longer description of the cognitive protocol can be found in Provost et al. (2011). The task was developed using the stimulus presentation software 'Media Control Function' (Digivox, Montreal, Canada). The stimuli were presented via an LCD projector onto a mirror placed in front of the participant in the scanner. On the screen, the same four reference cards were displayed throughout the experiment, showing respectively one red triangle, two green stars, three yellow crosses, and four blue circles (Figure 21). On each trial, a different test card was presented in the middle of the screen and the participants were required to

pair the test card with one of the reference cards based on a shared attribute (color or shape or number). The rule of classification was presented to the participant before each trial, unlike the classical WCST. A letter cue (“N”=number, “S”=shape, “C”=color, or “I”=identical) was presented at the beginning of each trial to specify the rule for classification. The letter cue “I” (identical) indicated that the test card would be the same as one of the reference cards and the subject would have to classify on the basis of identity. The subjects indicated their selection by using a magnetic resonance compatible button box that was placed in their right hand for which the left button moved a cursor under the reference cards from left to right, while the right button was used to validate the subject’s selection.

### Cognitive task



**Figure 21. Description of the cognitive task.** Here is an example of two typical trials of the cognitive task. First, the rule of classification is presented for a fixed period of 2000ms via a cue presentation. Then, the participant is asked to select one of the reference cards according to the previously presented cue indicating the rule to apply. Finally, the screen freezes for 1900ms before the beginning of a new trial.

Each trial consisted of two distinct events: the indication of the rule to use, and the matching period. The length of the matching periods depended on the subject’s response time and provided the de-synchronization necessary between

the stimuli and frame acquisition in order to perform event-related analysis. After a selection was made, the screen froze for 1900ms before the beginning of another trial.

Three conditions were presented during the scanning session. In the “**CONTINUOUS SHIFT**” condition, a different rule of classification was provided on each one of twelve consecutive trials. In the “**SAME RULE**” condition, participants matched the test card with one of the reference cards according to the same rule for twelve consecutive trials. The rule was selected randomly by the computer program and all rules were used equally often during the experiment. In the “**CONTROL**” condition, the test card was the same as one of the reference cards and the subjects were required to match it with its twin.

Each participant was properly trained by completing three blocks of the three conditions randomly presented and they all reached a level of 95% of correct answers before the scanning session. A block is defined as a set of the three conditions randomly presented.

### ***MRI acquisitions***

Scanning was performed in the 3T Siemens Trio Magnetom MRI Scanner at the Functional Neuroimaging Unit of the CRIUGM. The session started with a scout for positioning the subject. This was followed by a T1-weighted acquisition for anatomical localization. Then, it was followed by four runs of

T2\*-weighted functional acquisitions. Each functional run lasted 10.5 minutes and consisted of 252 frames, each acquired at every 2.5 seconds. Each frame contained thirty-six slices placed along the anterior commissure/posterior commissure with a matrix of 64x64 pixels, an isotropic voxel size of 3.4x3.4x3.4 mm<sup>3</sup>. The FA was 90° and the TE 30ms.

### ***Data analysis***

The methods for data analysis were the same as those in Monchi et al. (2001; 2006) using the fmristat analysis software developed by Worsley et al. (2002) <http://www.math.mcgill.ca/keith/fmristat/> combined with the minc tools. The first two frames in each run were discarded. Images from each run were first realigned to the third frame for motion correction and were smoothed using a 6 mm full width half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel. The statistical analysis of the fMRI data was based on a linear model with correlated errors. The design matrix of the linear model was first convolved with a difference of two gamma hemodynamic response functions timed to coincide with the acquisition of each slice. The correlation structure was modeled as an autoregressive process. At each voxel, the autocorrelation parameter was estimated from the least squares residuals, after a bias correction for correlation induced by the linear model. The autocorrelation parameter was first regularized by spatial smoothing and was then used to "whiten" the data and the design matrix. The linear model was re-estimated using least squares on the whitened data to produce estimates of effects and their standard errors. The resulting effects and standard effect files were then spatially normalized by

nonlinear transformation into the standard proportional stereotaxic space of Talairach and Tournoux (1988) using the algorithm of Collins et al. and the ICBM152 atlas as an approximation (Collins DL *et al.*, 1994). Anatomical images were also normalized to the same space using the same transformation. In a second step, runs, sessions and subjects were combined using a mixed effects linear model. A random effects analysis was performed by first estimating the ratio of the random effects variance to the fixed effects variance, then regularizing this ratio by spatial smoothing with a Gaussian filter. The amount of smoothing was chosen to achieve 100 effective degrees of freedom (Worsley KJ, 2005). Statistical maps were thresholded at  $p < 0.05$  correcting for multiple comparisons using the minimum between a Bonferroni and random field correction. This corresponds to a t-statistics equal or above 4.3 or a cluster size larger than  $420 \text{ mm}^3$  and only those peaks are reported here unless mentioned otherwise.

An event-related analysis was performed considering only the selection period which corresponded to the time period that started with the presentation of the stimuli and ended with the selection of one reference card indicating the choice of the participant. Two contrasts were generated from the statistical analysis for the comparison between trials, and two statistical maps were produced for the correlation analysis. We examined both positive and negative peaks of the following contrasts: (1) CONTINUOUS SHIFT minus the CONTROL condition; and (2) SAME RULE minus CONTROL condition. For the correlation analysis, we looked at the effect of trial position on the BOLD

signal within the CONTINUOUS SHIFT and SAME RULE conditions (not contrasted with the control condition), separately. In this analysis, a covariate was added assigning different weights according to the trial position within a given block. Both positive and negative are reported for the correlation analyses.

## **Results**

### ***Behavioural data***

All fifteen participants completed the task. Behavioural data were analyzed using SPSS 17.0 for Windows. The mean percentage of errors for all conditions together was at 1.4%. More specifically, we observed 3.4% of errors in the CONTINUOUS SHIFT condition, 0.8% in the SAME RULE condition, and 1.1% of errors in the CONTROL condition. We found a significant difference in the number of errors in the CONTINUOUS SHIFT versus the SAME RULE condition [ $t(4213) = 2.19, p < .05$ ]. Also, there was a significant difference when comparing the RANDOM SHIFT with the CONTROL condition [ $t(3054) = 2.00, p < .05$ ].

The average reaction time for the CONTINUOUS SHIFT condition was 1515ms (SD = 645ms), 1425ms (SD = 633ms) for the SAME RULE condition, and 1325ms (SD = 593ms) for the CONTROL condition.

We examined the difference in the reaction times for the three conditions. There were significant reaction time differences among all conditions ( $[F(2)=43.54; p<.001]$ ); CONTINUOUS SHIFT vs. SAME RULE,  $t(4281) = 4.63$ ,  $p<0.001$ ; CONTINUOUS SHIFT vs. CONTROL,  $t(4261) = 10.03$ ,  $p<0.001$ ; SAME RULE vs. CONTROL,  $t(4270) = 5.32$ ,  $p<0.001$ .

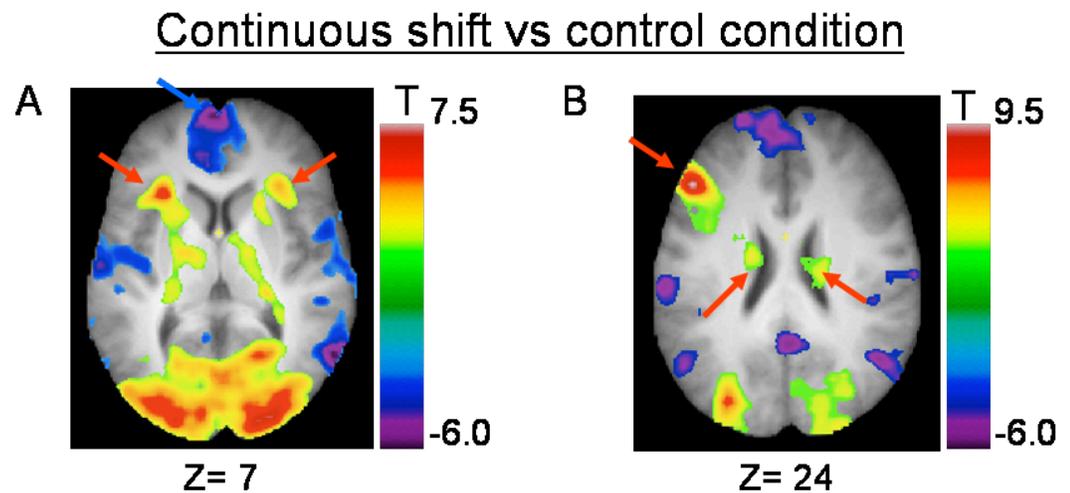
### ***fMRI data***

A whole-brain analysis was performed for the contrasts of interest. For the fMRI analysis, trials with errors were removed. In conditions in which a set-shift needed to be performed, the medial PFC (mPFC), the cingulate cortex, as well as the medial and superior temporal cortex (major components of the DMN) showed a decrease in activity, and this anticorrelation increased following the trial order, while we observed significant increase of activation in the ventrolateral and dorsolateral areas of the PFC as well as in the striatum, and an increase in their activity as trial number increases. Similarly, a significant increase of activity was observed in the mPFC, the cingulate cortex and the superior temporal cortex while a significant decrease of activity in the dorsolateral PFC and the caudate nucleus was observed as the number of trials increased in the SAME RULE condition

### ***CONTINUOUS SHIFT versus CONTROL condition***

We found significant increased activity in the left dorsolateral PFC (area 9, 9/46), the ventrolateral PFC (area 47/12), the Supplementary Motor Area (SMA) bilaterally, the left posterior PFC, the left fusiform area, cerebellum and

the middle occipital cortex bilaterally, the right posterior cingulate cortex and middle temporal cortex, and the left superior parietal lobule (Figure 22; Table 10). Subcortically, we observed significant activation in the caudate nucleus and ventrolateral nucleus of the thalamus bilaterally, and the left postero-lateral nucleus of the thalamus. On the other hand, we observed a significant decrease in activity in the left frontopolar cortex, the medial superior frontal cortex bilaterally, the right posterior PFC, the left anterior cingulate cortex, bilateral insula, superior temporal cortex, middle temporal cortex, and parahippocampal cortex, the left precentral cortex, and the bilateral middle temporal cortex and lateral parietal cortex.



**Figure 22.** Location of the peaks in the frontal areas in the contrast between the continuous shift and control condition. A. The left panel shows a horizontal section through the VLPFC and mPFC at  $Z = +7$ . The blue arrow is pointing at the mPFC, while the red arrows are highlighting the VLPFC. B. The right panel shows a horizontal section through the DLPFC and caudate nucleus at  $Z = +24$ . The top arrow is pointing at the DLPFC, while the two others are pointing at the caudate nuclei. A threshold at  $t = \pm 2.5$  has been applied to the image on the left, while the image on the right has been thresholded at  $t = \pm 3.5$ .

**Table 10. Continuous shift vs. control condition**

Anatomical areas	Stereotaxic coordinates			t-values	cluster size
	x	y	z		
<b>Positive peaks</b>					
Dorsolateral prefrontal cortex (area 9, 46/9)					
Left	-48	30	24	9.47	>10000
Ventrolateral prefrontal cortex (area 47/12)					
Left	-28	22	8	5.91	>10000
Right	32	28	6	4.67	1544
Paracingulate/SMA					
Left	-4	16	50	4.85	3864
Right	10	16	48	4.76	3864
Posterior prefrontal cortex (area 6, 8 )					
Left	-42	4	34	7.47	>10000
Left	-50	16	32	6.56	>10000
Caudate nucleus (body)					
Left	-16	-10	26	4.93	>10000
Right	18	-16	26	5.18	6912
Right	26	-30	12	4.73	6912
Thalamus					
Left	-14	-10	10	4.64	>10000
Left	-20	-22	16	5.25	>10000
Right	20	-14	18	4.88	6912
Inferior parietal lobule					
Left	-42	-42	42	5.61	>10000
Fusiform area					
Left	-44	-44	-8	5.27	>10000
Cerebellum - Declive					
Left	-36	-58	-18	4.95	>10000
Middle occipital gyrus (area 18 & 19)					
Left	-42	-66	-4	8.20	>10000
Right	20	-94	14	7.28	>10000
Posterior cingulate cortex (area 31)					
Right	18	-62	10	5.75	>10000
Middle temporal gyrus					
Right	30	-68	18	4.95	>10000
Superior parietal lobule (area 7)					
Left	-26	-68	48	9.44	>10000
Cerebellum – Posterior lobe					
Right	6	-78	-22	6.37	>10000
Cuneus					
Right	2	-88	12	5.71	>10000
Inferior occipital gyrus (area 18)					
Left	-34	-88	4	8.45	>10000
Right	22	-96	4	7.27	>10000

