

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Les mécanismes compensatoires du système commissural dans la somesthésie

par

Marco Duquette

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

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

2008

© Marco Duquette, 2008



RÉSUMÉ

Dans les études comportementales, des déficits dans la communication interhémisphérique de l'information tactile sont observés chez les individus qui ont subi un sectionnement du corps calleux à l'âge adulte. Toutefois, ces déficits sont moins prononcés avec l'information thermique/douloureuse. Les études d'imagerie cérébrale ont aussi révélé qu'un stimulus tactile unilatéral ne produit pas d'activation corticale ipsilatérale chez les patients callosotomisés alors qu'une stimulation douloureuse provoque une activation bilatérale. Par ailleurs, les individus nés sans corps calleux sont généralement capables de réaliser des tâches comportementales sollicitant une communication interhémisphérique, mais cette population n'a jamais été testée en douleur. De plus, la représentation cérébrale de l'information tactile et douloureuse dans l'agénésie du corps calleux demeure inconnue.

Le premier objectif de la thèse était de comparer des sujets agénésiques du corps calleux, callosotomisé et contrôles dans différentes tâches requérant normalement un transfert ou une intégration interhémisphériques des informations tactile et douloureuse. Pour ces deux modalités, des résultats similaires ont été observés entre les agénésiques et les contrôles. Pour sa part, le sujet callosotomisé a montré des déficits dans la détection et la discrimination de stimuli tactiles et douloureux, mais les déficits étaient moins prononcés en modalité douloureuse. De plus, aucune différence par rapport aux contrôles n'a été observée dans l'évaluation subjective de la douleur. Le second objectif de la thèse était de comparer, à l'aide de l'imagerie cérébrale, l'activation corticale évoquée par des stimulations tactile et douloureuse unilatérales chez des sujets agénésiques du corps calleux, callosotomisé

et contrôles. Des activations significatives liées à la stimulation tactile ont été détectées dans les deux hémisphères cérébraux des sujets agnésiques et contrôles, mais aucune activation ipsilatérale n'a été trouvée chez le participant callosotomisé. Par ailleurs, des activations significatives liées à la stimulation douloureuse ont été observées dans les deux hémisphères du cerveau des sujets agnésiques, callosotomisé et contrôles.

La présente thèse confirme la possibilité pour les agnésiques du corps calleux d'utiliser des mécanismes compensatoires pour réaliser des tâches requérant normalement une communication interhémisphérique de l'information tactile, ce que le patient callosotomisé ne peut généralement pas faire. À ce sujet, une organisation différente du système du toucher a été mise en évidence pour la première fois chez les agnésiques et pourrait possiblement impliquer des voies lemniscales non-croisées, des afférences extra-lemniscales non-croisées ou encore des connexions interhémisphériques sous-corticales. La thèse suggère également que les entrées hémisphériques bilatérales du système de la douleur ne sont pas complètement dépendantes de l'intégrité du corps calleux. En effet, une préservation des capacités à effectuer des tâches comportementales en douleur a été démontrée chez les agnésiques du corps calleux et la performance du patient callosotomisé était nettement meilleure dans cette modalité que dans les tâches tactiles. De plus, une activation corticale bilatérale a été observée chez les sujets agnésiques et callosotomisé dans la condition de douleur.

Mots clés : Psychophysique; IRMf; Agnésie du corps calleux; Callosotomie; Toucher; Douleur thermique

ABSTRACT

Behavioral deficits in interhemispheric transfer/integration of innocuous tactile information are generally observed in individuals who underwent surgical resection of the corpus callosum in adulthood to reduce the spread of epileptic seizures. However, these deficits have been found to be less pronounced with thermal and painful information. Functional imaging also shows that unilateral tactile stimulation does not produce any ipsilateral cortical activation in callosotomized patients whereas painful stimulation does. In contrast, individuals lacking a corpus callosum due to developmental abnormality typically display a preservation of interhemispheric transfer/integration for a number of behavioural tasks, but this population had never been tested in pain modality. Furthermore, the cerebral representation of tactile and painful information in callosal agenesis remains unknown.

The first objective of the present thesis was to compare acallosal, callosotomized and neurologically intact control subjects in different tasks normally requiring interhemispheric transfer/integration of tactile and painful information. In the tactile and thermal pain modalities, similar results were observed in acallosal and control participants. In contrast, the callosotomized subject showed deficits in the detection and discrimination of both tactile and noxious stimuli across hemispheres but the impairments were often less pronounced in the thermal pain modality. Furthermore, no effect was observed in the cross-modal magnitude estimation of pain using a manual electronic analog scale. The second objective of the thesis was to compare, using functional magnetic resonance imaging (fMRI), cortical activation

evoked by unilateral tactile and painful stimulations in acallosal, callosotomized and neurologically intact control subjects. Tactile stimulation consisted of brushing the left leg and painful stimulation was produced by contact heat applied to the same area following a block-design. Significant tactile-related activations were found in both hemispheres in acallosal and control subjects whereas no ipsilateral activation was found in the target areas of the callosotomized participant. In contrast, significant pain-related activations were observed in both hemispheres in acallosal, callosotomized and control subjects.

The present thesis confirms that acallosals use compensatory mechanisms to perform tasks normally requiring interhemispheric communication of tactile information whereas the callosotomized patient doesn't most of the time. A different organization of the touch system was evidenced for the first time in callosal agenesis, with ipsilateral activation to tactile stimulation possibly involving uncrossed lemniscal or extra-lemniscal afferents or subcortical interhemispheric connections. The thesis also confirms that the bilateral hemispheric inputs within the pain system are not completely dependent of the corpus callosum integrity. In fact, in tasks normally requiring integration and/or transfer of painful information between the cerebral hemispheres, acallosals showed preserved capacities and the performance of the callosotomized patient was clearly better in this modality than in the tactile tasks. Furthermore, bilateral cortical activation to unilateral painful stimulation was found in both populations.

Keywords: Psychophysics; fMRI; Callosal agenesis; Callosotomy; Touch; Heat pain

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	iv
Abstract	vi
Table des matières.....	viii
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
Liste des abréviations.....	xii
Remerciements	xiii
CHAPITRE 1: Introduction générale.....	1
1.1. Position du problème.....	2
1.2. Communication interhémisphérique en modalité tactile.....	5
1.3. Communication interhémisphérique en modalité thermique/douloureuse.	13
1.4. Hypothèses de recherche.....	17
CHAPITRE 2: Études expérimentales	20
2.1. Ipsilateral cortical representation of tactile and painful information in..... acallosal and callosotomized subjects.....	21
2.2. Psychophysical study of somesthetic functions in acallosal and	46
callosotomized subjects.....	
CHAPITRE 3: Discussion générale	65
3.1. Communication de l'information somesthésique en absence du corps	66
calleux	
3.2. Plasticité et réorganisation cérébrales en absence du corps calleux.....	68
3.3. Mécanismes compensatoires du système commissural.....	70
3.4. Limites des mécanismes compensatoires.....	77
3.1. Conclusion et perspectives futures	79
Références générales	81

LISTE DES TABLEAUX

Article 2: Ipsilateral cortical representation of tactile and painful information in acallosal and callosotomized subjects

Table 1 Brain activation to tactile stimulation in control, acallosal and callosotomized subjects. Highest peak t-values and corresponding stereotaxic coordinates (x, y, z; according to Talairach et Tournoux, 1988) of tactile-related activation in the regions of interest are reported for control, acallosal and callosotomized subjects. From the stereotaxic coordinates, it may be noted that some activations were located posterior to what is identified as S1 in the atlas of Talairach and Tournoux (1988). However, based on the individual anatomical landmarks, these activations are consistent with the putative location of the leg area in the post-central gyrus. Contra and Ipsi refer to the right and left hemispheres, contralateral and ipsilateral to the stimulation, respectively. n.s. = no significant peak detected. *Determined by the Edinburgh handedness inventory (Oldfield, 1971). 61

Table 2 Brain activation to painful stimulation in control, acallosal and callosotomized subjects. Highest peak t-values and corresponding stereotaxic coordinates (x, y, z; according to Talairach et Tournoux, 1988) of pain-related activation in the regions of interest are reported for control, acallosal and callosotomized subjects. From the stereotaxic coordinates, it may be noted that some activations were located posterior to what is identified as S1 in the atlas of Talairach and Tournoux (1988). However, based on the individual anatomical landmarks, these activations are consistent with the putative location of the leg area in the post-central gyrus. Contra and Ipsi refer to the right and left hemispheres, contralateral and ipsilateral to the stimulation, respectively. n.s. = no significant peak detected. *Determined by the Edinburgh handedness inventory (Oldfield, 1971). 62

LISTE DES FIGURES

Article 1: Psychophysical study of somesthetic functions in acallosal and callosotomized subjects

Fig. 1 A. Detected vibrotactile trials for the ipsilateral and contraateral conditions in control and acallosal subjects. B. Detected vibrotactile trials for the ipsilateral and contralateral conditions in control and callosotomized subjects. C. Vibrotactile thresholds for the ipsilateral and contralateral conditions in control and acallosal subjects. D. Vibrotactile thresholds for the ipsilateral and contralateral conditions in control and callosotomized subjects. E. Differential vibrotactile thresholds (contra minus ipsi) obtained for control and acallosal subjects. F. Differential vibrotactile thresholds (contra minus ipsi) obtained for control and callosotomized subjects. The bars represent the standard deviations..... 43

Fig. 2 A. Percent painful trials for the ipsilateral and contralateral conditions in control and acallosal subjects. B. Percent painful trials for the ipsilateral and contralateral in control and callostomized subjects. C. Pain thresholds for the ipsilateral and contralateral conditions in control and acallosal subjects. D. Pain thresholds for the ipsilateral and contralateral conditions in control and callostomized subjects. E. Differential pain thresholds (contra minus ipsi) obtained for control and acallosal subjects. F. Differential pain thresholds (contra minus ipsi) obtained for control and callosotomized subjects. The bars represent the standard deviations..... 44

Fig. 3 A. Mean pain ratings for the ipsilateral and contralateral conditions in control and acallosal subjects. B. Mean pain ratings for the ipsilateral and contralateral conditions in control and callostomized subjects. The bars represent the standard deviations. 45

Fig. 4 A. Percent correct trials for different pairs of vibrotactile stimuli, with and without sensory-motor distraction, in control and acallosal subjects. B. Percent correct trials for different pairs of vibrotactile stimuli, with and without sensory-motor distraction, in control and callosotomized subjects. The bars represent the standard deviations. 45

Fig. 5 A. Percent correct trials for different pairs of thermal noxious stimuli in control and acallosal subjects. B. Percent correct trials for different pairs of thermal noxious stimuli in control and callosotomized subjects. The bars represent the standard deviations. 45

Article 2: Ipsilateral cortical representation of tactile and painful information in acallosal and callosotomized subjects

Fig. 1 Individual t-maps of brain activation overlaid on anatomical images showing responses in S1 and S2 (red circles) during tactile stimulation of the left leg. Activation maps are shown from selected individuals (see initials) to illustrate the occurrence of bilateral responses in controls and acallosal subjects. Only contralateral activation was observed in the callosotomized patient. Results for all subjects are reported in Table 2. The left side of the images corresponds to the left. 63

Fig. 2 Individual t-maps of brain activation overlaid on anatomical images showing responses in S2, insula (INS) and anterior cingulate cortex (ACC) (red circles) during painful (Vs warm) stimulation of the left leg. Selected activation sites are shown to illustrate the occurrence of bilateral activation in individual subjects (see initials). Results for all subjects are reported in Table 2. The left side of the images corresponds to the left. 64

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ACC = anterior cingulate cortex

AC-PC = anterior commissure-posterior commissure

AMY = amygdale

BA = Brodmann area

BOLD = blood oxygen level dependent

CCA = cortex cingulaire antérieur

CFI = Canadian Foundation for Innovation

cm = centimeter (centimètre)

FOV = field of view

fMRI = functional magnetic resonance imaging

FRSQ = Fonds de la Recherche en Santé du Québec

Hz = hertz

HRF = hemodynamic response function

INS = insula

IRMf = imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

mm = millimeter

MRI = magnetic resonance imaging

NSERC = Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada

s = second

S1 = primary somatosensory cortex (cortex somesthésique primaire)

S2 = second somatosensory cortex (cortex somesthésique secondaire)

T = tesla

TE = echo time

TR = repetition time

V = volt

VPL = ventropostérolatéral

REMERCIEMENTS

De nombreuses personnes ont participé avec moi à cette grande aventure que représentent les études supérieures. Ces gens, que je veux remercier, m'ont aidé directement ou indirectement à franchir avec succès cette étape importante de ma vie.

Il y a d'abord mes directeur et co-directeur de recherche qui m'ont initié à la pratique scientifique et qui m'ont permis de développer des habiletés de chercheur. Franco Leporé, merci de m'avoir donné la chance de faire des études dans le domaine que j'aime et d'avoir eu confiance en ma capacité de mener à terme cette thèse de doctorat. Pierre Rainville, merci pour les longues discussions ravivant sans cesse ma curiosité scientifique ainsi que pour ton enthousiasme et ta passion pour la recherche qui ont rendu ces dernières années si stimulantes. Merci aux participants de mes études pour leur contribution à l'avancement de la science.

Il y a aussi tous les collaborateurs qui m'ont épaulé dans la réalisation de mon projet de doctorat et qui m'ont soutenu à travers les obstacles inhérents à la recherche. Maryse Lassonde, merci pour tes nombreux conseils éclairants. Flamine Alary, merci d'avoir rendu l'expérimentation si agréable en ta compagnie. Merci à Léo Tenbokum, Jean-Maxime Leroux et Boualem Mensour pour leur aide technique précieuse. Merci à l'Université de Montréal, aux Fonds de la recherche en santé du Québec et au Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada pour leur support financier.

Il y a ensuite tous les gens qui m'ont amené à développer de bonnes compétences cliniques. Merci à Francine Lussier, Sylvie Belleville et Maryse Lassonde pour avoir stimulé rapidement mon intérêt pour la neuropsychologie en tant

que stagiaire. Merci à Sylvie Daigneault, Chantal Mailloux, Christian Savard, Geneviève Duchesne et Louise Gagnon, des superviseurs d'internat formidables qui ont eu la générosité de partager leur connaissances et leur expérience pour que je puisse m'accomplir dans la pratique professionnelle.

Enfin, il y a toutes les personnes qui me poussent à aller de l'avant dans la vie. Merci à mes parents et ma sœur pour leur amour et leur support inconditionnels ainsi que pour la fierté dont ils font preuve à mon égard. Merci à tous ceux qui m'offrent leur amitié et avec qui je prends le temps d'arrêter un peu pour profiter des plaisirs de la vie. Un clin d'œil particulier à Mat et Amélie dont les projets d'avenir stimulent mes idéaux professionnels. Mille fois merci à ma fiancée, Annie, pour ta présence réconfortante ainsi que pour ton écoute et ton soutien dans les moments plus difficiles.

CHAPITRE 1 : Introduction générale

Position du problème

Le système nerveux central est doté d'un ensemble de commissures permettant la communication entre les deux hémisphères cérébraux. Au niveau sous-cortical, les hémisphères sont unis par la masse intermédiaire, les commissures interhabénulaire, postérieure et inter-colliculaire alors que le cortex est constitué des commissures antérieure, hippocampique et calleuse. Le système commissural relie des zones homotopiques et hétérotopiques dans le cerveau, mais les connexions homotopiques prédominent (Jones et Powell, 1969; Pandya et Seltzer, 1986). Les commissures unissent donc surtout des aires anatomiquement et fonctionnellement homologues en suivant un axe de répartition antéro-postérieur. La majorité des axones du système commissural débutent dans la couche III de la zone d'origine et finissent dans la couche IV de la région cible de l'hémisphère opposé (e.g., Cusik et Kaas, 1986; Pandya et Seltzer, 1986). De façon générale, les aires primaires reçoivent peu de projections interhémisphériques comparativement aux aires associatives, ce qui suggère une transmission de l'information d'un niveau de complexité relativement élevé (Cusik et Kaas, 1986). De plus, les régions axiales et médianes du corps sont représentées plus densément au niveau des fibres commissurales que les régions corporelles plus distales (e.g., Jones et Powell, 1969; Cusik et Kaas, 1986; Lepore *et al.*, 1986).

Parmi toutes les fibres commissurales du système nerveux central, la structure calleuse est sans contredit la plus volumineuse d'entre elles. Ses dimensions s'élèvent en moyenne à 7,2 cm², bien que celles-ci varient grandement d'un individu à l'autre (Kertesz *et al.*, 1987). Le corps calleux contiendrait entre 200 et 800 millions d'axones, selon la méthode utilisée pour effectuer l'estimation (Banich, 1995), et 80% de ces axones seraient myélinisés (Bailey et Boning, 1951). Par ailleurs, des anomalies dans la grosseur du corps calleux ont été trouvées chez des humains ayant un diagnostic de schizophrénie, d'autisme,

de retard mental, de syndrome de Down, de déficit de l'attention avec hyperactivité, de dyslexie et de troubles du langage (Bloom et Hynd, 2005). L'ampleur anatomique du corps calleux et la grande étendue de troubles dans lesquels des anomalies calleuses sont trouvées mettent en relief l'importance de bien comprendre la nature du développement et du fonctionnement de cette commissure.

Le corps calleux suscite un intérêt quant à son rôle fonctionnel depuis déjà plusieurs siècles. Toutefois, ce sont les travaux pionniers de Myers et Sperry chez l'animal, réalisés dans les années 50, qui ont permis de mieux définir les fonctions calleuses (e.g., Myers, 1956; Myers et Sperry, 1958). En effet, ces chercheurs ont développé des techniques sophistiquées permettant d'étudier directement et de façon indépendante le fonctionnement de chaque hémisphère du cerveau. Durant les années 60, Gazzaniga, Bogen et Sperry ont adapté ces techniques afin d'étudier des sujets humains ayant subi un sectionnement du corps calleux, une mesure thérapeutique utilisée dans les cas d'épilepsie résistante à la médication. Ces études ont démontré que la callosotomie réduit grandement le transfert et l'intégration d'informations sensorielles et motrices entre les deux hémisphères du cerveau, un ensemble de symptômes mieux connu sous le nom de syndrome de déconnexion calleuse (e.g., Sperry *et al.*, 1969; Gazzaniga, 1970; Gazzaniga, 2000).

Par ailleurs, les individus nés sans la plus importante commissure du cerveau et présentant donc une agénésie du corps calleux constituent également une population qui a été étudiée durant les dernières décennies. Décrite pour la première fois par Reil en 1812, l'agénésie du corps calleux est une malformation congénitale se caractérisant par l'absence partielle ou complète de la structure calleuse (Rohmer *et al.*, 1959). Elle est la manifestation d'un arrêt de développement intra-utérin de cette commissure et peut être d'origine génétique, infectieux, vasculaire ou toxique (Paul *et al.*, 2007). Les études

réalisées auprès de cette population montrent très peu de déficits de déconnexion interhémisphérique tels que ceux observés chez les patients callosotomisés (e.g., Milner et Jeeves, 1979; Chiarello, 1980; Lassonde et Jeeves, 1994). Ces données suggèrent une certaine capacité de réorganisation du cerveau permettant de compenser l'absence du corps calleux. L'agénésie calleuse constitue donc un modèle puissant permettant de mieux comprendre certains phénomènes de plasticité cérébrale.