---

<b>Negative peaks</b>					
Frontopolar cortex (area 10)					
Left	-2	64	6	5.85	>10000
Superior frontal gyrus (medial area 9)					
Left	-6	54	28	5.20	>10000
Left	-20	38	54	4.39	>10000
Right	12	42	50	5.95	>10000
Posterior prefrontal cortex (area 8)					
Right	6	52	42	4.98	>10000
Right	18	32	48	4.71	>10000
Anterior cingulate cortex (area 32)					
Left	-4	44	30	4.64	>10000
Subcallosal gyrus					
Left	-10	12	-12	4.22	688
Insula					
Left	-40	6	-10	4.42	>10000
Right	44	-28	22	4.46	7432
Superior temporal gyrus (area 22)					
Left	-60	-2	0	5.49	>10000
Right	54	-2	18	5.02	3176
Middle temporal gyrus (area 21)					
Left	-50	-6	-18	5.05	>10000
Right	52	-10	-16	4.75	3176
Parahippocampal cortex/Amygdala					
Left	-28	-8	-16	4.60	>10000
Right	24	-6	-16	5.32	3104
Precentral gyrus (area 6)					
Left	-62	-16	40	5.66	>10000
Postcentral gyrus					
Left	-62	-20	22	4.99	>10000
Right	66	-16	26	4.43	7432
Posterior cingulate cortex/Paracentral lobule (area 31)					
Left	-2	-28	50	8.00	>10000
Right	2	-50	30	5.70	>10000
Middle temporal gyrus (area 37)					
Right	60	-62	6	5.87	>10000
Lateral parietal cortex					
Left	-54	-68	34	5.84	7960
Right	56	-62	32	5.98	>10000
Right	58	-50	46	4.92	>10000

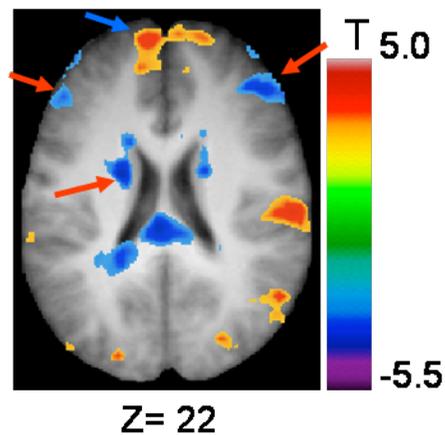
---

### ***SAME RULE versus CONTROL condition***

We found significant activation in the left dorsolateral PFC (area 9/46), the left lateral premotor cortex (area 6), the fusiform cortex bilaterally, the right posterior parietal cortex, as well as the cerebellum and the occipital cortices (Figure 23; Table 11). In terms of deactivation, we observed significant

activity in the left medial PFC, the medial superior frontal cortex bilaterally, the bilateral lateral PFC, the left postcentral cortex, and the posterior insula, posterior cingulate cortex, and lateral parietal cortex bilaterally.

### Same rule condition



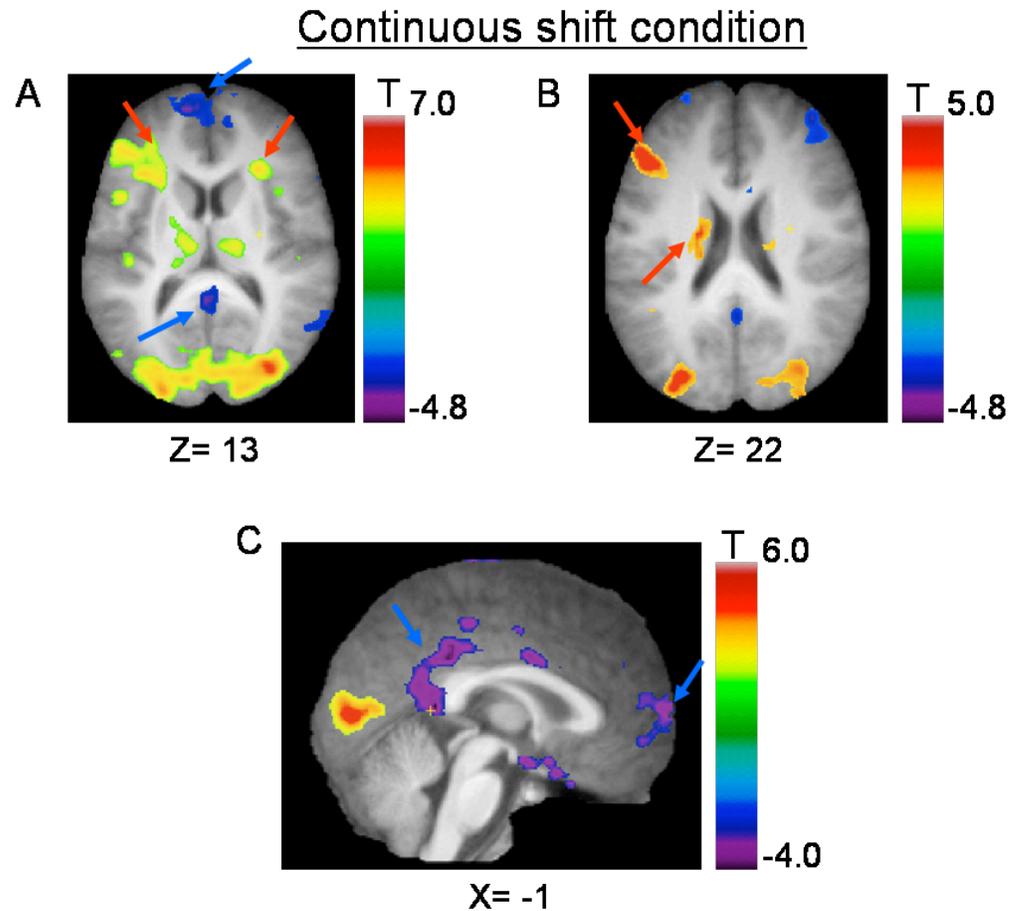
**Figure 23.** Location of the peaks in the frontal areas in the contrast between the *SAME RULE* and control condition. The image shows a horizontal section through the DLPFC and caudate nucleus at  $Z = +22$ . The top blue arrow is pointing at the mPFC, while the two lateral red arrows are pointing at the DLPFC. The other red arrow close to the lateral ventricle is pointing at the head of the caudate nucleus. A threshold at  $t = \pm 2.5$  has been applied to the image.

**Table 11. Same rule vs. control condition**

Anatomical areas	Stereotaxic coordinates				
	x	y	z	t-values	cluster size
<b>Positive peaks</b>					
Dorsolateral prefrontal cortex (area 46/9)					
Left	-48	30	28	7.57	>10000
Lateral premotor cortex (area 6)					
Left	-40	4	34	6.88	>10000
Cerebellum (Anterior lobe - Culmen)					
Left	-36	-52	-18	5.32	>10000
Fusiform area					
Left	-38	-56	-14	5.51	>10000
Right	40	-60	-10	5.09	>10000
Inferior occipital gyrus (area 19)					
Left	-42	-64	-2	6.65	>10000
Right	40	-78	-2	5.22	>10000
Superior parietal lobule (area 7)					
Left	-24	-66	48	8.27	>10000
Cerebellum – Posterior lobe (Declive)					
Right	6	-78	-18	4.39	584
Middle occipital gyrus (area 19)					
Left	-36	-88	-4	8.55	>10000
Right	30	-88	6	5.97	>10000
Inferior occipital gyrus (area 18)					
Left	-30	-90	-2	8.26	>10000
Right	30	-86	-6	4.86	>10000
Cuneus (area 18)					
Left	-10	-98	6	5.37	>10000
Right	16	-98	8	4.80	>10000
<b>Negative peaks</b>					
Medial prefrontal cortex					
Left	-6	64	6	4.11	>10000
Left	-6	50	30	4.06	>10000
Medial superior frontal cortex					
Left	-10	48	38	3.99	>10000
Right	10	42	50	4.34	>10000
Lateral prefrontal cortex					
Left	-20	22	62	3.87	424
Right	32	20	50	3.80	704
Postcentral cortex					
Left	-50	-18	20	4.34	2640
Posterior insula/Parietal opercula					
Left	-42	-26	24	4.16	2640
Right	48	-28	22	3.98	440
Posterior cingulate cortex/Paracentral lobule					
Left	-2	-32	50	6.25	1024
Right	4	-52	36	3.94	1792
Lateral parietal cortex (area 39)					
Left	-54	-68	32	5.40	6792
Right	50	-66	36	5.34	6632

***Correlation analysis for CONTINUOUS SHIFT condition***

We observed a positive significant correlation between the level of BOLD signal and increasing trial position in the CONTINUOUS SHIFT condition, in the left dorsolateral PFC (area 46), ventrolateral PFC bilaterally (area 47/12), and left posterior PFC (area 8) as well as the left inferior frontal junction (area 6, 8, 44) (Figure 24 & Table 12). In the more posterior regions, we found activation in the left occipito-temporal junction, the left cuneus, the left posterior parietal cortex, as well as in the right cerebellum and bilateral occipital cortices. Subcortically, significant activation was found in the right thalamus and in the left caudate nucleus. No frontal or subcortical activity correlated significantly with a decrease in trial position. On the opposite, significant anticorrelation was observed in the left medial PFC, the right amygdala, the superior temporal sulcus and the posterior cingulate cortex bilaterally, and the right middle temporal and posterior parietal cortices bilaterally.



**Figure 24.** Location of the peaks in the frontal and DMN regions in the correlation analysis for the continuous shift condition. **A.** The top left panel shows a horizontal section at  $Z = +13$ . The blue arrows are pointing at the mPFC on the top and the posterior cingulate cortex at the bottom. The red arrows are highlighting the VLPFC. **B.** The top right panel shows a horizontal section through the DLPFC and caudate nucleus at  $Z = +22$ . The top arrow is pointing at the DLPFC, while the other is indicating the caudate nucleus. **C.** The bottom center panel shows a sagittal section through regions associated with the DMN at  $X = -1$ . The blue arrow on the left is indicating the posterior cingulate cortex, while the arrow on the right is pointing at the mPFC. All the images have been thresholded at  $t = \pm 2.5$ .

**Table 12. Correlation analysis for the *CONTINUOUS SHIFT* condition**

Anatomical areas	Stereotaxic coordinates			t-values	cluster size
	x	y	z		
<b>Positive peaks</b>					
Dorsolateral prefrontal cortex (area 46)					
Left	-46	34	18	4.13	7312
Ventrolateral prefrontal cortex (area 47/12)					
Left	-26	20	14	3.92	7312
Right	28	26	12	4.03*	392
Posterior prefrontal cortex (area 8)					
Left	-52	18	32	4.46	7312
Inferior frontal junction (area 6/8/44)					
Left	-42	6	38	4.73	7312
Thalamus					
Right	16	-14	18	4.20	576
Caudate nucleus					
Left	-18	-8	22	3.45	1032
Left	-18	-20	20	4.11	1032
Occipito-temporal junction					
Left	-42	-64	-8	5.58	1768
Cuneus (area 17)					
Left	-16	-70	8	4.41	552
Superior parietal lobule (area 7)					
Left	-26	-72	52	7.01	34272
Left	-26	-64	42	5.86	34272
Left	-26	-86	32	4.86	34272
Cerebellum					
Right	6	-78	-24	4.34	288
Occipital cortex (area 18)					
Left	-2	-82	6	5.20	34272
Right	32	-82	12	5.33	34272
<b>Negative peaks</b>					
Medial prefrontal cortex					
Left	2	68	8	3.60*	184
Amygdala					
Right	22	-2	-14	4.81	1120
Superior temporal sulcus					
Left	-52	-8	-16	3.86*	216
Right	48	12	-24	3.89*	192
Posterior cingulate cortex					
Left	-2	-44	10	3.89	496
Right	2	-36	38	3.76	424
Middle temporal cortex (area 21)					
Right	62	-54	4	3.96	800
Inferior parietal lobule					
Right	50	-66	42	4.03	672

***Correlation analysis for the SAME RULE condition***

We observed a significant correlation between the level of BOLD signal and increased trial position (as the time since the last set-shift increases) in the medial PFC and the premotor cortices bilaterally, left insula, the superior temporal cortex bilaterally, the right cingulate cortex, the postcentral cortex bilaterally, the right retrosplenial cortex, and the lateral occipital cortex bilaterally (Figure 21 & Table 13). Significant activation correlated with decreasing trial position (as the time since the last set-shift decreases) in the left dorsolateral PFC (area 9/46), the left cingulate and postcentral cortices, the posterior parietal cortex bilaterally, as well as in the left precuneus and the right cerebellum. Subcortically, the right putamen and the caudate nucleus bilaterally were also found to be significantly deactivated.