La nécessité d'avoir une structure qui assure la communication entre les deux hémisphères du cerveau repose sur le fait que certaines fonctions cognitives élaborées (ex. : langage, praxies) sont essentiellement contrôlées par un seul hémisphère et que certains systèmes sensoriels et moteur sont surtout croisés, donc latéralisés. Ces observations suggèrent qu'il est important de bien connaître l'anatomie des systèmes étudiés afin de mieux comprendre le rôle qu'y jouent les commissures du système nerveux central. Ainsi, comme la présente thèse de doctorat s'est attardée à la modalité somesthésique, une brève description des systèmes lemniscal et spinothalamique sera apportée dans les prochaines sections. Pour chacun de ces systèmes, une revue de la littérature, portant sur les études psychophysiques réalisées auprès de sujets humains ayant subi un sectionnement du corps calleux ou atteints d'agénésie calleuse, sera présentée. Différentes études neurophysiologiques ou d'imagerie cérébrale seront également abordées dans la mesure où elles contribuent à mieux comprendre les mécanismes cérébraux impliqués dans la communication de l'information en présence et en absence du corps calleux.

Communication interhémisphérique en modalité tactile

Anatomie du système lemniscal

Le système lemniscal est le système somatosensoriel médiateur du toucher léger, de la pression légère et du sens de la position (e.g., Gardner *et al.*, 2000). Sur le plan anatomique, ce système est composé majoritairement de fibres « A » myélinisées, permettant une conduction rapide de l'information. L'information tactile, captée par les récepteurs somesthésiques de la peau, est acheminée vers les corps cellulaires du ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière, près du segment correspondant de la corde spinale. De là, les neurones de premier ordre forment, dans la colonne dorsale de la moelle ipsilatérale (à partir des segments lombaires supérieurs), des faisceaux qui font synapse aux noyaux grêle et cunéiforme du bulbe rachidien. Les neurones de deuxième ordre croisent alors la ligne médiane du bulbe et atteignent le thalamus via le faisceau lemniscal médian. Enfin, les neurones de troisième ordre se rendent aux aires somesthésiques primaire (S1) et secondaire (S2), situées dans le gyrus postcentral. Ainsi, comme le système lemniscal est latéralisé, le corps calleux devient une structure très importante pour la transmission de l'information tactile d'un hémisphère à l'autre. Des problèmes de communication interhémisphérique de l'information tactile devraient donc apparaître à la suite d'une pathologie calleuse, du moins chez des patients callosotomisés qui possèdent des mécanismes de compensation plus limités.

Transfert et intégration de l'information tactile

Van Wagenen et Herren furent les premiers à réaliser une résection du corps calleux chez des humains afin de mieux contrôler leurs crises d'épilepsie (Van Wagenen et Herren, 1940). Étudiant ces patients, Akelaitis n'a pas réussi à mettre en évidence de problèmes cognitifs ou comportementaux suite à ce type de chirurgie (Akelaitis, 1944).

Toutefois, ces résultats s'expliquent par le fait qu'Akelaitis utilisait des tests neurodéveloppementaux qui ne limitaient pas l'information à un seul hémisphère cérébral. D'ailleurs, mis à part certains symptômes post-opératoires transitoires, les patients callosotomisés ne présentent généralement pas de changement majeur dans la vie quotidienne suite à leur chirurgie puisque les informations en provenance de l'environnement sont simultanément disponibles aux deux hémisphères. Quelques années plus tard, les recherches animales de Myers et Sperry ont permis d'établir que des conditions expérimentales particulières, où les entrées sensorielles sont strictement latéralisées, sont nécessaires pour mettre en évidence un syndrome de déconnexion (Myers, 1956; Myers et Sperry, 1958). C'est dans ce contexte d'expérimentation spécifique que Gazzaniga, Bogen et Sperry ont montré que les adultes, dont le corps calleux a été lésé dans un but thérapeutique, présentent un déficit permanent dans le transfert et l'intégration interhémisphériques des fonctions sensorielles et motrices (e.g., Sperry *et al.*, 1969; Gazzaniga, 1970; Gazzaniga, 2000). Plusieurs épreuves réalisées sans l'aide de la vision permettent de faire ressortir ces difficultés dans la communication interhémisphérique de l'information tactile et kinesthésique (e.g., Gazzaniga *et al.*, 1962, 1963; Goldstein et Joynt, 1969; Volpe *et al.*, 1982; Geffen *et al.*, 1985). Tout d'abord, dans les tâches de localisation croisée, les patients callosotomisés peuvent désigner avec le pouce l'endroit d'un stimulus tactile appliqué sur l'un des doigts de la même main, mais n'y arrivent plus lorsque la réponse doit être reproduite sur l'autre main. Dans un même ordre d'idées, dans des épreuves de transfert d'informations kinesthésiques ou de comparaisons intermanuelles, ces patients sont incapables d'imiter avec une main les postures de l'autre main ou encore de comparer deux objets tenus simultanément dans chaque main. Enfin, dans les tâches de stéréognosie, les sujets callosotomisés peuvent nommer un objet ou sa forme quand il est palpé par la main droite, mais ils éprouvent beaucoup de difficulté à le

faire quand l'objet est placé dans la main gauche puisque l'hémisphère du langage est déconnecté de celui qui reçoit l'information tactile.

Les études démontrant des déficits de déconnexion interhémisphérique sont généralement effectuées auprès de patients adultes ayant subi un sectionnement complet du corps calleux. Toutefois, il arrive que seule une partie de la structure calleuse soit lésée chirurgicalement. Ces cas de callosotomie partielle permettent alors d'identifier les régions exactes de la commissure qui sont responsables, une fois lésées, de l'apparition des symptômes de déconnexion dans une modalité spécifique. Ainsi, la majorité des études comportementales suggèrent que la région calleuse responsable des déficits somesthésiques s'étend de la partie moyenne du tronc jusqu'au splénium alors que le genou et la partie antérieure du tronc ne semblent pas interférer avec la transmission de l'information sensori-motrice (e.g., Apuzzo *et al.*, 1982; Volpe *et al.*, 1982; Fabri *et al.*, 2005a). De plus, une étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) réalisée auprès de patients callosotomisés partiellement a corroboré ces résultats. En effet, Fabri et ses collègues (2001) ont montré que la résection de la partie antérieure du corps calleux n'abolit pas l'activation bilatérale des régions somesthésiques suscitées par une stimulation tactile unilatérale de la main, mais que le sectionnement subséquent de la partie postérieure du corps calleux, incluant le splénium, fait disparaître l'activation cérébrale ipsilatérale. Ces résultats provenant des études comportementales et d'imagerie cérébrale sont tout à fait compatibles avec les données anatomiques obtenues chez l'animal (e.g., Pandya et Seltzer, 1986).

Par ailleurs, sauf en de rares exceptions (e.g., Field *et al.*, 1978; Donoso et Santander, 1982) les personnes nées sans la commissure calleuse ne présentent pas la plupart des symptômes de déconnexion observés chez les callosotomisés et sont donc capables de réaliser des tâches qui requièrent normalement un transfert ou une intégration

de l'information entre les deux hémisphères du cerveau (Milner et Jeeves, 1979; Chiarello, 1980; Lassonde et Jeeves, 1994). En modalité tactile, cette capacité peut d'abord s'observer dans des tâches de stéréognosie dans lesquelles les agénésiques peuvent identifier des formes ou des objets tenus dans l'une ou l'autre main et ce, sans faire appel à la vision (e.g., Ettlinger *et al.*, 1972; 1974; Reynolds et Jeeves, 1977; Sauerwein *et al.*, 1981). De plus, les individus nés sans corps calleux peuvent effectuer, toujours hors vision, des tâches de comparaisons intermanuelles d'objets familiers et de formes géométriques, de formes sans signification, de textures, de longueurs ou de poids (e.g., Lehmann et Lampe, 1970; Ferriss et Dorsen, 1975; Gott et Saul, 1978; Sauerwein *et al.*, 1981). Par contre, des études ont permis de mettre en évidence certaines limites chez les individus porteurs d'agénésie calleuse dans des épreuves de transfert et d'intégration interhémisphériques. Ainsi, il a été démontré que les agénésiques du corps calleux sont beaucoup plus lents que les sujets contrôles pour effectuer les tâches demandées (e.g., Jeeves, 1979; Sauerwein *et al.*, 1981; Lassonde *et al.*, 1988). De plus, des déficits ont été observés dans des épreuves de localisation croisée (e.g., Dennis, 1976; Geffen *et al.*, 1994), d'apprentissage tactile (e.g., Russel et Reitan, 1955; Gott et Saul, 1978) et dans celles mesurant les habiletés visuo-spatiales et visuo-perceptives (Temple et Ilsley, 1994), quoique d'autres chercheurs ont obtenu des résultats contraires dans ces tâches (e.g., Ferris et Dorsen, 1975; Sauerwein *et al.*, 1981; Lassonde *et al.*, 1991). Enfin, des difficultés ont été notées chez les agénésiques au niveau de l'intégration motrice bilatérale (Jeeves, 1969; Silver et Jeeves, 1994) et des capacités de préhension (Jeeves *et al.*, 1988). D'ailleurs, la persistance d'une certaine maladresse au niveau moteur demeure souvent, dans la vie quotidienne, la seule manifestation comportementale de la présence d'une agénésie du corps calleux chez l'adulte. Les personnes nées sans corps calleux peuvent donc démontrer

certaines limites dans la vitesse d'exécution ainsi que des difficultés dans les tâches impliquant certaines formes d'habiletés spatiales et/ou motrices.

Les études neurophysiologiques ou d'imagerie cérébrale permettent de déceler les régions corticales et de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la transmission de l'information tactile. Ainsi, chez des patients neurologiquement sains, une stimulation tactile unilatérale, appliquée sur une partie proximale ou distale du corps, provoque généralement une activation controlatérale de S1 et une activation bilatérale de S2 dans les études d'imagerie (e.g., Coghill *et al.*, 1994). L'activation de l'hémisphère ipsilatéral à la stimulation est généralement considérée dans ces recherches comme étant dépendante de la transmission de l'information de l'hémisphère controlatéral par le corps calleux. La majorité des études électrophysiologiques supportent cette interprétation en rapportant une activation séquentielle de S2 ipsilatéral et controlatéral à une stimulation tactile, compatible avec le temps de transmission calleuse (Mauguière *et al.*, 1997; Hari and Forss, 1999). Dans un même ordre d'idées, aucune activation du cortex somesthésique n'est détectée au niveau de l'hémisphère ipsilatéral à une stimulation tactile de la main chez des sujets ayant subi une callosotomie complète (Fabri *et al.*, 1999; 2001). Ces données mettent en relief l'incapacité du système nerveux à transmettre l'information tactile aux deux hémisphères cérébraux lorsque le corps calleux est sectionné à l'âge adulte et sont compatibles avec les déficits de communication interhémisphérique observés dans les études psychophysiques. Par contre, comme les personnes nées sans corps calleux présentent très peu de symptômes de déconnexion calleuse dans les études comportementales, des mécanismes de compensation semblent donc intervenir pour pallier l'absence de la structure calleuse chez cette population. À ce sujet, certaines études suggèrent que l'hémisphère ipsilatéral à une stimulation unilatérale peut recevoir l'information directement de la périphérie sans l'implication du corps calleux. En effet, des

recherches électrophysiologiques ont observé des réponses ipsilatérales à une stimulation du nerf médian chez des sujets porteurs d'agénésie calleuse (Laget *et al.*, 1977; Vanasse *et al.*, 1994). Toutefois, aucune étude d'imagerie cérébrale n'a été réalisée à ce jour pour préciser la représentation cérébrale de l'information tactile chez les agénésiques du corps calleux.

Fusion médiane de l'information tactile

Des données issues des recherches animales ont démontré que le corps calleux est également impliqué dans la fusion médiane des deux hémicorps (Manzoni *et al.*, 1980, 1989; McKenna *et al.*, 1981). Lorsqu'un stimulus est appliqué sur l'un des côtés du corps et traverse la ligne médiane, il excite des neurones d'un hémisphère, puis de l'autre hémisphère. La fusion médiane assure une transition en douceur entre les deux hémisphères et permet ainsi une continuité de la sensation. De plus, quand un stimulus chevauche la ligne médiane, certaines portions se projettent à l'un hémisphère alors que d'autres portions se projettent à l'autre hémisphère. Afin d'assurer une discrimination précise du stimulus, il est donc essentiel que les portions latéralisées se comparent rapidement entre elles.

Le rôle du corps calleux dans la fusion médiane peut être étudié chez l'humain à l'aide d'une tâche de discrimination de deux points. Cette tâche est généralement considérée comme reflétant la capacité du système tactile à détecter des détails spatiaux fins. Cette mesure d'acuité tactile est influencée par un certain nombre de facteurs, le plus important étant la région du corps sur laquelle est appliquée la stimulation. En effet, il a été démontré que la sensibilité tactile est directement proportionnelle à la densité des récepteurs et par conséquent, à l'étendue de leur représentation corticale (Weinstein, 1968). Comme les études animales ont révélé que 65 à 80% des fibres enregistrées dans le corps

calleux représentent les régions médianes du corps tel que le tronc et le visage (Lepore *et al.*, 1986; Guillemot *et al.*, 1987; Guillemot *et al.*, 1988), on peut donc s'attendre à ce qu'une pathologie de la structure calleuse diminue davantage l'acuité tactile des régions médianes que celle des régions plus distales.

Afin de vérifier cette hypothèse, Schiavetto et ses collaborateurs (1993) ont évalué la capacité de sujets agnésiques, callosotomisés et contrôles à effectuer une tâche de discrimination de deux points appliqués sur différentes régions d'un hémicorps ou directement sur la ligne corporelle médiane. Des seuils sensoriels, chacun définis par la plus petite séparation pour laquelle deux points sont perçus dans 70% des essais, ont été mesurés pour les régions distale (index et paume de la main), proximale (avant-bras), crânio-axiale (front) et axiale (tronc dorsal). Les résultats de l'étude ont révélé que pour les régions corporelles distale, proximale et crânio-axiale, les seuils des sujets agnésiques et callosotomisés n'étaient pas significativement différents de ceux des sujets contrôles appariés pour l'âge, la latéralité manuelle et le quotient intellectuel. Cependant, les seuils de la région axiale étaient significativement plus élevés chez les deux groupes expérimentaux que chez les contrôles. Les auteurs expliquent cette perte de sensibilité par deux raisons possiblement complémentaires. D'une part, il est possible que le sectionnement des axones calleux ou leur absence génétiquement déterminée résulte en une perte ou un faible développement d'un nombre substantiel de cellules dans leurs zones corticales d'origine. Cette perturbation pourrait en retour modifier l'architecture neuronale intrinsèque et altérer son fonctionnement. D'autre part, il se peut que la résection chirurgicale du corps calleux ou son absence congénitale ait affecté l'excitabilité des cellules récipiendaires. En effet, il a été démontré chez l'animal que le sectionnement du corps calleux réduit la réponse des cellules activées bilatéralement dans S2 suite à une stimulation tactile, particulièrement pour l'hémicorps ipsilatéral (Petit *et al.*, 1990). Par

ailleurs, l'absence de différence significative entre les groupes expérimentaux et contrôles pour les seuils de la région crânio-axiale, largement représentée dans le corps calleux selon les études animales (Guillemot *et al.*, 1987; 1988; 1992), peut s'expliquer par la participation plus grande de structures extra-calleuses dans la bilatéralisation de l'information en provenance de la tête par rapport au tronc (Kelly, 1985). Enfin, le fait qu'une sensibilité semblable ait été observée entre les groupes dans les régions distales et proximales pourrait tout simplement refléter la sous-représentation de ces régions dans le corps calleux.

Utilisant l'IRMf, des chercheurs ont étudié la représentation cérébrale d'un stimulus tactile appliqué sur une région médiane du corps chez l'humain neurologiquement sain. Ils ont démontré qu'une stimulation unilatérale du tronc, près de la ligne médiane, active de façon significative les aires somesthésiques primaire (Fabri *et al.*, 2005b) et secondaire (Disbrow *et al.*, 2000; Fabri *et al.*, 2005b) dans les deux hémisphères du cerveau. Afin de déterminer si cette activation bilatérale est dépendante du corps calleux, Fabri et ses collègues (2006) ont utilisé un paradigme similaire chez des sujets callosotomisés. Les résultats ont révélé qu'une stimulation unilatérale du tronc active également S1 et S2 bilatéralement chez la plupart des patients dont la structure calleuse a été sectionnée. Cela suggère donc que l'activation cérébrale ipsilatérale à la stimulation tactile du tronc est au moins partiellement indépendante du corps calleux et pourrait dépendre, selon les auteurs, de mécanismes sous-corticaux. Ces données sont surprenantes compte-tenu de la grande perte de sensibilité observée au niveau du tronc des patients callosotomisés de l'étude psychophysique de Schiavetto et ses collaborateurs (1993). Toutefois, cette différence pourrait s'expliquer par le fait que la stimulation utilisée dans l'étude d'imagerie était mobile et couvrait une région corporelle plus grande que celle employée dans la tâche de discrimination de deux points. En effet, il se peut que des

mécanismes sous-corticaux soient suffisants pour transmettre aux deux hémisphères le signal provenant d'une stimulation étendue de la région axiale du corps, mais que le corps calleux devienne nécessaire pour acheminer une information tactile beaucoup plus fine.

Communication interhémisphérique en modalité thermique/douloureuse

Anatomie du système spinothalamique

Le système spinothalamique est le système somatosensoriel médiateur de la température et de la douleur (e.g., Willis et Westlund. 1997). Ce système est composé essentiellement de fibres « C » et « A δ » non myélinisées. Par contre, il reçoit également des fibres collatérales « A » en provenance de la voie lemniscale. Dans ce système, l'information thermique et douloureuse, captée par les récepteurs somesthésiques de la peau, est acheminée vers les corps cellulaires du ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière, tout comme pour l'information tactile. Par contre, à partir de là, les neurones de premier ordre font immédiatement synapse avec les neurones de deuxième ordre dont les corps cellulaires sont situés dans la corne dorsale de chacun des segments de la moelle épinière. Les neurones de second ordre croisent la ligne médiane de la moelle et montent le faisceau spinothalamique antérolatéral ou ventrolatéral. Une partie des fibres atteint des structures thalamiques ipsilatérales alors que l'autre partie de ces fibres se projette dans un groupe de noyaux thalamiques ipsilatéralement et controlatéralement. Les neurones de troisième ordre se rendent ensuite aux aires somesthésiques primaire et secondaire. À partir de S1 et S2, le signal nerveux peut se diriger vers diverses aires pariétales postérieures pour enfin converger vers l'insula (INS), le cortex cingulaire antérieur (CCA) et l'amygdale (AMY). Notons toutefois qu'il existe aussi des voies plus directes vers ces dernières régions cérébrales. Comme le système spinothalamique n'est pas aussi latéralisé que le système lemniscal, l'impact d'une pathologie calleuse sur la communication des

informations thermiques ou douloureuses entre les deux hémisphères cérébraux ne devrait pas être aussi sévère que pour ce qui est généralement observé avec des informations tactiles.