**Table 13. Correlation analysis for the *SAME RULE* condition**

Anatomical areas	Stereotaxic coordinates			t-values	cluster size
	x	y	z		
<b>Positive peaks</b>					
Medial prefrontal/anterior cingulate cortex (area 10/32)					
Left	-8	60	22	3.90*	368
Left	-10	50	-6	4.07	488
Right	10	60	2	3.44*	48
Posterior inferior frontal cortex (area 44/6)					
Left	-54	0	6	5.04	6088
Right	52	-4	4	4.23	3504
Insula					
Left	-40	0	-12	4.31	6088
Superior temporal cortex (area 21)/Sylvian fissure					
Left	-60	-2	2	4.39	6088
Right	58	-18	14	4.69	3504
Cingulate cortex					
Right	10	-16	44	3.94*	208
Postcentral gyrus					
Left	-48	-24	16	4.15	6088
Right	60	-20	20	4.29	3504
Retrosplenial cortex					
Right	20	-54	12	3.86*	192
Lateral occipital cortex					
Left	-48	-82	6	4.32	456
Right	38	-82	12	4.48	512
<b>Negative peaks</b>					
Dorsolateral prefrontal cortex					
Left	-50	30	26	3.88	2360
Right	44	38	24	3.96*	360
Putamen					
Right	24	8	12	4.44	856
Caudate nucleus (body)					
Left	-18	2	26	4.05	1256
Right	18	-2	28	3.90	640
Cingulate cortex					
Left	-2	-30	28	4.92	2144
Postcentral gyrus					
Left	-46	-46	50	5.78	20616
Posterior parietal cortex					
Left	-32	-62	48	6.79	20616
Right	38	-60	46	4.97	2688
Precuneus					
Left	-2	-74	56	4.80	20616
Cerebellum – Lobule VI					
Right	10	-82	-20	4.22	968

## **Discussion**

The present manuscript looked at the relationship between the frontostriatal regions and the regions associated with the DMN in the context of a set-shifting task. In our experimental task, one condition included twelve consecutive trials in which a set-shift had to be performed, one condition in which no set-shift was required for twelve consecutive trials, and a control condition where participants had to match the test card with its twin. We performed two contrasts by subtracting the statistical maps of the control condition from the CONTINUOUS SHIFT and the SAME RULE conditions respectively. The contrast involving the CONTINUOUS SHIFT versus the CONTROL conditions revealed significant increased of activation of regions that have been shown to be associated with set-shifting including the dorsolateral PFC, the ventrolateral PFC and the caudate nucleus, while the medial PFC, the middle and superior temporal cortices, the posterior cingulate cortex and lateral parietal cortex, which are commonly thought to be part of the DMN, were significantly deactivated. In the contrast SAME RULE minus CONTROL condition, we still observed significant activation in the dorsolateral PFC, but not the ventrolateral PFC and caudate nucleus. However, significant decreased activity was recorded in the medial PFC, posterior cingulate cortex and lateral parietal cortex. The correlation analysis allowed us to observe the specific regions that increase or decrease with regards to trial position. In other words, it gives us information on which regions will be more activated (or deactivated) as one move along within the specified condition. The correlation analysis of the CONTINUOUS SHIFT condition showed a significant increase of activity in the dorsolateral

PFC, the ventrolateral PFC and the caudate nucleus. However, a negative correlation was observed in the medial PFC, the superior and middle temporal cortices, the posterior cingulate cortex as well as in the lateral parietal cortex indicating that these regions deactivated more as you move along in the CONTINUOUS SHIFT condition. In the correlation analysis of the SAME RULE condition, significant increased activity was observed in the medial PFC, the superior temporal cortex and cingulate cortex, while the dorsolateral PFC and caudate nucleus were deactivated in this particular condition. These results support the idea that the frontostriatal regions are specifically anticorrelated with regions included in the DMN.

The contrasts used in this experiment indicated the presence of a deactivation in the DMN, but interestingly, the correlation analysis of the two experimental conditions revealed a pattern in which the frontostriatal and the DMN regions react in an opposite fashion. Indeed, as more set-shifts are being performed, the frontostriatal regions are more activated, while the DMN gets more deactivated. When the same rule is being continuously applied for a long period, the striatum decreased in activity, while the DMN regained its activity. In the latter case, the striatum is active at the beginning of the condition because a set-shift has just been executed to start the condition, as observed in our previous work (Provost J-S *et al.*, 2011). Then, since set-shifts are no longer being performed, the activity in the striatum started decreasing as one advances in the condition. The ventrolateral PFC was not significantly deactivated in the correlation analysis of the SAME RULE condition. However, we explain this result by the

nature of our task. The ventrolateral PFC was shown to be involved in the active retrieval process which is a selection process that proceed by actively comparing the target held in mind with the presented stimuli to allow a selection according to a bias and reducing the ambiguity between stimuli (Petrides M, 2002). In the CONTINUOUS SHIFT condition, participants had to search the proper stimulus according to the new rule that is being given on each trial. Similarly, in the SAME RULE condition, even if the rule is the same as in the previous trials, the stimulus had to be found according to rule given. Even if the rule does not change, the ambiguity between stimuli remained the same on each trial. Also, since the position of the stimuli was randomized, no possible cue could be provided by the spatial location of the target. Since the rule remained the same over several trials, participants had to identify the proper stimulus on each trial according to the same attribute. However, in the CONTINUOUS SHIFT condition, since the rule is changing on each trial, there could be interference between the different rules as the number of trials increases leading to the need of a greater control in the selection of the target.

Numerous studies have shown the deactivation of the DMN while performing a cognitive task (Leech R *et al.*, 2011; Mason MF *et al.*, 2007; McKiernan KA *et al.*, 2003). It has been proposed that the DMN could be disengaged to allow a redistribution of resources to the task-related regions during a cognitive task (Gusnard D and M Raichle, 2001; Raichle M *et al.*, 2001). However, this interpretation has been challenged by a study of Hampson *et al.* (2006) which suggested that the DMN could actively participate in the performance of a

cognitive task. In their study, functional connectivity revealed that the medial PFC and posterior cingulate cortex correlate negatively with working memory task performance, but also that the connectivity between these regions strengthen at rest suggesting a possible monitoring role in cognition. It was proposed by Mayer et al. (2010) that some regions of the DMN could be sensitive to the cognitive task at hand. Indeed, they identified common regions as well as specific regions that deactivated during an attentional and working memory tasks. They found that the left superior and inferior frontal gyri, the medial PFC bilaterally, the left middle and bilateral temporal gyri, left angular gyrus and right posterior insula were specifically correlating with the attentional task. On the other hand, the right posterior cingulate cortex and precuneus, the supramarginal gyrus, the temporal areas, the anterior and medial PFC, and the inferior frontal gyrus were found to be more sensitive to the working memory task. Our results include most of these regions suggesting no correlation with any specific task. However, it is impossible to conclude with assurance that this case does not apply to our study as well. In fact, to successfully execute our task, a fair amount of resources should be directed to attentional processes which in turn will direct focus to the proper reference card. However, at the same time, we cannot neglect that the rule to apply needs to be encoded within working memory whether it is the CONTINUOUS SHIFT or the SAME RULE conditions. There could be some regions that are specific to the cognitive demands; however our experimental design allows us to only speculate on our task as a whole.

The DMN has been largely studied in the past decade, but the relationship with other brain regions remains unclear. Multiple studies have focused their attention on the behaviour of the DMN during a resting state period (Gusnard D and M Raichle, 2001; Raichle M *et al.*, 2001) and have suggested a pattern of global functioning when a task is actually performed. This approach has given remarkable results and has provided useful hints about brain activity. A research paper published by Fox *et al.* (2005) approached the problem by proposing that the DMN is anticorrelated with regions described as “task-positive”. Fox *et al.* (2005) identified specific regions that they described to produce task-positive responses and task-negative responses. A correlation analysis on resting state acquisitions with these two sets of regions revealed that when the task-positive regions are activated, the task-negative regions are proportionally deactivated and vice versa. This result reported by Fox and colleagues is in agreement with our results described in this manuscript. The main difference resides in the fact that our results included fMRI data in which participants were performing an “active” cognitive task. Even though we showed correlations between these two sets of regions, it is imperative to study their interaction during an active task, specifically a task involving the frontostriatal regions, because of the possible specific activations related to a particular cognitive task such as set-shifting. Indeed, a particular set of regions could behave differently according to the task at hand. Since a structure could be part of more than one functional network, it is important to study these regions in the context of interest, which in our case, reflects the set-shifting process.

The most striking result of our study is that the recruitment of the DMN can increase even if a cognitive task is performed such as in the SAME RULE condition. As the execution of the rule becomes more familiar, the DMN start disinhibiting itself as the correlation analysis of the SAME RULE condition highlighted. This possibly indicates that the measures of DMN activity might be useful in determining the familiarity with a given process in the context of a task that needs to be learned. It has been showed in the past that task difficulty could affect the DMN (McKiernan KA *et al.*, 2003), but in our case, task difficulty is somehow similar throughout the two experimental conditions; the only dimension that changes is the fact that in one condition, participants have to constantly change of rule. Aside from the ambiguity associated with consecutive set-shifts, the level of difficulty associated with the stimulus selection is the similar throughout the conditions. It is important to reiterate the fact that the experimental conditions were unknown to the participants and at no time participants could have guessed that one condition was starting over another. Participants still had to acknowledge the rule to perform, to compare that target card with the four reference cards, and ultimately to select the correct reference card. We could speculate that during the SAME RULE condition, participants were spending a less resources in consolidating the rule to apply as the condition evolved, and that could have the effect of reallocating resources to attentional processes toward self-reflection.

It has been clearly established that the dopaminergic system plays a crucial role in striatal functioning, and that dysfunction of the dopamine pathway could have an incidence on prefrontal activity (Taylor A *et al.*, 1986). Hence, it was proposed that the dopaminergic system could be involved in the DMN activity. A positron emission tomography study from Braskie *et al.* (2011) revealed that level of dopamine synthesis was affecting the modulation of the DMN activity, and that age-related deficits could be explained by this difference in the level of dopamine. The loss of dopaminergic neurons can be observed in pathological conditions, such as Parkinson's disease (Kish SJ *et al.*, 1988). A recent study has pointed out that during a card sorting task, Parkinson's disease patients showed a different pattern of deactivation of the DMN (van Eimeren T *et al.*, 2009). This modification of the DMN could reflect the dysfunction of the frontostriatal network usually associated with Parkinson's disease.

## **Conclusion**

The present manuscript helps to further clarify the relationship between regions associated with DMN and the execution of a goal-directed task soliciting executive processes such as set-shifting. The DMN has been shown to be required at rest, and that it would deactivate itself when a goal-directed task was performed. In our study, we were able to show that as the frontostriatal regions increase their activation during a set-shifting task, an anticorrelation was observed with the regions of the DMN. More importantly, the regions associated with the DMN regained their activity when no set-shifts were

performed for an extended period. Specifically, as the task became more familiar (i.e repetition of the same rule as opposed to switching continuously from one another), regions in the DMN regions increased activity like one would observe during a 'resting state' condition. We speculate that, even if the task is demanding (i.e match a new test with one of the reference cards according to a specific rule), it seems that familiarity of a task could reduce the amount of resource devoted to the cognitive and reallocate them to regions that we can observed activating during rest, whether it is to re-direct attention to our self-referential environment or to direct our attention to unrelated thinking. The function of the DMN is still unclear, but hopefully our results can be added to the corpus of knowledge showing that familiarity is a factor to consider that could influence the DMN.

## References

- Berman, K.F., Ostrem, J.L., Randolph, C., Gold, J., Goldberg, T.E., Coppola, R., Carson, R.E., Herscovitch, P. & Weinberger, D.R. (1995) Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: A positron emission tomography study. *Neuropsychologia*, **33**, 1027-1046.
- Braskie, M.N., Landau, S.M., Wilcox, C.E., Taylor, S.D., O'Neil, J.P., Baker, S.L., Madison, C.M. & Jagust, W.J. (2011) Correlations of striatal dopamine synthesis with default network deactivations during working memory in younger adults. *Human Brain Mapping*, **32**, 947-961.
- Chee, M.W.L. & Choo, W.C. (2004) Functional Imaging of Working Memory after 24 Hr of Total Sleep Deprivation. *The Journal of Neuroscience*, **24**, 4560-4567.
- Collins, D.L., Neelin, P., Peters, T.M. & Evans, A.C. (1994) Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of Computer Assisted Tomography*, **18**, 192-205.
- Fox, M., Snyder, A., Vincent, J., Corbetta, M., Van Essen, D. & Raichle, M. (2005) The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, **102**, 9673 - 9678.
- Gould, R.L., Brown, R.G., Owen, A.M., Bullmore, E.T. & Howard, R.J. (2006) Task-induced deactivations during successful paired associates learning: An effect of age but not Alzheimer's disease. *NeuroImage*, **31**, 818-831.

- Greicius, M., Krasnow, B., Reiss, A. & Menon, V. (2003) Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, **100**, 253 - 258.
- Gusnard, D. & Raichle, M. (2001) Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*, **2**, 685 - 694.
- Hampson, M., Driesen, N.R., Skudlarski, P., Gore, J.C. & Constable, R.T. (2006) Brain Connectivity Related to Working Memory Performance. *The Journal of Neuroscience*, **26**, 13338-13343.
- Kish, S.J., Shannak, K. & Hornykiewicz, O. (1988) Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med*, **318**, 876-880.
- Leech, R., Kamourieh, S., Beckmann, C.F. & Sharp, D.J. (2011) Fractionating the Default Mode Network: Distinct Contributions of the Ventral and Dorsal Posterior Cingulate Cortex to Cognitive Control. *The Journal of Neuroscience*, **31**, 3217-3224.
- Mason, M.F., Norton, M.I., Van Horn, J.D., Wegner, D.M., Grafton, S.T. & Macrae, C.N. (2007) Wandering Minds: The Default Network and Stimulus-Independent Thought. *Science*, **315**, 393-395.
- Mayer, J.S., Roebroek, A., Maurer, K. & Linden, D.E.J. (2010) Specialization in the default mode: Task-induced brain deactivations dissociate between visual working memory and attention. *Human Brain Mapping*, **31**, 126-139.

- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houde, O., Crivello, F., Joliot, M., Petit, L. & Tzourio-Mazoyer, N. (2001) Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull*, **54**, 287 - 298.
- McKiernan, K.A., Kaufman, J.N., Kucera-Thompson, J. & Binder, J.R. (2003) A Parametric Manipulation of Factors Affecting Task-induced Deactivation in Functional Neuroimaging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **15**, 394-408.
- Monchi, O., Petrides, M., Petre, V., Worsley, K. & Dagher, A. (2001) Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, **21**, 7733-7741.
- Monchi, O., Petrides, M., Strafella, A.P., Worsley, K.J. & Doyon, J. (2006) Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Annals of neurology*, **59**, 257-264.
- Nagahama, Y., Okada, T., Katsumi, Y., Hayashi, T., Yamauchi, H., Oyanagi, C., Konishi, J., Fukuyama, H. & Shibasaki, H. (2001) Dissociable Mechanisms of Attentional Control within the Human Prefrontal Cortex. *Cereb. Cortex*, **11**, 85-92.
- Oldfield, R.C. (1971) *The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory*. *Neuropsychologia* Vol 9(1) Mar 1971, 97-113.
- Petrides, M. (2002) The mid-ventrolateral prefrontal cortex and active mnemonic retrieval. *Neurobiol Learn Mem*, **78**, 528-538.

- Pochon, J.B., Levy, R., Fossati, P., Lehericy, S., Poline, J.B., Pillon, B., Le Bihan, D. & Dubois, B. (2002) The neural system that bridges reward and cognition in humans: An fMRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **99**, 5669-5674.
- Provost, J.-S., Petrides, M., Simard, F. & Monchi, O. (2011) Investigating the Long-Lasting Residual Effect of a Set Shift on Frontostriatal Activity. *Cereb Cortex*.
- Raichle, M., MacLeod, A., Snyder, A., Powers, W., Gusnard, D. & Shulman, G. (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, **98**, 676 - 682.
- Rogers, R.D., Andrews, T.C., Grasby, P.M., Brooks, D.J. & Robbins, T.W. (2000) Contrasting Cortical and Subcortical Activations Produced by Attentional-Set Shifting and Reversal Learning in Humans. *J. Cogn. Neurosci.*, **12**, 142-162.
- Shulman, G., Fiez, J., Corbetta, M., Buckner, R., Miezin, F., Raichle, M. & Petersen, S. (1997) Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **9**, 648 - 663.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988) *Co-planar Stereotaxic Atlas of The Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: an Approach to Cerebral Imaging*, Thiemes, Stuttgart.
- Taylor, A., Saint-Cyr, J. & Lang, A. (1986) Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*, **109**, 845-883.

- van Eimeren, T., Monchi, O., Ballanger, B. & Strafella, A.P. (2009) Dysfunction of the Default Mode Network in Parkinson Disease: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Neurol*, **66**, 877-883.
- Worsley, K.J. (2005) Spatial smoothing of autocorrelations to control the degrees of freedom in fMRI analysis. *NeuroImage*, **26**, 635-641.
- Worsley, K.J., Liao, C.H., Aston, J., Petre, V., Duncan, G.H., Morales, F. & Evans, A.C. (2002) A general statistical analysis for fMRI data. *NeuroImage*, **15**, 1-15.



## **Chapitre VI. Discussion**

### **Discussion des résultats principaux de la thèse**



## **Discussion des résultats principaux**

Les trois articles que l'on retrouve dans les chapitres précédents s'inscrivent dans le cadre d'une série d'études qui avait pour but d'éclaircir la contribution des régions fronto-striatales dans les fonctions exécutives et l'interaction de ces mêmes régions avec celles impliquées dans le réseau par défaut.

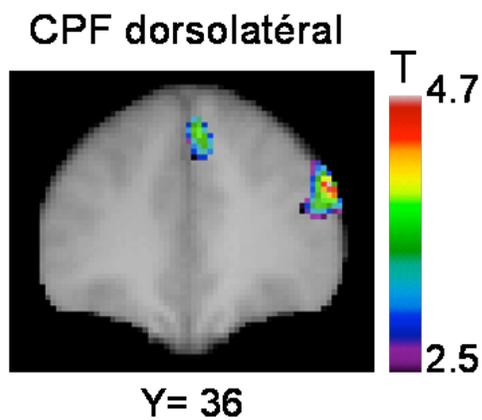
La première partie de nos travaux suggère une contribution particulière du noyau caudé dans la planification d'une nouvelle action lorsque celle-ci doit être générée de la part de l'individu. À cet égard, nous avons montré une augmentation significative de l'activation du noyau caudé dans une condition de monitoring d'origine interne, par opposition à une condition de monitoring d'origine externe. Le monitoring d'origine interne se caractérise par le fait qu'un individu est l'unique responsable de faire les sélections tout en gardant en mémoire de travail l'état des différents stimuli (e.g. sélectionnés ou pas), tandis que le monitoring d'origine externe dépend d'une source externe à l'individu qui effectuerait les sélections à sa place. Dans ce cas, le participant doit tout de même faire le suivi des sélections effectuées au fur et à mesure que la source externe accomplit la tâche.

Par ailleurs, nos résultats appuient le modèle de Petrides qui propose que le CPFDL serait impliqué dans le monitoring indépendamment de son type. Avec l'ensemble des résultats obtenus dans la première étude, il semble plausible de croire que le noyau caudé et le CPFDL pourraient être connectés fonctionnellement. D'ailleurs, à l'aide de la stimulation magnétique

transcranienne, il a été démontré que, suite à une stimulation du CPFDL, une relâche de dopamine est observée au niveau du noyau caudé (Strafella AP et al., 2001). Nous avons donc effectué des analyses de connectivité fonctionnelle sur nos données en prenant les deux structures comme régions d'intérêt. En dépit de notre prédiction, ces deux régions n'ont pas montré un niveau satisfaisant de connectivité pour supporter notre hypothèse. À notre connaissance, une seule interprétation peut expliquer ce résultat. Lorsqu'un individu effectue un monitoring d'origine interne, le poids de chacun des items, c'est-à-dire la propension à choisir un item par rapport à un autre, est le même en début de tâche. Par conséquent, on peut supposer que les items interfèrent entre eux lors de la sélection d'un de ceux-ci. Cependant, cette interférence diminue au fur et à mesure que les différents items sont sélectionnés en raison du nombre plus faible de possibilités. En effet, lorsque les cinq premiers visages ont été sélectionnés, la dernière sélection est donc implicitement donnée par la tâche. En ce qui a trait au CPFDL, Petrides propose que cette région serait sollicitée lors du suivi des sélections ou de l'occurrence d'événements en mémoire de travail. À cet égard, il garderait en mémoire de travail les éléments choisis et ceux qu'ils restent à choisir. On peut approcher ce modèle de deux façons. Dans un premier temps, on peut concevoir que le suivi des sélections des items en mémoire de travail fait partie du processus de monitoring. Donc, le fait de maintenir en mémoire de travail qu'un item ait déjà été sélectionné ne demanderait pas plus d'effort au CPFDL que de retenir qu'un item doit être choisi éventuellement. Par conséquent, le fait de débiter la série de sélection, par opposition à une situation où la majorité des éléments ont été déjà choisis,

n'affecte pas l'activité du CPFDL. Dans ce cas-ci, le seul facteur qui puisse avoir une incidence sur l'intensité de l'activité de la dite région est le nombre d'items total qui doit être retenu en mémoire de travail, indépendamment de l'état des items (i.e. sélectionnés ou non). Une deuxième façon d'aborder le modèle serait de concevoir qu'une fois un item sélectionné, il serait ajouté dans le processus de monitoring afin de permettre le suivi des items qui demeurent à être sélectionnés. Dans cette perspective, les items préalablement choisis dépendraient davantage des ressources du CPFDL que les items à choisir. Il y aurait alors un effort supplémentaire associé à l'action de mémoriser qu'un item doit être à éviter pour la suite des sélections. La deuxième interprétation nous semble plus plausible que la première. Afin de vérifier le comportement du noyau caudé et du CPFDL, nous avons aussi effectué une analyse de corrélation en considérant la condition et la position de sélection des items. Cette méthode nous permet d'évaluer si une structure est plus (ou moins) sollicitée lorsqu'on avance temporellement dans une condition. Les résultats de cette analyse pour la condition de monitoring d'origine interne (non publiés) nous démontrent qu'effectivement, le CPFDL est significativement plus activé lorsqu'on se rapproche de la fin de la condition (Figure 25; Table 14). D'ailleurs, dans les résultats de l'article II, on observe le type de comportement du CPFDL dans l'analyse de corrélation de la condition CONTINUOUS SHIFT. Dans ce contexte, au fur et à mesure qu'un individu change de règle, il doit continuellement faire le suivi de la règle en cours afin d'éviter une interférence avec la règle préalablement utilisée. Pour revenir à l'étude I, on observe le comportement inverse au CPFDL de la part du noyau caudé. Ce dernier est

davantage activé en début de condition, et plus on se dirige vers la fin de la condition, moins il est sollicité. Compte tenu de ce qui précède, on peut appuyer davantage l'hypothèse selon laquelle le noyau caudé est actif lors de la planification interne d'une nouvelle action surtout lorsque la dite action comporte un niveau élevé d'ambiguïté entre les différents stimuli.



**Figure 25. Position du pic au niveau du CPFDL observé lors de l'analyse de corrélation sur la condition de monitoring d'origine interne. Ci-haut, la figure montre une coupe coronale effectuée au niveau du CPFDL à un Y = +36.**

**Table 14. Analyse de corrélation pour la condition 'SELF-ORDERED'**

Aires anatomiques	Coordonnées stéréotaxiques			Valeur de <i>t</i>	Taille du cluster
	x	y	Z		
<b>Pics positifs</b>					
Cortex préfrontal dorsolatéral (aire 9/46, 46)					
Droit	52	36	28	4.70	3864
Aire motrice supplémentaire					
Gauche	-2	26	54	4.40	1712
Droite	4	36	46	3.82	1712
Cortex prémoteur latéral (aire 6)					
Droit	32	2	58	4.04	936
Cortex occipito-temporal					
Gauche	-26	-46	-14	4.77	>10 000
Droit	24	-56	-6	4.67	>10 000
Cortex pariétal postérieur					
Droit	32	-58	60	4.34	552
Cortex occipital latéral					
Gauche	-42	-84	12	4.36	2016
<b>Pics négatifs</b>					
Cortex préfrontal médian/cingulaire antérieur					
Droite	14	44	-8	4.67	>10 000
Noyau caudé					
Gauche	-15	22	4	3.88	4760
Droite	16	22	8	4.27	>10 000
Cortex préfrontal inférieur (aire 44/8)					
Gauche	-44	6	4	4.70	3704
Droite	52	2	3	4.24	2864

L'étude I avait été conçue, entre autres, dans le but d'isoler un réseau fonctionnel impliquant le CPFDL et le noyau caudé. Il aurait donc été intéressant de pouvoir démontrer cette relation entre les deux régions à l'aide de la connectivité fonctionnelle. Par contre, nous n'avons pu démontrer un lien significatif entre les deux régions par le biais de cette analyse. Néanmoins, l'activité cérébrale observée lors de l'analyse de corrélation ainsi que le rôle proposé des deux régions fournissent une piste intéressante pour expliquer les résultats de connectivité fonctionnelle. Concernant le noyau caudé, celui-ci semble jouer un rôle important dans le processus de sélection des items retenus

en mémoire de travail, tandis que le CPFDL est impliqué davantage dans l'état ainsi que dans la manipulation de l'information en mémoire de travail. Bien que le monitoring soit une étape cruciale lors de la sélection d'un item, la prise de décision concernant l'identité de l'item à choisir pourrait dépendre d'une autre région, telle que le CPFVL. Lors de l'exécution de notre tâche expérimentale, le suivi des événements en mémoire de travail est impératif, mais ultimement, la sélection d'un item adéquat par rapport à un biais de sélection est le résultat, entre autres, de l'activation du CPFVL. En raison de la tâche utilisée, il aurait été plus plausible d'observer une corrélation positive entre le CPFVL et le noyau caudé. Toutefois, ce ne fut pas le cas. Il faut se rappeler que dans le processus de sélection, le choix d'un stimulus est effectué en fonction d'un biais de sélection afin de diminuer l'ambiguïté entre les différents stimuli. De ce point de vue, le poids associé au biais de sélection reste le même de la première à la dernière sélection. De façon intéressante, le noyau caudé montre une corrélation positive avec le cortex cingulaire antérieur. Il a déjà été proposé que ce dernier pourrait jouer un rôle dans la gestion de conflit, c'est-à-dire lorsqu'il y a compétition entre plusieurs stimuli ou encore plusieurs réponses potentielles (Barch DM et al., 2000; Botvinick MM et al., 2001; Botvinick MM et al., 1999). Dans le cas présent, le cortex cingulaire antérieur ferait le constat du conflit potentiel entre les six visages, tandis que le noyau caudé planifierait les nouvelles actions dans le but d'effectuer une sélection adéquate.

L'analyse de corrélation de la condition de monitoring d'origine externe a aussi révélé une augmentation significative de l'activité du CPFDL, de façon similaire à la condition précédente (Figure 26; Table 15). Mais à la différence de la condition précédente, on observe une corrélation positive significative avec le CPFVL. Dans le cas présent, le stimulus à sélectionner est indiqué par l'ordinateur, ce qui pourrait laisser penser que la charge portée sur le processus de sélection serait négligeable. Par contre, le participant doit tout de même effectuer la sélection en fonction du biais (i.e. inconnu) introduit par l'ordinateur. Par conséquent, le participant doit en quelque sorte identifier le biais de sélection et l'effectuer par la suite. La demande sur le processus de sélection est donc augmentée, et cette dernière devient de plus en plus taxée en raison du fait que les différents biais de sélection doivent être maintenus en mémoire. En outre, lors de la dernière sélection, le participant doit lui-même identifier l'élément manquant et effectuer la sélection selon le critère qui n'a pas été encore employé auparavant. Le fait que la recherche du bon stimulus s'effectue par le participant peut compenser l'augmentation de l'activité du CPFVL. On observe exactement la même situation dans l'analyse de corrélation de la condition CONTINUOUS SHIFT de l'article II. En effet, plus un participant effectue de changement de règle continu, plus le biais de sélection doit être fort afin d'enrayer l'interférence entre les règles constamment changeantes. Ce type de comportement est typique de l'activation du CPFVL.