Transfert et intégration de l'information thermique et douloureuse

Les premières études réalisées auprès de patients callosotomisés ont démontré qu'une stimulation douloureuse de la main gauche, telle qu'une piqûre, est immédiatement verbalisée (Gazzaniga, 1970). De plus, ces patients seraient capables d'utiliser un indice nociceptif (ex. : pointes de ciseaux, fourchette) pour identifier correctement un stimulus exploré par la main gauche, une stratégie connue sous le nom d'indication croisée (*cross-cuing*). Plus récemment, de nouvelles méthodes de recherche ont permis à certains chercheurs d'investiguer avec une plus grande précision la capacité de communication interhémisphérique de l'information thermique et douloureuse chez des individus dépourvus de corps calleux. Dans une expérience de Lepore et ses collaborateurs (1997), des sujets nés sans corps calleux et des participants callosotomisés à l'âge adulte ont été comparés à des sujets contrôles dans des tâches de comparaisons bilatérales de stimuli thermiques non douloureux. Deux stimulations étaient donc appliquées simultanément sur des régions homologues de chaque hémicorps et les participants devaient déterminer laquelle était la plus chaude. Des seuils différentiels, chacun définis comme la plus petite différence de température entre les deux stimuli qui est détectée adéquatement dans 75% des essais, ont été calculés. Aucune différence significative n'a été observée entre les participants contrôles appariés et les agénésiques. De plus, les résultats des sujets callosotomisés étaient essentiellement similaires à ceux de ces deux groupes. Ces données suggèrent la possibilité d'intégrer des stimulations thermiques appliquées sur chaque hémicorps sans l'implication du corps calleux. Dans une autre expérience, la capacité d'un

patient callosotomisé à réaliser des tâches sollicitant la détection et l'appréciation (en termes d'intensité et de désagrément) de stimuli thermiques douloureux a été étudié (Stein *et al.*, 1989). Chaque tâche comparait les réponses verbales et/ou manuelles (via une échelle visuelle analogue) du sujet par rapport à des stimuli appliqués sur le pied et présentés du même côté ou du côté opposé à l'hémisphère répondant. Les stimuli d'intensité faible ou modéré (43-47°C), présentés du même côté que l'hémisphère répondant, étaient mal localisés et/ou évalués faiblement sur les échelles verbales et visuelles, ce qui n'était pas le cas des stimulations présentées du côté opposé à l'hémisphère répondant. Toutefois, la capacité de localisation et l'évaluation des stimuli de forte intensité (49-51°C) étaient comparables et ce, indépendamment du côté stimulé. Ces résultats suggèrent qu'au moins certains aspects de la perception de la douleur ne requièrent pas l'intégrité du corps calleux. Par contre, la capacité de transfert et d'intégration interhémisphériques de l'information douloureuse n'a jamais été étudiée chez les individus nés sans corps calleux.

Les études en imagerie cérébrale ont démontré que l'expérience subjective de la douleur provoque une activation multifocale dans les deux hémisphères du cerveau. En effet, chez l'humain neurologiquement sain, l'application d'une stimulation douloureuse unilatérale, sur une partie proximale ou distale du corps, produit généralement une activation contralatérale de l'aire somesthésique primaire (au niveau du gyrus postcentral) ainsi qu'une activation bilatérale de l'aire somesthésique secondaire (au niveau de la partie ventrale de l'opercule pariétal), de l'insula et du cortex cingulaire antérieur (e.g., Rainville *et al.*, 2000; Peyron *et al.*, 2000; Apkarian *et al.*, 2005). Bien que le corps calleux joue possiblement un rôle dans la représentation de la douleur au niveau des deux hémisphères cérébraux, plusieurs études électrophysiologiques ont démontré une activation simultanée de S2 ipsilatéral et contralatéral à une stimulation douloureuse qui s'expliquerait par

l'implication de voies non croisées (e.g., Kakigi *et al.*, 1995; Kitamura *et al.*, 1997; Frot et Mauguière, 1999; Ploner *et al.*, 1999; Kanda *et al.*, 2000; Torquati *et al.*, 2005). D'ailleurs, afin de déterminer si l'activation ipsilatérale du cortex somesthésique secondaire suite à une stimulation douloureuse unilatérale est due à la transmission de l'information par le corps calleux, Fabri et ses collaborateurs (2002) ont comparé des individus callosotomisés à l'âge adulte à des participants neurologiquement sains dans une étude en IRMf. Les résultats ont révélé qu'une stimulation douloureuse au niveau de la main active bilatéralement l'opercule pariétal associé au cortex somesthésique secondaire et ce, à la fois chez les participants ayant subi un sectionnement complet du corps calleux et chez les sujets contrôles. Ces résultats confirment l'implication bilatérale de l'opercule pariétal dans le processus de la douleur et suggère que l'activation ipsilatérale de cette région cérébrale est au moins partiellement indépendante de la transmission calleuse et pourrait dépendre de voies non croisées. Toutefois, à ce jour, aucune étude n'a encore abordé, chez les personnes atteintes d'agénésie calleuse, la représentation cérébrale d'une stimulation douloureuse appliquée sur une région corporelle proximale ou distale.

Fusion médiane de l'information thermique et douloureuse

Afin d'investiguer le rôle du corps calleux dans la fusion médiane de l'information transmise par le système spinothalamique, Lepore et ses collègues (1997) ont réalisé une étude semblable à celle utilisant la discrimination de deux points décrite précédemment, mais en utilisant cette fois-ci des stimuli thermiques. Ainsi, les chercheurs ont évalué la capacité de sujets agénésiques, callosotomisés et contrôles à déterminer laquelle de deux stimulations thermiques, appliquées sur différentes régions d'un hémicorps ou directement sur la ligne corporelle médiane, est la plus chaude. Des seuils différentiels, chacun définis comme la plus petite différence de température entre les deux stimulations qui est détectée

adéquatement dans 75% des essais, ont été mesurés pour les régions distale (doigt de la main), proximale (avant-bras) et axiale (tronc dorsal). Les résultats ont démontré que pour les régions corporelles distale, proximale et même axiale, aucune différence significative n'a été observée entre les seuils des sujets agénésiques et ceux des sujets contrôles appariés pour l'âge et le quotient intellectuel. De plus, les sujets callosotomisés ont obtenu, dans l'ensemble, des résultats semblables à ceux des sujets agénésiques et contrôles. Ces données suggèrent qu'en dépit de l'absence du corps calleux, aucun déficit dans la fusion médiane n'est observé dans un système possédant une représentation bilatérale relativement grande. Elles supposent également que des mécanismes de plasticité cérébrale entrent en jeu dans ce type de système afin de compenser pour l'absence de la structure calleuse. Par contre, la représentation cérébrale de la douleur au niveau de la région médiane du corps n'a jamais été étudiée, que ce soit chez les individus neurologiquement sains ou chez les personnes dont le corps calleux est absent.

Hypothèses de recherche

En résumé, le corps calleux est impliqué dans la fusion médiane des deux hémicorps, mais un rôle important de cette structure consiste à assurer le transfert et l'intégration interhémisphériques de l'information latéralisée. Par conséquent, le corps calleux est très utile dans le système lemniscal impliqué dans la transmission de l'information tactile. En effet, les études comportementales ont montré, chez les individus dont le corps calleux a été sectionné à l'âge adulte dans un but thérapeutique, des déficits dans la communication de l'information tactile entre les deux hémisphères cérébraux. De plus, des données en imagerie cérébrale ont révélé qu'une stimulation tactile de la main n'active pas l'hémisphère ipsilatéral chez cette population. En contre partie, les personnes nées sans corps calleux démontrent généralement peu de symptômes de déconnexion dans

les études comportementales. Toutefois, la représentation cérébrale de l'information tactile demeure inconnue chez cette population.

Par ailleurs, le système spinothalamique, impliqué dans la transmission de l'information thermique et douloureuse, possède une bilatéralisation des voies nerveuses plus importante que celle du système lemniscal, ce qui réduit l'impact de l'absence du corps calleux. En effet, les sujets callosotomisés et agnésiques du corps calleux ne présentent pas, dans l'ensemble, de difficulté majeure dans les tâches qui requièrent normalement une communication de l'information douloureuse et/ou thermique entre les hémisphères du cerveau. De plus, en imagerie cérébrale, une activation bilatérale a été observée chez des participants callosotomisés à la suite d'une stimulation douloureuse de la main. Par contre, la capacité de transfert et d'intégration interhémisphériques de l'information douloureuse de même que la représentation cérébrale de la douleur n'ont pas encore été spécifiquement étudiées chez les individus nés sans corps calleux. Cette brève revue de la littérature nous amène donc à déterminer deux objectifs de recherche sur lesquels portent la présente thèse de doctorat ainsi que les hypothèses en lien avec ces objectifs.

1. Le premier objectif de la thèse consiste à comparer des sujets agnésiques du corps calleux, un patient callosotomisé à l'âge adulte et des participants contrôles neurologiquement sains dans différentes tâches nécessitant normalement un transfert ou une intégration interhémisphérique de l'information tactile ou thermique douloureuse. Voici les hypothèses de recherche concernant ce premier objectif :

A) Dans la modalité tactile, on peut s'attendre à des résultats similaires entre les sujets agnésiques et contrôles alors que des déficits devraient être observés chez le patient

callosotomisé, du moins dans les conditions nécessitant un transfert ou une intégration de l'information entre les deux hémisphères du cerveau.

B) Dans la modalité thermique douloureuse, on peut s'attendre à des résultats similaires entre les sujets agénésiques, callosotomisé et contrôles, du moins pour les niveaux plus élevés de douleur.

2. Le second objectif de la thèse consiste à comparer, à l'aide de l'IRMf, l'activation cérébrale suscitée par une stimulation tactile ou thermique douloureuse unilatérale de la jambe chez des sujets agénésiques du corps calleux, un patient callosotomisé à l'âge adulte et des participants contrôles neurologiquement sains. Voici les hypothèses de recherche concernant ce deuxième objectif :

C) Dans la modalité tactile, on peut s'attendre à une activation bilatérale de certaines régions associées au toucher léger chez les sujets agénésiques et contrôles alors que seul l'hémisphère controlatérale à la stimulation devrait être activé chez le patient callosotomisé.

D) Dans la modalité thermique douloureuse, on peut s'attendre à une activation bilatérale de certaines régions cérébrales associées à la douleur chez les sujets agénésiques, callosotomisé et contrôles.

CHAPITRE 2 : Études expérimentales

ARTICLE 1

**Psychophysical study of somesthetic functions in acallosal and callosotomized
subjects (submitted to Pain)**

Marco Duquette¹³, Pierre Rainville²³, Flamine Alary¹³, Maryse Lassonde¹³ and Franco
Lepore¹³

¹ Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

² Département de stomatologie, Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal,
Montréal, Québec, Canada

³ Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Université de Montréal,
Montréal, Québec, Canada

Correspondence to :


Franco Lepore

Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition

Université de Montréal

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville

Montreal, Quebec, H3C 3J7, Canada

E-mail : 

Tel. : 514-343-2341

Fax : 514-343-5787

Abstract

Patients who underwent surgical resection of the corpus callosum in adulthood usually display marked deficits in interhemispheric communication of tactile information whereas individuals born without this commissure show few of these problems. In contrast, disconnection symptoms have been reported to be less pronounced in the pain modality in one callosotomized patient (Stein *et al.*, 1989), and they are expected to be completely absent in acallosal individuals although the latter population has not yet been investigated. In the present study, the performance of three acallosal and one callosotomized subjects, as well as four matched control participants was compared to assess interhemispheric transfer and/or bilateral integration of tactile and painful sensory information in a series of psychophysical tests using vibrotactile and contact-heat stimuli (threshold, discrimination and magnitude-estimation). In the tactile and thermal pain modalities, similar results were observed in acallosal and control participants. In contrast, the callosotomized subject showed deficits in the detection and discrimination of both noxious and tactile stimuli across hemispheres but the impairments were often less pronounced in the thermal pain modality. Furthermore, no effect was observed in the cross-modal magnitude estimation of pain using a manual electronic analog scale. Relative to the acallosal and control subjects, the callosotomized subject showed a very large ipsilateral-contralateral difference in pain threshold, mainly due to a large decrease (increased sensitivity) in the ipsilateral condition, and a small increase in the contralateral condition. This marked ipsilateral-contralateral difference in sensitivity was independent of the side stimulated (right/left) and it also affected the subject's ability to compare the intensity of stimuli across hemibodies. This study confirms that acallosals use compensatory mechanisms to perform tasks normally requiring interhemispheric communication of somatosensory information. Furthermore, callosotomized subjects display deficits consistent with the role of the corpus callosum in

the normal interhemispheric transfer/integration of both tactile and pain information, although the latter modality appears to be less affected by the callosal resection.

Keywords: Psychophysics; Callosal agenesis; Callosotomy; Vibration; Heat pain

1. Introduction

Studies in callosotomized individuals showed that resection of the corpus callosum in adulthood greatly reduces their capacities to effectively transfer and integrate tactile information across hemispheres (e.g. Sperry *et al.*, 1969; Gazzaniga, 1970; Geffen *et al.*, 1985). However, few of these disconnection symptoms were found in individuals born without the corpus callosum (e.g., Milner and Jeeves, 1979; Sauerwein *et al.*, 1981; Lasseonde *et al.*, 1991). This difference has often been attributed to the possibility for acaallosals to benefit from adaptive neural plasticity early in life to reinforce existing uncrossed somesthetic and/or subcortical interhemispheric pathways (e.g.; Jeeves, 1979; Lasseonde *et al.*, 1986; Jeeves, Silver and Milner, 1988). Previous studies have suggested that the joint use of ipsilateral and contralateral pathways is the most probable mechanism by which both hemispheres of acaallosals can access and integrate lateralized tactile information (e.g., Sauerwein *et al.*, 1981; Jeeves, 1986; Lasseonde *et al.*, 1986).

In contrast, the pathways implicated in thermal innocuous and painful information processing have a larger ipsilateral component in neurologically-intact individuals (e.g., Willis and Westlund, 1997). Therefore, the impact of a callosal resection on interhemispheric communication should be less important with thermal innocuous and painful information than with tactile information, even if the callosotomy was done in adulthood. Two relevant studies support this hypothesis. First, Stein and colleagues (1989) tested a callosotomized subject in different tasks requiring the detection and the evaluation

(intensity and unpleasantness) of thermal innocuous and painful stimuli. Each task compared the verbal and/or manual (using a visual analogue scale) responses to stimuli presented on the same or opposite side of the responding cerebral hemisphere. Low thermal stimuli (43-47°C) presented on the same side of the responding hemisphere were poorly localized and/or rated lower on both the verbal and visual analogue scales than those presented on the opposite side. However, the localization performance and ratings of thermal stimuli were comparable in both conditions at the highest temperatures (49-51°C). In a subsequent experiment, acallosal, callosotomized and neurologically-intact control subjects were compared in different tasks requiring unilateral and bilateral comparison of innocuous thermal stimuli (Lepore *et al.*, 1997). Differential thresholds were calculated and no significant difference was observed between the matched controls and the acallosal subjects. Furthermore, the performance of the callosotomized participants was essentially similar to that of controls. These data suggest that each hemisphere of the brain can be aware of a thermal innocuous and highly painful ipsilateral stimulus without the implication of the corpus callosum.

In the present study, we compared the performance of acallosal, callosotomized and neurologically-intact control subjects in different tasks normally requiring interhemispheric transfer and integration of tactile and thermal painful information. In the tactile tasks, we expected behavioral deficits in the callosotomized participant compared to control subjects. However, since the consequences of callosal pathology seem to be attenuated in callosal agenesis, we expected similar performances between acallosal and control participants. In thermal painful tasks, because of the important bilaterality of inputs within the pain system, we expected similar results between acallosal, callosotomized and control participants, at least at the higher pain stimulation levels.

2. Methods

2.1. Subjects

All subjects gave informed consent to participate in the study, as previously approved by the local Ethics Committee of Notre-Dame Hospital of the University of Montreal. They were free to withdraw from the experiment at any time without prejudice and they received monetary compensation for their participation. Three acallosal and one callosotomized subjects, as well as four neurologically-intact control participants took part in the study.

2.1.1. Acallosal subjects

S.P., a 41 year-old right-handed man (handedness score = 100.0; Olfield, 1971), has a total agenesis of both the corpus callosum and the anterior commissure. In addition, a neonatal basal transpalatal encephalocele was surgically removed at the age of 18 months through a small bifrontal craniotomy, which caused a discrete bilateral prefrontal atrophy (Bayard *et al.*, 2004).

M.G., a 37 year-old left-handed man (handedness = -100.0), has a complete agenesis of the corpus callosum with sparing of the anterior commissure. He is the youngest of a family composed of other acallosal individuals. He was seen by a neurologist at 5 years old because of prolonged enuresis, poor motor coordination and retarded language acquisition. A pneumoencephalogram revealed the callosal pathology, which was later confirmed by magnetic resonance imaging (MRI) scan (Lessard *et al.*, 2002).

S.G., a 46 year-old right-handed woman (handedness = 80.0), has a complete agenesis of the corpus callosum with preservation of the anterior commissure. She showed no developmental abnormalities except for slow acquisition of walking. She is the sister of M.G. and her callosal pathology was detected when she agreed to have a neuroradiological

investigation because of the presence of callosal agenesis in her family (Bayard *et al.*, 2004).

2.1.2. Callosotomized subject

M. La. is a 29 year-old left-handed man (handedness = -80.0) who underwent complete surgical resection of the corpus callosum when he was 22 years old to reduce the spread of epileptic seizures. His anterior commissure was spared, as revealed by MRI. Post-operative neuropsychological assessments showed disconnection symptoms, such as tactile anomia for stimuli presented to the left hand out of view, alexia in the left visual field, bilateral agraphia, unilateral ideomotor apraxia of the left hand, visuoconstructive apraxia of the right hand, and lack of intermanual transfer of tactile stimulation. He also initially suffered from diagonal apraxia, but following extensive rehabilitation, he has retained complete independence of his manual responses (Fecteau *et al.*, 2005).

2.1.3. Neurologically-intact control subjects

Four neurologically-intact control subjects were individually matched to the experimental subjects on the basis of age, sex and handedness determined by the Edinburgh handedness inventory (Oldfield, 1971). First, M.L., a 39 year-old right-handed man (handedness = 100.0), was matched to S.P. Second, E.G., a 38 year-old left-handed man (handedness = -60.0), was matched to M.G. Third, H.L., a 42 year-old right-handed woman (handedness = 100.0), was matched to S.G. Fourth, S.V., a 27 year-old left-handed man (handedness = -60.0), was matched to M.La.

2.2. Stimulation

Subjects sat comfortably in a recliner seat facing the experimenter in a quiet room. Tactile stimulation consisted of sinusoidal vibrations driven by custom-made amplifiers, which were controlled by a computer. Depending on the task, vibration was delivered by two different apparatus. In the first stimulator, a piezoelectric bender element (Q220-A4-503YB, Piezo Systems, Inc., Cambridge, MA) was used and the mechanical contact to the skin was made via a wooden tip of 22 X 8 mm². The stimuli were set at a frequency of 75 Hz and varied from 2 to 20 % of the maximum amplitude, corresponding to a driving voltage of the bender ranging from 5 to 45 V peak to peak. In the second stimulator, a rotating wheel inserted in a plastic probe of 35 X 35 mm² was used to deliver the vibration. Stimuli were modulated in frequency ranging from 76 to 118 Hz. Thermal stimulation was delivered via a 30 X 30 mm² thermal stimulator (Medoc Advanced Medical Systems, Haifa, Israel). Stimulus intensities ranged from 42 to 50°C, depending on the task (rate of temperature change = 5.0°C/s). This stimulation was applied pseudo-randomly at four marked locations on the medial side of the subject's leg calfs (interstimulus distance of 3 cm) with an interstimulus interval of at least 1 min on each site to prevent sensitization or habituation. All stimuli were selected to produce stimulus-response curves covering the whole range of performance based on preliminary testing of neurologically-intact volunteers not included in the present study.