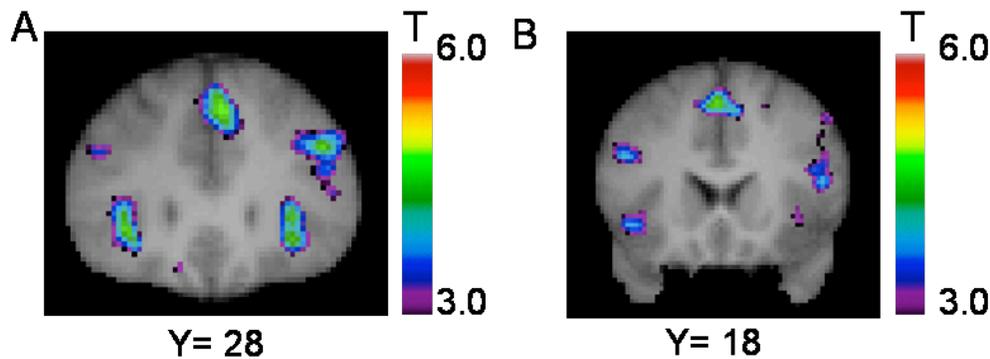
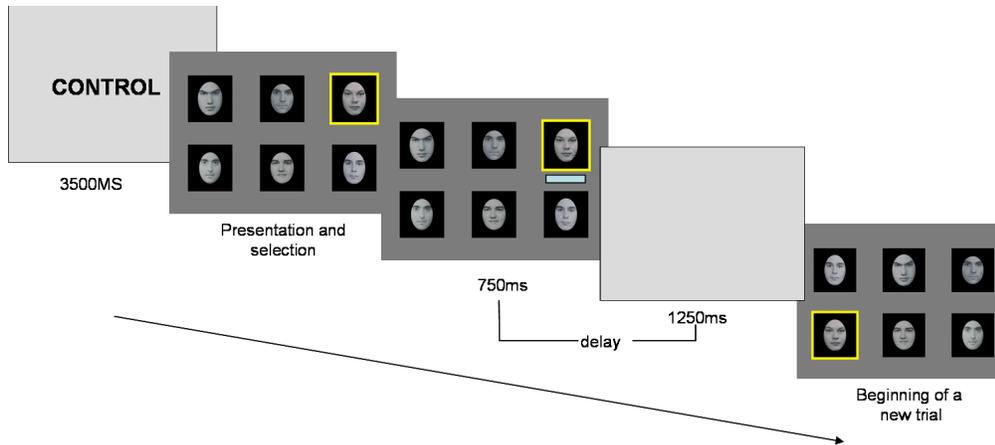


Figure 26. Position des activations au niveau du CPF latéral. Dans la section de gauche, on peut voir une coupe coronale où l'on peut observer l'activation au niveau du CPFVL bilatéral et du CPFDL droite à Y = 28. À droite, on peut voir une autre section coronale où le CPFDL gauche est présent à Y = 18.

Table 15. Analyse de corrélation pour la condition de monitoring d'origine externe

Aires anatomiques	Coordonnées stéréotaxiques			<i>t-values</i>	<i>cluster size</i>
	x	y	z		
<b>Pics positifs</b>					
Cortex préfrontal antérieur					
Droite	30	54	4	5.80	1936
Cortex préfrontal ventrolatéral/insula antérieur					
Gauche	-32	30	-2	4.75	3136
Droite	32	26	4	4.60	3032
Cortex préfrontal dorsolatéral (aire 9/46, 46)					
Gauche	-46	18	26	3.98	960
Droite	44	28	30	4.63	4800
Aire motrice pré-/supplémentaire					
Gauche	-2	20	52	4.76	7728
Droite	2	40	40	5.49	7728
Cortex préfrontal latéral (aire 6/8)					1368
Gauche	-26	4	54	4.05	1400
Droite	28	8	56	4.36	
Cortex pariéto-occipital					
Gauche	-34	-82	20	4.45	1096
Cervelet					
Gauche	-8	-78	-24	5.16	8296
<b>Pics négatifs</b>					
Cortex préfrontal médian					
Gauche	-2	54	-12	4.88	7224

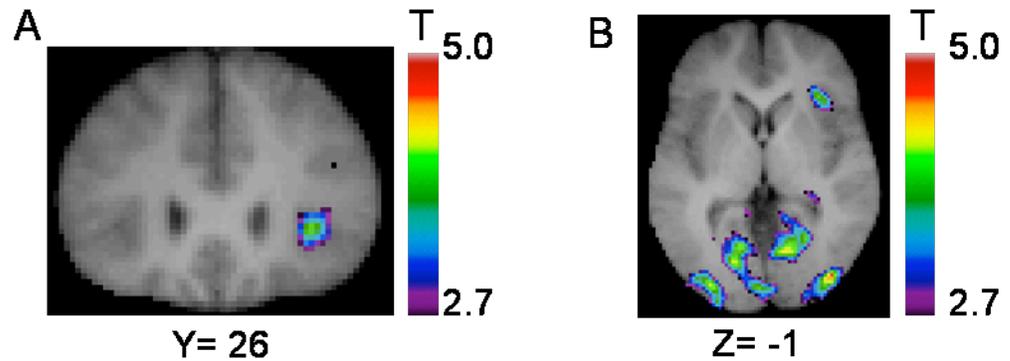
Un fait intéressant peut être soulevé concernant la condition de reconnaissance qui nous servait de condition contrôle. En guise de rappel, la condition débutait avec la présentation des six visages avec un carré jaune entourant l'un d'eux pour désigner le visage qui devait être repéré pour les six prochains essais. Par conséquent, le participant devait mémoriser le visage et le chercher par la suite parmi les arrangements de stimuli. En raison du fait que le visage devait être retrouvé parmi les six, nous nous sommes demandé si ce contrôle n'était pas mieux adapté à la condition SELF-ORDERED qu'à la condition EXTERNALLY-TRIGGERED. Afin d'éviter un biais introduit par le contrôle, nous avons aussi ajouté un autre contrôle étant mieux adapté à la condition EXTERNALLY-TRIGGERED. Dans cette condition, on présentait les six visages où l'un des stimuli était entouré d'un cadre jaune, mais cette fois-ci, le cadre demeurait à l'écran lors de la sélection (Figure 27). Et, comme dans la condition RECOGNITION, le même visage était encadré durant les six présentations de la condition. Contrairement à la condition de reconnaissance, il n'y avait aucune recherche à faire, tout comme pour la condition EXTERNALLY TRIGGERED. Nous étions préoccupés par la possibilité que l'un des contrôles nuise à l'une des conditions expérimentales et vice versa. Nous avons donc inclus cette condition dans notre protocole IRMf original.



**Figure 27. Description de la tâche contrôle. Dans cette condition, le participant doit sélectionner le visage encadré, mais contrairement aux autres conditions, le même visage est surligné pour les six essais.**

Finalement, après avoir effectué les analyses de contrastes, nous n'avons remarqué aucune différence entre les contrastes impliquant nos conditions expérimentales et les conditions contrôles. Par souci de simplifier le premier article, nous avons donc inclus uniquement la condition RECOGNITION comme contrôle principal. Cependant, nous avons pu observer une différence significative au niveau du CPF lorsque l'on a comparé les deux conditions contrôles ensemble. Effectivement, le contraste RECOGNITION versus CONTROL présente une augmentation significative de l'activation au niveau du CPFVL, et uniquement cette activation a pu être détectée dans le CPF (Figure 28). Ce résultat est intéressant, car il montre une activation très claire du CPFVL entre deux conditions qui diffèrent uniquement par le fait de repérer un stimulus à l'intérieur d'un arrangement, et ce, par rapport à des caractéristiques précises maintenues en mémoire de travail. Ceci renforce davantage le modèle de Petrides qui soutient que le CPFVL joue un rôle important dans la récupération active d'éléments en mémoire de travail. Il est

d'autant plus intéressant d'observer cette activation avec une tâche aussi simple que de retrouver le même stimulus, essai après essai, à l'intérieur de six stimuli.



**Figure 28.** Pic d'activation au niveau du CPFVL droit. A. À gauche on peut voir une coupe coronale au niveau du CPFVL à  $Y = 26$ . B. À droite, on voit une coupe axiale nous permettant de voir l'activation du CPFVL à  $Z = -1$ .

Somme toute, les découvertes obtenues avec l'article I ainsi que les résultats complémentaires sont d'une importance capitale afin de mieux comprendre le lien qui relie le fonctionnement du noyau caudé avec celui du CPFDL.

Notre deuxième message majeur est illustré par la diminution de l'activité du noyau caudé en fonction de la familiarité à une tâche. Effectivement, le noyau caudé est sollicité de façon croissante lors de l'exécution continue de changement de règle, mais il diminue significativement lorsque la familiarité d'une règle s'installe à la suite plusieurs essais consécutifs d'application d'une même règle. De plus, nous avons montré que le changement de règle était un processus graduel, c'est-à-dire que les régions fronto-striatales soutiennent leur

activation pendant l'exécution d'une même règle appliquée de façon répétée pour un court laps de temps suivant un changement de règle. Le changement de règle n'apparaît donc pas comme un événement sporadique, considérant uniquement le premier essai où la nouvelle règle est appliquée. Par ailleurs, des études comportementales avaient déjà observé une augmentation du temps de réaction associé au premier essai d'un changement de règle, mais que cette augmentation du temps de réaction persistait pendant quelques essais.

Le deuxième article aborde aussi la question de la fonctionnalité du noyau caudé et du CPF latéral. Comme nous l'avons mentionné précédemment, le noyau caudé est significativement activé lors de la condition de changement de règle continu, mais aussi lors de la condition avec changement de règle sporadique. Ce résultat indique deux principes : d'une part le noyau caudé est impliqué dans l'exécution d'un changement de règle, d'autre part il reste sollicité pour une certaine période dans les essais suivants un changement de règle. L'implication du noyau caudé dans le changement de règle vient supporter notre première étude : ce dernier participe activement à l'exécution d'une nouvelle action pour laquelle une manipulation interne est requise (Monchi O et al., 2006). Dans le cas présent, le changement de règle continu demande à un individu de s'adapter constamment aux nouvelles demandes de la tâche et d'exécuter une nouvelle règle à chaque essai. On peut faire ici un parallèle avec l'étude précédente quant à l'implication du noyau caudé. Dans l'article I, le rôle du noyau caudé était de planifier l'exécution d'une nouvelle action qui doit être générée par un individu. Cette « action » relève du fait

qu'un nouveau stimulus doit être sélectionné essai après essai. Dans la seconde étude, le changement de règle continu implique aussi la planification de l'exécution d'une nouvelle action, mais dans ce cas-ci, c'est l'identité de la règle qui varie d'essai en essai. Conceptuellement, le rôle suggéré du noyau caudé est similaire, car seuls les stimuli à manipuler changent. Dans un cas, c'est l'identité des visages qui doit être considérée, et dans l'autre, ce sont les règles qui doivent être gérées.

On peut spéculer que le type d'information à manipuler pourrait influencer l'emplacement de l'activation au niveau du noyau caudé. Dans le cas de l'étude I, une des difficultés de la tâche se trouve dans le fait que la sélection des différents stimuli dépend des caractéristiques particulières à ceux-ci, tâche généralement associée au CPFVL. Une autre difficulté relève du fait qu'un individu doit pouvoir sélectionner un item différent à chaque essai. Dans la seconde étude, la difficulté revient à alterner d'une règle à une autre forçant la sélection d'une nouvelle règle à chaque essai. Similairement à la première étude, un participant doit garder un état de flexibilité cognitive pour réussir adéquatement la tâche. Ici, on propose que ce soit les règles qui influent sur le niveau de difficulté, malgré le fait que l'identité des cartes de référence à choisir change à chaque essai. Comme nous en avons fait état dans l'introduction de ce manuscrit, les régions postérieures du CPF seraient impliquées à différents niveaux dans l'utilisation de règles. On peut extrapoler que l'activation du noyau caudé serait davantage caudale afin d'avoir une certaine proximité avec les régions impliquées dans la tâche en cours. Les

données anatomiques supportent l'organisation antéro-postérieure des projections du noyau caudé vers le CPF. En dehors de ces spéculations, rien ne démontre dans nos résultats de connectivité fonctionnelle que cette organisation fonctionnelle ait lieu, malgré l'existence de données anatomiques soutenant cette hypothèse. Cependant, l'IRMf n'est peut-être pas suffisamment sensible pour distinguer ces deux régions anatomiques en raison de la variation inter-sujet et du manque d'information quant à l'identification des limites anatomiques standardisées des deux régions.