2.3. Experimental designs

Five experiments were conducted in three different sessions. Vibrotactile tasks always preceded pain tasks and only one pain experiment was completed in each session. Experiments one and two relied on the method of constant stimuli to assess vibrotactile and pain thresholds, respectively. Experiment three compared the participant's subjective

evaluation of pain. Finally, vibrotactile and pain bilateral discrimination tasks were carried out in experiments four and five respectively. In all tasks, subjects were instructed to keep their eyes closed during the presentation, detection, discrimination and rating of the stimuli.

2.3.1. Experiment 1: vibrotactile threshold

In the first experiment, vibrotactile stimuli of different amplitudes (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 and 20% of the maximum amplitude) were presented in random order and randomly applied to the left or right leg of the subject for 1 second. The participant was asked to raise his/her fingers when the stimulation was felt. In the first condition of this experiment (4 blocks of 28 stimuli for a total of 112 trials), the subject responded with his/her left hand only and in the second condition (4 blocks of 28 stimuli for a total of 112 trials), the participant responded with his/her right hand. The vibrotactile threshold was interpolated from the stimulus-response function and was defined as the amplitude that was felt by the subject 50% of the time.

2.3.2. Experiment 2: pain threshold

In the second experiment, thermal stimuli of different intensities (42, 44, 46 and 48°C) were presented in pseudo-random order to the left or right leg of the subject for 5 seconds. The participant was asked to raise his/her fingers when the stimulation was considered painful. In the first condition of this experiment (4 blocks of 8 stimuli for a total of 32 trials), the subject had to respond with his/her left hand only and in the second condition (4 blocks of 8 stimuli for a total of 32 trials), the participant had to respond with his/her right hand. The pain threshold was interpolated from the stimulus-response function

and was defined as the temperature that was considered painful by the subject 50% of the time.

2.3.3. Experiment 3: Magnitude-estimation of pain

In the third experiment, thermal stimuli of different intensities (42, 44, 46, 48 and 50°C) were presented in pseudo-random order to the left or right leg of the subject for 5 seconds. The participant was asked to rate the intensity of the pain sensation of each stimulus by moving a cursor along an 11-cm electronic analogue scale (the lower end of the scale was proximal to the subject and represented “no pain” and the upper end was distal and represented “the most intense pain sensation imaginable”). In the first condition of this experiment (4 blocks of 10 stimuli for a total of 40 trials), the subject responded with his/her left hand only and in the second condition (4 blocks of 10 stimuli for a total of 40 trials), the participant responded with his/her right hand. Subjects were first familiarized with the apparatus and scale in full vision. Then, with their eyes closed, they were trained to position the cursor at about 50% of the scale (10 trials for each hand) and some practice trials were given to them (2 blocks of 10 stimuli for each hand). The subjects could touch each extremity of the scale as reference points throughout the test. Note that the stimulus-response functions obtained using this method (see Results) were comparable to those reported in previous studies of thermal pain using visual analog scales (Price *et al.*, 1994) and numerical scales (Rainville *et al.*, 1992).

2.3.4. Experiment 4: bilateral vibrotactile discrimination

In the fourth experiment, four different pairs of vibrotactile stimuli (76-78, 76-94, 76-112 and 76-118 Hz) were presented simultaneously to the left and right legs of the subject for 5 seconds. In Experiment 4A, the participant rested each hand on the ipsilateral

knee and indicated which site received the stimulation with the higher frequency by raising the fingers of one hand. In Experiment 4B, the same task was repeated while the subjects gently moved their hands on their upper legs during the stimulation in an effort to rule out cross-cueing strategies. No feedback on performance was given. The pairs of stimuli were presented in random order and the stimulators were randomly switched between stimulation sites (4 blocks of 16 pairs for a total of 64 trials). Based on a binomial distribution and on the number of trials performed, a 72% performance accuracy was considered to be significantly above chance at a probability threshold of $p=0.05$.

2.3.5. Experiment 5: bilateral pain discrimination

In the fifth experiment, four pairs of thermal noxious stimuli (47.0-47.2, 47.0-47.8, 47.0-48.4 and 47.0-49.0°C) were presented simultaneously to the left and right legs of the subject for 5 seconds. The participant rested each hand on the ipsilateral knee and indicated which site received the most painful stimulation by raising the fingers of one hand. No feedback on performance was given. Four different pairs of stimuli were presented in pseudo-random order and the stimulators were randomly switched from one side to the other (4 blocks of 16 pairs for a total of 64 trials). With a binomial distribution based on the number of trials and a probability threshold of $p<0.05$, a 72% accurate performance was considered to be significantly above chance.

3. Results

Results are reported successively for each experiment with the control and acallosal subjects presented first, followed by the callosotomized one. Preliminary statistical analyses showed that there was no main effect or interaction involving the side stimulated in any task, so the results for right and left stimulations were pooled in all the analyses

reported here. Ipsilateral conditions therefore refer to conditions in which both the stimulus and the responding hand were on the same side and contralateral conditions refer to conditions in which the responding hand was on the opposite side of the stimulus, therefore requiring interhemispheric comparisons.

3.1. Experiment 1: vibrotactile threshold

In the first experiment, the subjects' vibrotactile thresholds were measured for the ipsilateral and contralateral conditions (Fig. 1). All participants showed a robust monotonic stimulus-response function. No notable difference was observed between the stimulus-response curves of acallosal and control subjects, resulting in similar mean vibrotactile thresholds for the ipsilateral (controls = 7.55%; acallosals = 7.40%) and contralateral (controls = 7.75%; acallosals = 7.37%) conditions. When the ipsilateral data were subtracted from the contralateral results, the mean differential pain thresholds obtained were negligible in both groups (controls = 0.20%; acallosals = -0.03%). In contrast, the vibrotactile detection curves of the callosotomized subject were shifted to the right relative to the controls. The vibrotactile threshold was definitely lower in the ipsilateral condition (10.00%) than in the contralateral condition (15.00%), resulting in a large ipsilateral-contralateral difference in threshold (5.00%). This ipsilateral-contralateral difference was clearly larger than the mean differential pain thresholds of the control and acallosal subjects.

3.2. Experiment 2: pain threshold

In the second experiment, the subjects' pain thresholds were measured for the ipsilateral and contralateral conditions (Fig. 2). All participants showed a robust monotonic stimulus-response function. No difference was observed between acallosal and control

participants in their ipsilateral (controls and acallosals = 44.70°C) and contralateral (controls and acallosals = 44.80°C) mean pain thresholds. The mean differential pain thresholds were negligible in both groups (controls = 0.03°C; acallosals = 0.10°C). In contrast, compared to the control results, the pain threshold of the callosotomized subject was clearly lower in the ipsilateral condition (43.60°C) and higher in the contralateral condition (45.30°C), thus resulting in an ipsilateral-contralateral difference (1.70°C) much larger than the mean differential pain threshold of the controls and acallosal subjects.

3.3. Experiment 3: magnitude-estimation of pain

In the third experiment, the subjects' pain ratings were obtained for the ipsilateral and contralateral conditions (Fig. 3). All participants showed a robust monotonic stimulus-response function. No clear difference was observed between acallosal, callosotomized and control subjects in either the ipsilateral or contralateral conditions. Furthermore, for all participants, the subjective pain ratings in the ipsilateral condition were very similar to the pain ratings in the contralateral condition.

3.5. Experiment 4: bilateral vibrotactile discrimination

In Experiment 4A, the subjects' ability to signal the stimulation with the higher frequency among two vibrotactile stimuli applied simultaneously on both sides of the body was measured (Fig. 4). All participants showed a robust monotonic stimulus-response function. For all vibrotactile comparison levels, no clear difference was observed between acallosal and control participants. The performance of the two groups was significantly above chance (>72% correct trials, $p=0.05$) for the three easiest comparison levels and exceeded 90% for the largest stimulus difference. Similar results were found in the callosotomized subject, except for the smallest stimulus difference where he performed

better than controls. His performance was above chance for all comparison levels. During the task, this subject reported that he did not feel the differences on his legs but rather guessed based on sensations in his hands (urge to move one hand). This suggested that his responses were motivated by some cross-cuing rather than the conscious discrimination of the tactile stimuli. In Experiment 4B, the same task was repeated with a sensory-motor distraction (see Methods) in order to reduce the contribution of this possible cuing strategy (Fig. 4). This induced a slight decrease in performance in acallosal and control subjects for the most difficult stimulus pairs but once again, no difference was evidenced between acallosal and control participants across all comparison levels. However, the performance of the callosotomized subject decreased dramatically compared to Experiment 4A and was clearly lower than that of controls. There was some increase in performance from the first to the third stimulus pair in the callosotomized participant but performance remained below chance in all conditions.

3.4. Experiment 5: bilateral pain discrimination

In the fifth experiment, the subject's ability to detect the most painful stimulation among two thermal noxious stimuli applied simultaneously on both sides of the body was measured (Fig. 5). All participants showed a robust monotonic stimulus-response function. For all pain comparison levels, no difference was found between acallosal and control subjects. The correct discrimination rates covered the whole range of performances with the results of the two groups significantly above chance ($>72\%$ correct trials, $p=0.05$) for the three easiest comparison levels. In contrast, the performance of the callosotomized participant was weaker than that of controls, except for the most difficult level, where a floor effect was observed. The performance of the callosotomized subject increased with

larger stimulus differences but exceeded the binomial significance threshold of 72% only for the easiest comparison level.

4. Discussion

The aim of the present study was to investigate the ability of acallosal and callosotomized individuals in different tasks normally requiring the interhemispheric transfer and integration of tactile and thermal painful information. In the tactile tasks, no difference was found between acallosal and control participants in their ipsilateral and contralateral vibrotactile thresholds. Furthermore, the capacity to compare vibrotactile stimuli applied simultaneously to both sides of the body was similar in the two groups. These results are in agreement with previous studies that report few disconnection symptoms in callosal agenesis when discriminative tactile information is involved (for a review, see Jeeves, 1994). These data also support the suggestion that in cases of early absence of the corpus callosum, the interhemispheric communication can be subserved by other pathways such as the uncrossed lemniscal or extra-lemniscal projections and/or subcortical interhemispheric connections (e.g., Nebes and Sperry, 1971; Dennis, 1976; Gazzaniga and Ledoux, 1978). Moreover, in a recent functional magnetic resonance imaging (fMRI) study conducted in our lab, significant tactile-related activations were found in both hemispheres in acallosal individuals (Duquette *et al.*, 2008).