Dans la deuxième étude, il aurait été intéressant de vérifier si la connaissance des conditions de la part des participants aurait pu jouer un rôle sur les activations observées. En effet, il était presque impossible pour les participants de deviner comment étaient disposées les conditions et combien de fois chaque règle devait être exécutée. Nous avons montré précédemment que les régions fronto-striatales restaient significativement sollicitées pour quelques essais suivant un changement de règle pour enfin décroître par la suite. D'ailleurs, le contraste impliquant les essais RANDOM SAME et les premiers essais de la condition SAME RULE, ainsi que le contraste entre les essais RANDOM SHIFT et RANDOM SAME supportent cet effet. Toutefois, on peut se demander si ce résultat n'est pas dû à la vigilance qu'un individu doit mettre en place/maintenir suite à un changement de règle. Il est possible qu'un participant soit plus alerte dans les essais suivants un changement de règle afin de se préparer à changer à nouveau de règle. Après un certain nombre d'essais où la même règle est appliquée, il est probable que cette anticipation diminue

pour disparaître par la suite. C'est pourquoi on peut demander si cette augmentation serait maintenue dans le cas où les participants connaissent dans quelle condition ils se trouvaient. Par exemple, si on indique à un participant qu'il va débiter la condition SAME RULE, ce dernier n'a pas à anticiper un changement de règle pour les prochains douze essais, donc il peut réduire son niveau de vigilance par rapport à la règle prescrite. Par le fait même, peut-être que ceci pourrait avoir une incidence sur l'activité fronto-striatale. Cette problématique doit être considérée et devrait être vérifiée dans le futur afin de comprendre davantage le phénomène associé au changement de règle.

Deux modèles théoriques ont été développés afin d'expliquer le coût temporel associé à un changement de règle : le *mental gear perspective model* (Monsell S, 2003) et le *task activation model* (Altmann EM, 2004). Dans le *mental gear perspective model*, le coût associé au changement de règle reflète le contrôle cognitif lié à une réorganisation cérébrale afin de permettre une reconfiguration temporaire pour répondre aux besoins d'un changement de règle. La sollicitation d'autres régions cérébrales est donc requise afin de répondre aux nouvelles exigences associées au changement de règle. À l'inverse, le *task activation model* stipule que les mêmes processus préparatoires sont sollicités autant pour la répétition d'une règle que pour le changement de règle. En conséquence, aucune région cérébrale ne devrait être ajoutée (ou soustraite) lorsque l'on compare l'exécution d'un changement par rapport au maintien d'une même règle. Notre deuxième étude semble davantage confirmer le

*mental gear perspective model*. Cependant, il faut décortiquer attentivement les événements qui semblent se produire lors d'un changement de règle. Prenons l'exemple d'une condition où la même règle est répétée pendant une longue période. Lors du premier essai, celui-ci constitue une exécution de changement de règle, considérant qu'une autre règle était utilisée auparavant. Comme nous l'avons montré dans notre deuxième étude, des régions supplémentaires, telles que le CPFVL ainsi que le noyau caudé, sont activés pour répondre à ce changement. En dépit du fait que la même règle sera employée pour les essais à suivre, ces aires continueront d'être significativement activées lors des essais suivants, et ce, pour une courte période. En effet, l'activité au niveau des régions fronto-striatales reste significativement élevée comme le démontre le résultat obtenu suite au contraste entre les essais RANDOM SAME moins CONTROL de la deuxième étude. En outre, ce contraste affiche aussi une activation du CPFVL et du noyau caudé. Il faut rappeler que les essais RANDOM SAME faisaient partie de la condition ALTERNATING où un changement de règle était demandé après chaque deux, trois, ou quatre essais consécutifs d'une même règle. Les essais RANDOM SAME comportaient tous la même règle répétée une seconde fois ou plus<sup>2</sup>. Par la suite, l'activité des régions fronto-striatales diminue pour disparaître complètement alors que la même règle a été exécutée de nombreuses fois. Cette décroissance a été reportée à l'aide de l'analyse de corrélation de la condition SAME RULE. Afin de mettre nos résultats en perspective avec les deux modèles, il faut comprendre qu'après une courte utilisation d'une même

---

<sup>2</sup> En guise de rappel, les essais RANDOM SHIFT regroupaient tous les changements de règle de la condition ALTERNATING

règle, on n'observe effectivement aucun changement dans l'activité cérébrale ce qui pourrait confirmer le *task activation model*. Toutefois, après un nombre plus imposant de répétitions d'une même règle, l'activité fronto-striatale disparaît complètement suggérant que la règle est bien intégrée par le participant. Ce type de fluctuation supporte davantage le *mental gear perspective model*.

Le troisième aspect majeur de cette thèse montre un lien de corrélation entre l'activité des régions associées au RPD et de la familiarité. En effet, nous avons montré que les régions fronto-striatales augmentent leur activité au fur et à mesure dans la condition CONTINUOUS SHIFT pendant que l'activité au niveau du CPF médian et du cortex cingulaire postérieur, régions associées au RPD, diminuent en fonction de l'augmentation du nombre d'essais. À l'inverse, les régions fronto-striatales diminuent leur activité en fonction du niveau de familiarité avec une règle pendant que les régions du RPD augmentent.

Notre troisième étude met en lumière le rôle des régions fronto-striatales, tel qu'abordé dans la deuxième étude, mais elle permet aussi de fournir des indices sur la contribution du RPD. Lors de l'exécution de la condition SAME RULE pour une longue période de temps, les participants ne se rendaient pas nécessairement compte de la spécificité de la condition. Cependant, il semble que le cerveau ait réagi à cette manipulation en inversant les patrons d'activation du RPD et des régions fronto-striatales. Dans le cas présent, deux

possibilités peuvent expliquer ce comportement. En premier lieu, l'utilisation répétée d'une même règle peut créer un effet de familiarité. Deuxièmement, il est possible que le fait d'utiliser une même règle à répétition amène une certaine stabilité et permet de libérer des ressources attentionnelles pour toute autre activité cognitive, telle que les réflexions internes et/ou l'aspect de vigilance associé à l'information interne (Gusnard D and M Raichle, 2001; McKiernan KA et al., 2003; Raichle M et al., 2001). La deuxième hypothèse nous semble peu probable en raison de la tâche utilisée. Dans notre tâche, bien que la règle se répète, l'individu ne peut pas savoir dans quelle condition il se trouve. Donc, il doit tout de même demeurer vigilant à chaque essai afin de tenir compte de la règle donnée pour exécuter le bon pairage. Par exemple, si la règle « couleur » est donnée deux fois de suite, la tâche a été construite de sorte que jamais la même couleur ne se succède deux fois de suite. L'aspect de la familiarité associée à la règle nous semble plus probable. Une de nos hypothèses propose que les régions fronto-striatales soient principalement sollicitées lors du changement de règle ou encore lors de la planification d'une nouvelle action. Lorsqu'il y a répétition d'une même règle pour une longue période, cet aspect de nouveauté disparaît, diminuant par le fait même l'activité des régions fronto-striatales. Par conséquent, on propose que le RPD soit impliqué dans l'aspect de familiarité, par une activité qui devient grandissante avec la répétition.

Afin de renforcer nos résultats, nous avons aussi effectué une analyse d'interaction psychophysique (mieux connu sous le nom de *PPI*) à partir

d'un nouveau pipeline intégré dans un regroupement d'outils d'analyse de données de neuroimagerie communément appelé *NIAK* (*Neuroimaging analysis kit*) et *BASC* (*bootstrap analysis of stable clusters*, (Bellec P et al., 2010)). Cette analyse a pour but de considérer chaque voxel comme étant une région d'intérêt, ce qui permet à l'utilisateur de choisir n'importe quel voxel pour observer son connectome. Cette analyse a été étendue pour nos besoins afin d'y inclure une partie considérant le modèle linéaire général permettant justement d'observer l'effet d'une condition sur le connectome (*BASC-GLM*). Lors de la visualisation des résultats, l'expérimentateur doit choisir le nombre de sous-réseaux qu'il veut scruter, ce qui peut avoir une incidence considérable sur la ségrégation des réseaux. Lorsque le nombre de sous-réseaux demandé est petit, les régions composant chaque réseau ont tendance à s'étendre davantage. Par contre, lorsque le nombre de sous-réseaux spécifié est très grand, une région, initialement faisant d'un des réseaux précédents, peut être sous-divisée en plusieurs petites régions appartenant à plusieurs réseaux différents. Cette technique possède des avantages intéressants, mais l'utilisateur doit être très attentif au niveau de décomposition avec lequel il veut observer les résultats. Avec cette méthode, nous avons observé une tendance de corrélation inversée entre le RPD et les régions fronto-striatales, bien que les analyses d'interactions psychophysiologiques n'aient pas fourni les résultats escomptés. Cependant, cette analyse ne faisait que compléter les résultats que nous avons déjà obtenus précédemment. C'est pour cette raison que nous n'avons pas inclus ces résultats dans notre troisième article, et par le fait même, dans cette thèse. Une des limites les plus importantes concernant la troisième étude se trouve

justement dans le fait que nous n'avons pas pu réussir à montrer une interaction psychophysique entre les régions faisant partie du RPD ou encore entre celles du réseau fronto-striatal. Par conséquent, nous n'avons pas réussi non plus à montrer une interaction entre les deux réseaux à partir d'une de nos régions d'intérêt telles que le CPF médian, le cortex cingulaire postérieur, le CPFVL, ou le noyau caudé. Nous avons d'ailleurs tenté une analyse d'interaction psychophysique avec le logiciel 'fmristat' à la suite de nos analyses de contrastes avec le modèle linéaire général, mais similairement nous n'avons observé que des tendances. En dehors du fait qu'il pourrait n'y avoir aucune interaction, il existe une autre possibilité pouvant expliquer ce résultat négatif. Lors d'une analyse d'interaction, il faut préalablement déterminer notre région d'intérêt. L'étendue et le positionnement de la région d'intérêt peuvent avoir un effet considérable sur les résultats. Par exemple, plus une région d'intérêt est volumineuse, plus grandes sont les chances que certains voxels ne corréleront pas avec une structure, compte tenu que la région d'intérêt est considérée dans son ensemble. Concernant le positionnement, on peut prendre comme région d'intérêt une zone à l'intérieur de notre activation observée sur une image moyennée. Cependant, cette zone, chez un participant, peut être décalée par rapport à la zone d'activation chez d'autres participants réduisant par le fait même la force de l'activité chez ceux-ci. Pour contrer une partie du problème, on peut définir notre région d'intérêt dans l'espace de chaque participant. Toutefois, l'effet de la normalisation sur les données peut affecter la significativité des résultats en raison du léger décalage de chaque région d'intérêt. C'est pourquoi il faut être prudent lors de

l'utilisation de cette méthode, non pas en raison des faux positifs, mais bien en raison des faux négatifs potentiels.

À la lumière de nos résultats, quelques points peuvent rester ambigus. Notamment, nous avons proposé que le noyau caudé joue un rôle dans la planification d'une nouvelle action lorsqu'il y a une certaine compétition entre les réponses potentielles. Cependant, une limite de nos études porte sur le fait qu'il nous ait été impossible de dissocier l'aspect relié à la planification de celui lié à l'exécution. Dans nos deux tâches, le signal BOLD recueilli est constitué autant de l'étape de la planification que de l'exécution de la réponse anticipée. Il aurait été souhaitable d'intégrer à nos tâches une période propre à chacune des étapes. Toutefois, en raison de l'étude de Monchi et al. (2001) qui a montré augmentation significative de l'activation du noyau caudé dans le moment de la planification d'un changement de règle, par opposition à l'exécution, l'interprétation du rôle du noyau caudé dans la planification est plus probable.

Il est intéressant de mentionner que, malgré l'activation du noyau caudé dans les deux tâches, la localisation de celle-ci diffère d'une tâche à l'autre. Dans la tâche de monitoring, l'activation s'observe davantage au niveau de la tête du noyau caudé, tandis qu'on constate que l'activation se situe dans une région plus proche du corps du noyau caudé dans la seconde étude. On se serait attendu à ce que l'activation se maintienne dans la même région que dans les études de Monchi et al. (2001; 2006), mais notre exploration a été vaine à le démontrer. C'est pourquoi nous avons proposé que la nature initiale de la tâche

ainsi que de l'interaction potentielle entre les régions impliquées dans la tâche en cours aient pu influencer l'emplacement de l'activation. De ce fait, il serait d'autant plus intéressant d'étudier plus en détail le lien fonctionnel des différentes régions du noyau caudé avec le reste du cortex cérébral afin d'éclaircir le rôle spécifique des différentes sous-régions. Par exemple, suite à notre première étude, notre analyse de corrélation a montré un lien entre le noyau caudé et le cortex cingulaire antérieur, région généralement associée à la détection de conflit (Barch DM *et al.*, 2000; Botvinick MM *et al.*, 2001; Botvinick MM *et al.*, 1999). Dans le futur, il serait très intéressant d'explorer cette avenue, c'est-à-dire de tenter de dissocier le rôle de ces deux structures dans une tâche cognitive.

Nous avons aussi abordé la problématique comme quoi l'augmentation de la familiarité diminuerait l'activité des régions fronto-striatales. Notamment, nous avons mis en évidence le maintien de l'activité du noyau caudé lorsqu'une même règle doit être exécutée pendant une courte période de temps. Toutefois, notre étude n'était pas construite pour quantifier le nombre d'essais requis avant le début de la diminution de l'activité des régions fronto-striatales. Nous avons cependant fait la démonstration que cet événement débute après le 4<sup>e</sup> essai comme le démontre la soustraction des événements RANDOM SAME avec les 4 premiers essais de la condition SAME RULE où aucune région fronto-striatale a été observée. Il serait intéressant de voir si le nombre de règle pour jouer un rôle dans l'instauration de la familiarité. On pourrait comparer si l'activité des régions fronto-striatales diminue plus rapidement si l'exécution

répétée d'une même règle dans une tâche à deux règles se ferait plus rapidement que dans une tâche à quatre règles.

## **Conclusion de la thèse**

Les travaux reportés dans cette thèse mettent davantage en lumière le rôle du noyau caudé dans divers secteurs des fonctions exécutives. Notamment, nous avons montré que le noyau caudé joue un rôle important dans le monitoring d'origine interne ainsi que dans l'exécution d'un changement de règle. Dans les deux cas, un individu doit exécuter une action différente de la précédente et non routinière. Cependant, comme nous avons montré dans le deuxième article, il se peut, dans certaines circonstances, que le noyau caudé soutienne une augmentation d'activité lors de la répétition d'une série d'actions pour un court laps de temps, pour finalement diminuer son activité avec le temps. Pour ces raisons, nous proposons que le noyau caudé joue un rôle dans la préparation à l'exécution d'une nouvelle action lorsqu'il y a plusieurs possibilités s'offrant à l'individu. Ici, le terme *action* fait référence à un type de comportement, c'est-à-dire d'exécuter un même comportement mais selon une règle différente (p.ex. sélectionner par rapport à la couleur ou par rapport à la forme), ou encore selon un attribut différent. Dans nos deux tâches, nous avons pu observer cette caractéristique. On pourrait penser que le simple fait de sélectionner différents stimuli pourrait expliquer l'activité du noyau caudé, mais ce n'est pas tout à fait ce que nous avons reporté par notre travail. En effet, nous avons observé que le noyau caudé n'était pas sollicité lors de la condition SAME RULE de la deuxième étude, bien qu'un stimulus différent devait être sélectionné à chaque

essai. Ici, on propose que l'activité du noyau caudé serait le résultat d'un processus de second ordre impliqué dans la flexibilité cognitive permettant d'alterner entre différents schèmes cognitifs (e.g. règles), et ce, lorsque l'individu est l'unique responsable de cet exercice. Parallèlement, ce postulat s'applique aussi aux résultats de la première étude. En effet, la sélection des différents visages doit s'effectuer selon des attributs ou caractéristiques physiques différents.

Pour sa part, l'interaction entre le réseau par défaut et les régions fronto-striatales montre un rôle potentiel du réseau par défaut dans les fonctions exécutives, telle que le changement de règle, et dans la familiarité. L'implication du réseau par défaut peut sembler indirecte, mais plusieurs études semblent montrer un lien direct dans certains troubles comme la schizophrénie (Whitfield-Gabrieli S et al., 2009), les troubles d'attention (Castellanos FX et al., 2008), la maladie d'Alzheimer (Wang K et al., 2007) et les troubles bipolaires (Chai XJ et al., 2011). Par exemple, dans la maladie de Parkinson, il y a une réorganisation fonctionnelle du réseau par défaut lors de la performance d'une tâche exécutive (van Eimeren T et al., 2009). L'intégrité du réseau par défaut semble être primordiale pour accomplir certaines tâches, mais aussi pour garder une bonne santé cérébrale. Il reste encore beaucoup à comprendre au sujet du réseau par défaut, mais plusieurs équipes s'affairent à développer de nouveaux outils plus spécialisés afin de décortiquer les différentes composantes de ce dernier.

En somme, cette thèse raffine la compréhension du rôle du noyau caudé dans les fonctions exécutives, mais aussi celle du cortex préfrontal ventrolatéral et du cortex préfrontal dorsolatéral. Entre autres, le noyau caudé joue un rôle important dans le monitoring d'origine interne et dans le changement de règle suggérant un rôle primordial dans la préparation à l'exécution d'une nouvelle action lorsque plusieurs possibilités sont offertes. De plus, nous avons pu observer le comportement du cortex préfrontal postérieur et son apport spécifique dans l'exécution de règles. Nous avons démontré qu'un changement de règle n'est pas un événement sporadique et fini, mais bien un événement continu dans le temps. Pour cette raison, il est impératif de rester vigilant lors de l'utilisation de protocole IRMf impliquant des changements de règle/tâche. Finalement, ce manuscrit a porté une attention particulière sur le rôle du réseau par défaut par rapport à la familiarité dans l'exécution de règle. Nous avons montré une anti-corrélation entre le réseau par défaut et les régions fronto-striatales suggérant une interaction potentielle afin de garder un bon fonctionnement cérébral lors de la préparation à exécuter une nouvelle action. Nous espérons que les nouveaux résultats apportés dans cette thèse puissent contribuer significativement à la constante évolution de la recherche sur la cognition.



## Bibliographies

- Alexander GE, Crutcher MD (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences* 13: 266-271.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9: 357-381.
- Allport A, Wylie G (2000) Task-Switching, Stimulus-Response Binding, and Negative Priming. In: *Control of cognitive processes: Attention and Performance XVIII* (Monsell S, Driver J, eds.), pp 35-70. Berkshire, England.
- Altmann EM (2004) Advance Preparation in Task Switching. *Psychological Science* 15: 616-622.
- Baddeley A (1986) *Working Memory*. New York.
- Baker SC (1996) Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia* 34: 515-526.
- Barbas H (1988) Anatomic organization of basoventral and mediodorsal visual recipient prefrontal regions in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology* 276: 313-342.
- Barch DM, Braver TS, Sabb FW, Noll DC (2000) Anterior Cingulate and the Monitoring of Response Conflict: Evidence from an fMRI Study of Overt Verb Generation. *J Cogn Neurosci* 12: 298-309.
- Battig K, Rosvold HE, Mishkin M (1962) Comparison of the effects of frontal and caudate lesions on discrimination learning in monkeys. *J Comp Physiol Psychol* 55: 458-463.
- Bellec P, Rosa-Neto P, Lyttelton OC, Benali H, Evans AC (2010) Multi-level bootstrap analysis of stable clusters in resting-state fMRI. *NeuroImage* 51: 1126-1139.
- Berman KF, Ostrem JL, Randolph C, Gold J, Goldberg TE, Coppola R, Carson RE, Herscovitch P, Weinberger DR (1995) Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: A positron emission tomography study. *Neuropsychologia* 33: 1027-1046.
- Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD (2001) Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological review* 108: 624-652.
- Botvinick MM, Nystrom LE, Fissell K, Carter CS, Cohen JD (1999) Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* 402: 179-181.
- Braskie MN, Landau SM, Wilcox CE, Taylor SD, O'Neil JP, Baker SL, Madison CM, Jagust WJ (2011) Correlations of striatal dopamine synthesis with default network deactivations during working memory in younger adults. *Human Brain Mapping* 32: 947-961.
- Brass M, von Cramon DY (2002) The Role of the Frontal Cortex in Task Preparation. *Cereb Cortex* 12: 908-914.
- Brass M, von Cramon DY (2004) Decomposing Components of Task Preparation with Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Cognitive Neuroscience* 16: 609-620.

- Brodman K (1909) Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues  
Leipzig.
- Cadoret G, Pike GB, Petrides M (2001) Selective activation of the ventrolateral prefrontal cortex in the human brain during active retrieval processing. *European Journal of Neuroscience* 14: 1164-1170.
- Calzavara R, Maily P, Haber SN (2007) Relationship between the corticostriatal terminals from areas 9 and 46, and those from area 8A, dorsal and rostral premotor cortex and area 24c: an anatomical substrate for cognition to action. *European Journal of Neuroscience* 26: 2005-2024.
- Cameron IGM, Coe BC, Watanabe M, Stroman PW, Munoz DP (2009) Role of the basal ganglia in switching a planned response. *European Journal of Neuroscience* 29: 2413-2425.
- Carlson S, Martinkauppi S, Rämä P, Salli E, Korvenoja A, Aronen HJ (1998) Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 8: 743-752.
- Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, Shaw D, Shehzad Z, Di Martino A, Biswal B, Sonuga-Barke EJS, Rotrosen J, Adler LA, Milham MP (2008) Cingulate-Precuneus Interactions: A New Locus of Dysfunction in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry* 63: 332-337.
- Chai XJ, Whitfield-Gabrieli S, Shinn AK, Gabrieli JDE, Nieto Castanon A, McCarthy JM, Cohen BM, Ongur D (2011) Abnormal Medial Prefrontal Cortex Resting-State Connectivity in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 36: 2009-2017.
- Chamod AS, Petrides M (2007) Dissociable roles of the posterior parietal and the prefrontal cortex in manipulation and monitoring processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104: 14837-14842.
- Chee MWL, Choo WC (2004) Functional Imaging of Working Memory after 24 Hr of Total Sleep Deprivation. *The Journal of Neuroscience* 24: 4560-4567.
- Christoff K, Keramatian K, Gordon AM, Smith R, Mandler B (2009) Prefrontal organization of cognitive control according to levels of abstraction. *Brain Research* 1286: 94-105.
- Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC (1994) Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of Computer Assisted Tomography* 18: 192-205.
- Cools R, Clark L, Robbins TW (2004) Differential responses in human striatum and prefrontal cortex to changes in object and rule relevance. *Journal of Neuroscience* 24: 1129-1135.
- Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby JV (1996) Object and Spatial Visual Working Memory Activate Separate Neural Systems in Human Cortex. *Cereb Cortex* 6: 39-49.
- Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, Moser E (2002) The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *NeuroImage* 15: 373-385.

- Da Cunha C, Wietzikoski EC, Dombrowski P, Bortolanza M, Santos LM, Boschen SL, Miyoshi E (2009) Learning processing in the basal ganglia: A mosaic of broken mirrors. *Behavioural Brain Research* 199: 157-170.
- Degutis J, D'Esposito M (2007) Distinct mechanisms in visual category learning. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 7: 251-259.
- Derrfuss J, Brass M, Neumann J, Cramon DYv (2005) Involvement of the inferior frontal junction in cognitive control: Meta-analyses of switching and Stroop studies. *Human Brain Mapping* 25: 22-34.
- Divac I, Rosvold HE, Szwarcbart MK (1967) Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus. *J Comp Physiol Psychol* 63: 184-190.
- Draganski B, Kherif F, Klöppel S, Cook PA, Alexander DC, Parker GJM, Deichmann R, Ashburner J, Frackowiak RSJ (2008) Evidence for Segregated and Integrative Connectivity Patterns in the Human Basal Ganglia. *J Neurosci* 28: 7143-7152.
- Dubois B, Malapani C, Verin M, Rozelet P, Deweer B, Pillon B (1994) Cognitive functions and the basal ganglia: the model of Parkinson disease. *Revue neurologique* 150: 763-770.
- Dubois B, Pillon B (1996) Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 244: 2-8.
- Duncan J (2001) An adaptive coding model of neural function in prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci* 2: 820-829.
- Duncan J, Owen AM (2000) Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neurosciences* 23: 475-483.
- Economo C, Koskinas G (1925) *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde Des Erwachsenen Menschen*. Wien.
- Fletcher P, Shallice T, Frith C, Frackowiak R, Dolan R (1998) The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. II. Retrieval. *Brain* 121: 1249-1256.
- Fox M, Snyder A, Vincent J, Corbetta M, Van Essen D, Raichle M (2005) The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 9673 - 9678.
- François-Brosseau F-E, Martinu K, Strafella AP, Petrides M, Simard F, Monchi O (2009) Basal ganglia and frontal involvement in self-generated and externally-triggered finger movements in the dominant and non-dominant hand. *European Journal of Neuroscience* 29: 1277-1286.
- Fransson P (2006) How default is the default mode of brain function?: Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia* 44: 2836-2845.
- Freedman DJ, Riesenhuber M, Poggio T, Miller EK (2001) Categorical Representation of Visual Stimuli in the Primate Prefrontal Cortex. *Science* 291: 312-316.
- Frey S, Petrides M (2003) Greater orbitofrontal activity predicts better memory for faces. *European Journal of Neuroscience* 17: 2755-2758.
- Goldman-Rakic PS (1995) Architecture of the Prefrontal Cortex and the Central Executive. *Ann N Y Acad Sci* 769: 71-84.
- Goldman-Rakic PS, Cools AR, Srivastava K (1996) The Prefrontal Landscape: Implications of Functional Architecture for Understanding Human

- Mentation and the Central Executive [and Discussion]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences* 351: 1445-1453.
- Gould RL, Brown RG, Owen AM, Bullmore ET, Howard RJ (2006) Task-induced deactivations during successful paired associates learning: An effect of age but not Alzheimer's disease. *NeuroImage* 31: 818-831.
- Grahn JA, Parkinson JA, Owen AM (2009) The role of the basal ganglia in learning and memory: Neuropsychological studies. *Behavioural Brain Research* 199: 53-60.
- Greicius M, Krasnow B, Reiss A, Menon V (2003) Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 253 - 258.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V (2003) Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100: 253-258.
- Greicius MD, Menon V (2004) Default-Mode Activity during a Passive Sensory Task: Uncoupled from Deactivation but Impacting Activation. *Journal of Cognitive Neuroscience* 16: 1484-1492.
- Grinband J, Hirsch J, Ferrera VP (2006) A Neural Representation of Categorization Uncertainty in the Human Brain. *Neuron* 49: 757-763.
- Gruber O, Karch S, Schlueter EK, Falkai P, Goschke T (2006) Neural mechanisms of advance preparation in task switching. *NeuroImage* 31: 887-895.
- Gusnard D, Raichle M (2001) Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2: 685 - 694.
- Haber SN (2003) The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 26: 317-330.
- Haber SN, Gdowski MJ (2004) *The Human Nervous System, Second Edition*. In: (Elsevier, ed.), pp 676-738. USA.
- Hampson M, Driesen NR, Skudlarski P, Gore JC, Constable RT (2006) Brain Connectivity Related to Working Memory Performance. *The Journal of Neuroscience* 26: 13338-13343.
- Haxby J, Horwitz B, Ungerleider L, Maisog J, Pietrini P, Grady C (1994) The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. *The Journal of Neuroscience* 14: 6336-6353.
- Jenkins IH, Jahanshahi M, Jueptner M, Passingham RE, Brooks DJ (2000) Self-initiated versus externally triggered movements: II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain* 123: 1216-1228.
- Jones EG, Powell TPS (1970) An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain* 93: 793-820.
- Jonides J, Smith EE, Koeppel RA, Awh E, Minoshima S, Mintun MA (1993) Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature* 363: 623-625.
- Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O (1988) Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 318: 876-880.