In contrast, the performance of the callosotomized subject was generally lower than that of control participants in the tactile tasks. Ipsilateral and contralateral vibrotactile thresholds were higher than those of controls, but the most striking finding was the very large difference observed between the two groups in their differential vibrotactile thresholds. In the callosotomized subject, the vibrotactile threshold increased dramatically in the contralateral condition. Furthermore, the capacity to compare vibrotactile stimuli

applied simultaneously to both hemibodies was impaired in the callosotomized compared to the acallosal and control subjects, at least when the possibility for using cross-cuing was reduced. Taken together, these results are in line with several studies reporting that callosotomized individuals usually show strong deficits in interhemispheric transfer and integration of tactile information and do not develop sufficient compensatory mechanisms to insure accurate communication between the hemispheres (for a review, see Gazzaniga, 2000). This absence of bilateral functional connectivity for tactile information is further supported by fMRI studies that did not find ipsilateral activation in somatosensory areas when examining brain responses to unilateral innocuous tactile stimulation in callosotomized subjects (Fabri *et al.*, 1999; 2001; 2002; Duquette *et al.*, 2008).

It is noteworthy that the callosotomized participant seemed to use an alternative strategy to compensate for the absence of the corpus callosum in the bilateral vibrotactile comparison task. The first results obtained in this task showed similar performances between the callosotomized and control subjects for the larger stimulus contrast and a higher performance of the former at the lower contrast. During this task, the split-brain subject reported that his response was motivated by a vague urge to move that he felt in one of his hands (probably motor priming). Thus, he appeared to guess his responses independently of the sensation and performed well above chance at all difficulty levels. Similar cross-cueing strategies have already been reported in the literature (e.g., Gazzaniga, 1970).

In the painful tasks, the performances of the acallosals were also similar to those of controls. In fact, no clear difference was observed in their ipsilateral and contralateral mean pain thresholds and ratings, and the mean ipsilateral-contralateral differences were similar in both groups. Furthermore, the capacity to compare painful stimuli applied simultaneously to both hemibodies was similar in acallosal and control subjects. This

study confirms that people born without the corpus callosum can achieve interhemispheric transfer and integration of painful information as accurately as neurologically-intact individuals. These data are consistent with those of Lepore and colleagues (1997) who showed that bilateral comparisons of innocuous thermal information were unaffected by the congenital absence of the corpus callosum, thus implying some reorganization of the somatosensory system in these individuals. Furthermore, a unilateral noxious stimulation can activate at least one somatosensory target area in both hemispheres in acallosals (Duquette *et al.*, 2008).

Further support for a reorganization of the somatosensory system in acallosal subjects comes from the contrasting results obtained by the callosotomized subject in the pain tasks. First, the contralateral pain threshold was slightly higher in the callosotomized compared to control and acallosal subjects. Furthermore, the ipsilateral threshold was largely reduced and contributed to the very large difference between the ipsilateral and contralateral pain thresholds. This strong differential effect in pain threshold may therefore reflect both a deficit in interhemispheric transfer of information in the contralateral condition (i.e. higher threshold), and a higher pain sensitivity of the disconnected hemisphere (i.e. lower threshold). This ipsilateral-contralateral difference is congruent with the results obtained by Stein and collaborators (1989) who showed in their callosotomized participant that ratings of stimuli around the pain threshold (43-47°C) presented on the opposite side of the cerebral hemisphere (corresponding to our ipsilateral condition) were significantly higher than those presented on the same side (corresponding to our contralateral condition). These data suggest that in the callosotomized subject, the crossed spinothalamic pathway subserving the information in the ipsilateral condition is really more sensitive to pain than the pathway subserving the information in the contralateral condition, at least at the lower pain levels. The callosotomized subject was also impaired in

the bilateral pain comparison task. These results are not surprising since we observed a strong difference between the ipsilateral and contralateral pain sensitivity. Indeed, this difference in sensitivity observed in the callosotomized may explain his difficulty to compare bilateral painful stimuli since both ipsilateral and contralateral information must be integrated precisely to do the task.

In spite of these deficits, some data suggest that partial transfer and integration of thermal pain information from both hemibodies are available to the disconnected hemisphere in the callosotomized patient. In fact, the deficits found in the contralateral conditions of the threshold tasks were less pronounced in the pain modality than in the tactile modality. Furthermore, similar results were observed in this study between the callosotomized and control subjects in their magnitude-estimation of pain. These findings are consistent with psychophysical studies that did not find any deficit in bilateral temperature comparisons (Lepore *et al.*, 1997) or high intensity noxious stimuli ratings (Stein *et al.*, 1989) in split-brain participants. They are also in line with brain imaging studies revealing significant pain-related activations in both hemispheres in callosotomized subjects (Fabri *et al.*, 2002; Duquette *et al.*, 2008).

In summary, this study demonstrates for the first time that individuals born without a corpus callosum can perform like neurologically-intact individuals in tasks normally requiring interhemispheric communication of painful information. It also confirms the important bilateral input within the anterolateral spinothalamic system since partial transfer/integration of thermal pain information is possible in the callosotomized subject. Finally, the present study reinforces the importance of the corpus callosum in transfer/integration of tactile information since important disconnection symptoms were

found in the callosotomized individual, but also underlines the possibility for using compensatory mechanisms, particularly in acallosal subjects.

Acknowledgements

We thank Leo Tenbokum for his technical help. The first author was supported by studentships from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and from the “Fonds de la Recherche en Santé du Québec” (FRSQ). This study was funded by a NSERC grant to Franco Lepore and Maryse Lassonde and a FRSQ grant to Pierre Rainville.

References

Bayard S, Gosselin N, Robert M, Lassonde M. Inter- and intra-hemispheric processing of visual event-related potentials in the absence of the corpus callosum. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 401-14.

Dennis M. Impaired sensory and motor differentiation with corpus callosum agenesis: A lack of callosal inhibition during ontogeny? *Neuropsychologia* 1976; 14: 455-69.

Duquette M., Rainville P, Alary F, Lassonde M, Lepore F. Ipsilateral cortical representation of tactile and painful information in acallosal and callosotomized subject. *Neuropsychologia* 2008; 46: 2274-2279.

Fecteau S, Lassonde M, Théoret H. Modulation of motor cortex excitability during action observation in disconnected hemispheres. *Neuroreport* 2005; 16 : 1591-94.

Gazzaniga MS, Bogen JE, Sperry RW. Dyspraxia following division of the cerebral commissures. *Arch Neurol* 1967 ; 16 : 606-12.

Gazzaniga MS. *The bisected brain*. New-York : Appleton Century-Crofts, 1970.

Gazzaniga MS, Ledoux JE. *The integrated mind*. New-York: Plenum Press, 1978.

Gazzaniga MS. Cerebral specialization and interhemispheric communication: does the corpus callosum enable the human condition? *Brain* 2000; 123: 1293-326.

Geffen G, Nilsson J, Quinn K, Teng EL. The effect of lesions of the corpus callosum on finger localization. *Neuropsychologia* 1985; 23: 497-514.

Jeeves MA. Some limits to interhemispheric integration in cases of callosal agenesis and partial commissurotomy. In: Russell IS, van Hof MW, Berlucchi G, editors. *Structure and function of the cerebral commissures*. London: Mcmilland; 1979. pp. 449-74.

Jeeves MA, Callosal agenesis: neural and developmental adaptations. In : Lepore F, Ptito M, Jasper HH, editors. *Two hemispheres - one brain: functions of the corpus callosum*. New York : Alan Liss; 1986. pp. 403-421.

Jeeves MA, Silver PH, Milner AB. Role of the corpus callosum in the development of a bimanual motor skill. *Dev Neuropsychol* 1988; 44: 305-23.

Jeeves MA. Callosal agenesis - a nature split-brain: overview. In : Lassonde M, Jeeves MA, editors. Callosal agenesis - a natural split-brain? New York : Plenum Press; 1994. pp. 285-99.

Lassonde M. The facilitatory influence of the corpus callosum on intrahemispheric processing. In : Lepore F, Ptito M, Jasper HH, editors. Two hemispheres - one brain: functions of the corpus callosum. New York : Alan Liss; 1986. pp. 385-401.

Lassonde M, Sauerwein H, Chicoine A-J, Geoffroy G. Absence of disconnexion syndrome in callosal agenesis and early callosotomy: brain reorganization or lack of structural specificity during ontogeny? *Neuropsychologia* 1991; 29: 481-95.

Lepore F, Lassonde M, Veillette N, Guillemot J-P. Unilateral and bilateral temperature comparisons in acallosal and split-brain subjects. *Neuropsychologia* 1997; 35: 1225-31.

Lessard N, Lepore F, Villemagne J, Lassonde M. Sound localization in callosal agenesis and early callosotomy subjects: brain reorganization and/or compensatory strategies. *Brain* 2002; 125: 1039-53.

Milner AD, Jeeves MA. A review of behavioral studies of agenesis of the corpus callosum. In: Russell IS, van Hof MW, Berlucchi G, editors. Structure and function of the cerebral commissures. London: Mcmilland; 1979. pp. 428-48.

Nebes RD, Sperry RW. Hemispheric disconnection syndrome with cerebral birth injury in the dominant arm area. *Neuropsychologia* 1971; 9: 247-59.

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

Price DD, Bush FM, Long S, Harkins SW. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain* 1994; 56: 217-26.

Rainville P, Feine JS, Bushnell MC, Duncan GH. A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain. *Somatosens Mot