- Konishi S, Hayashi T, Uchida I, Kikyo H, Takahashi E, Miyashita Y (2002) Hemispheric asymmetry in human lateral prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99: 7803-7808.
- Kostopoulos P, Petrides M (2003) The mid-ventrolateral prefrontal cortex: insights into its role in memory retrieval. *European Journal of Neuroscience* 17: 1489-1497.
- Leech R, Kamourieh S, Beckmann CF, Sharp DJ (2011) Fractionating the Default Mode Network: Distinct Contributions of the Ventral and Dorsal Posterior Cingulate Cortex to Cognitive Control. *The Journal of Neuroscience* 31: 3217-3224.
- Leh SE, Ptito A, Chakravarty MM, Strafella AP (2007) Fronto-striatal connections in the human brain: A probabilistic diffusion tractography study. *Neuroscience Letters* 419: 113-118.
- Lehericy S, Benali H, Van de Moortele P-Fo, PÃ©grini-Issac MI, Waechter T, Ugurbil K, Doyon J (2005) Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102: 12566-12571.
- LehÃ©ricy S, Ducros M, Moortele P-FVD, Francois C, Thivard L, Poupon C, Swindale N, Ugurbil K, Kim D-S (2004) Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Annals of neurology* 55: 522-529.
- Levy R, Goldman-Rakic PS (1999) Association of Storage and Processing Functions in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of the Nonhuman Primate. *The Journal of Neuroscience* 19: 5149-5158.
- Lewis SJG, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM (2004) Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *European Journal of Neuroscience* 19: 755-760.
- Luria ARc (1980) Higher cortical functions in man. New York: Basic Books.
- Marques JF, Canessa N, Cappa S (2009) Neural differences in the processing of true and false sentences: Insights into the nature of truth in language comprehension. *Cortex* 45: 759-768.
- Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN (2007) Wandering Minds: The Default Network and Stimulus-Independent Thought. *Science* 315: 393-395.
- Mayer JS, Roebroek A, Maurer K, Linden DEJ (2010) Specialization in the default mode: Task-induced brain deactivations dissociate between visual working memory and attention. *Human Brain Mapping* 31: 126-139.
- Mazoyer B, Zago L, Mellet E, Bricogne S, Etard O, Houde O, Crivello F, Joliot M, Petit L, Tzourio-Mazoyer N (2001) Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull* 54: 287 - 298.
- McCarthy G, Puce A, Constable T, Krystal JH, Gore JC, Goldman-Rakic P (1996) Activation of Human Prefrontal Cortex during Spatial and Nonspatial Working Memory Tasks Measured by Functional MRI. *Cereb Cortex* 6: 600-611.

- McDonald RJ, White NM (1994) Parallel information processing in the water maze: Evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus. *Behavioral and Neural Biology* 61: 260-270.
- McKiernan KA, D'Angelo BR, Kaufman JN, Binder JR (2006) Interrupting the stream of consciousness: An fMRI investigation. *NeuroImage* 29: 1185-1191.
- McKiernan KA, Kaufman JN, Kucera-Thompson J, Binder JR (2003) A Parametric Manipulation of Factors Affecting Task-induced Deactivation in Functional Neuroimaging. *Journal of Cognitive Neuroscience* 15: 394-408.
- Meiran N, Chorev Z, Sapir A (2000) Component processes in task switching. *Cognit Psychol* 41: 211-253.
- Milner B (1982) Some cognitive effects of frontal-lobe lesions in man. *Philosophical transactions - Royal Society Biological sciences* 298: 211-226.
- Mink JW (1996) The Basal Ganglia: Focused Selection and Inhibition of Competing Motor Programs. *Progress in Neurobiology* 50: 381-425.
- Mishkin M, Ungerleider LG (1982) Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behavioural Brain Research* 6: 57-77.
- Monchi O, Petrides M, Doyon J, Postuma RB, Worsley K, Dagher A (2004) Neural Bases of Set-Shifting Deficits in Parkinson's Disease. *J Neurosci* 24: 702-710.
- Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A (2001) Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 21: 7733-7741.
- Monchi O, Petrides M, Strafella AP, Worsley KJ, Doyon J (2006) Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Annals of neurology* 59: 257-264.
- Monsell S (2003) Task switching. *Trends in Cognitive Sciences* 7: 134-140.
- Nagahama Y, Okada T, Katsumi Y, Hayashi T, Yamauchi H, Oyanagi C, Konishi J, Fukuyama H, Shibasaki H (2001) Dissociable Mechanisms of Attentional Control within the Human Prefrontal Cortex. *Cereb Cortex* 11: 85-92.
- Nambu A, Shigemori DG, Mario W (2004) A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. In: *Progress in Brain Research*, pp 461-466: Elsevier.
- Nambu A, Tokuno H, Takada M (2002) Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal [']hyperdirect' pathway. *Neuroscience Research* 43: 111-117.
- Nolte J (2002) Basal Ganglia. In: *The Human Brain: An Introduction to its Functional Anatomy* (Inc M, ed.), pp 464-485.
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* Vol 9(1) Mar 1971, 97-113.
- Olmstead CE, Villablanca JR (1979) Effects of caudate nuclei or frontal cortical ablations in kittens: bar pressing performance. *Exp Neurol* 63: 244-256.

- Owen A, Lee A, Williams E (2000) Dissociating aspects of verbal working memory within the human frontal lobe: Further evidence for a "process specific" model of lateral frontal organization. *Psychobiology* 28: 146-155.
- Owen AM, Doyon J, Petrides M, Evans AC (1996) Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. *European Journal of Neuroscience* 8: 353-364.
- Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Lange KW, Robbins TW (1992) Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 115: 1727-1751.
- Packard M, Hirsh R, White N (1989) Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. *The Journal of Neuroscience* 9: 1465-1472.
- Percheron G, McKenzie JS, Föllmer J, Föllmer J, Symposium IBGS (1994) *The Basal ganglia IV: new ideas and data on structure and function*: Plenum Press.
- Petrides M (1982) Motor conditional associative-learning after selective prefrontal lesions in the monkey. *Behavioral Brain Research* 5: 407-413.
- Petrides M (1990) Nonspatial conditional learning impaired in patients with unilateral frontal but not unilateral temporal lobe excisions. *Neuropsychologia* 28: 137-149.
- Petrides M (1991) Monitoring of Selections of Visual Stimuli and the Primate Frontal Cortex. *Proceedings: Biological Sciences* 246: 293-298.
- Petrides M (1995) Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing. Evidence from neuroimaging studies. *Ann N Y Acad Sci* 769: 85-96.
- Petrides M (1995) Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *Journal of Neuroscience* 15: 359-375.
- Petrides M (1996) Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351: 1455-1461; discussion 1461-1452.
- Petrides M (1997) Visuo-motor conditional associative learning after frontal and temporal lesions in the human brain. *Neuropsychologia* 35: 989-997.
- Petrides M (2000) The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp Brain Res* 133: 44-54.
- Petrides M (2002) The mid-ventrolateral prefrontal cortex and active mnemonic retrieval. *Neurobiol Learn Mem* 78: 528-538.
- Petrides M (2005) Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360: 781-795.
- Petrides M, Alivisatos B, Evans AC (1995) Functional activation of the human ventrolateral frontal cortex during mnemonic retrieval of verbal information. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 92: 5803-5807.
- Petrides M, Alivisatos B, Evans AC, Meyer E (1993) Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory

- processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90: 873-877.
- Petrides M, Pandya DN (1999) Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *European Journal of Neuroscience* 11: 1011-1036.
- Petrides M, Pandya DN (2002) Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *European Journal of Neuroscience* 16: 291-310.
- Pochon JB, Levy R, Fossati P, Lehericy S, Poline JB, Pillon B, Le Bihan D, Dubois B (2002) The neural system that bridges reward and cognition in humans: An fMRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99: 5669-5674.
- Prado-Alcala RA, Cobos-Zapiain GG (1979) Interference with caudate nucleus activity by potassium chloride. Evidence for a 'moving' engram. *Brain Res* 172: 577-583.
- Prado-Alcala RA, Grinberg-Zylberbaum J, Alvarez-Leefmans J, Brust-Carmona H (1973) Suppression of motor conditioning by the injection of 3 M KCl in the caudate nuclei of cats. *Physiol Behav* 10: 59-64.
- Provost J-S, Petrides M, Simard F, Monchi O (2011) Investigating the Long-Lasting Residual Effect of a Set Shift on Frontostriatal Activity. *Cereb Cortex*.
- Raichle M, MacLeod A, Snyder A, Powers W, Gusnard D, Shulman G (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 676 - 682.
- Rogers RD, Andrews TC, Grasby PM, Brooks DJ, Robbins TW (2000) Contrasting Cortical and Subcortical Activations Produced by Attentional-Set Shifting and Reversal Learning in Humans. *J Cogn Neurosci* 12: 142-162.
- Rosvold HE, Mishkin M, Szwarcbart MK (1958) Effects of subcortical lesions in monkeys on visual-discrimination and single-alternation performance. *J Comp Physiol Psychol* 51: 437-444.
- Rushworth MFS, Hadland KA, Paus T, Sipila PK (2002) Role of the Human Medial Frontal Cortex in Task Switching: A Combined fMRI and TMS Study. *J Neurophysiol* 87: 2577-2592.
- Rushworth MFS, Nixon PD, Eacott MJ, Passingham RE (1997) Ventral Prefrontal Cortex Is Not Essential for Working Memory. *The Journal of Neuroscience* 17: 4829-4838.
- Rushworth MFS, Walton ME, Kennerley SW, Bannerman DM (2004) Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 8: 410-417.
- Sarkissov S, Filimonoff I, Kononowa E, Preobraschenkaja I, Kukuev L (1955) *Atlas of the Cytoarchitectonics of the Human Cerebral Cortex*. Moscow.
- Shamay-Tsoory SG, Aharon-Peretz J, Perry D (2009) Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain* 132: 617-627.

- Shulman G, Fiez J, Corbetta M, Buckner R, Miezin F, Raichle M, Petersen S (1997) Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience* 9: 648 - 663.
- Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, Petersen SE (1997) Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience* 9: 648-663.
- Smith EE, Jonides J (1999) Storage and Executive Processes in the Frontal Lobes. *Science* 283: 1657-1661.
- Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A (2001) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Prefrontal Cortex Induces Dopamine Release in the Caudate Nucleus. *The Journal of Neuroscience* 21: RC157.
- Stuss D, Benson D (1986) *The frontal lobes*. New York.
- Talairach J, Tournoux P (1988) *Co-planar Stereotaxic Atlas of The Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: an Approach to Cerebral Imaging*. Thiemes, Stuttgart.
- Taylor A, Saint-Cyr J, Lang A (1986) Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Brain* 109: 845-883.
- Tricomi EM, Delgado MR, Fiez JA (2004) Modulation of Caudate Activity by Action Contingency. *Neuron* 41: 281-292.
- Ungerleider LG, Gaffan D, Pelak VS (1989) Projections from inferior temporal cortex to prefrontal cortex via the uncinate fascicle in rhesus monkeys. *Exp Brain Res* 76: 473-484.
- van Eimeren T, Monchi O, Ballanger B, Strafella AP (2009) Dysfunction of the Default Mode Network in Parkinson Disease: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Neurol* 66: 877-883.
- Wang K, Liang M, Wang L, Tian L, Zhang X, Li K, Jiang T (2007) Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: A resting-state fMRI study. *Human Brain Mapping* 28: 967-978.
- Webster MJ, Bachevalier J, Ungerleider LG (1994) Connections of Inferior Temporal Areas TEO and TE with Parietal and Frontal Cortex in Macaque Monkeys. *Cereb Cortex* 4: 470-483.
- White NM (2009) Some highlights of research on the effects of caudate nucleus lesions over the past 200 years. *Behavioural Brain Research* 199: 3-23.
- Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, Shenton ME, Green AI, Nieto-Castanon A, LaViolette P, Wojcik J, Gabrieli JDE, Seidman LJ (2009) Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106: 1279-1284.
- Worsley KJ (2005) Spatial smoothing of autocorrelations to control the degrees of freedom in fMRI analysis. *NeuroImage* 26: 635-641.
- Worsley KJ, Liao CH, Aston J, Petre V, Duncan GH, Morales F, Evans AC (2002) A general statistical analysis for fMRI data. *NeuroImage* 15: 1-15.
- Wylie G, Allport A (2000) Task switching and the measurement of switch cost. *Psychological Research* 63: 212-233.

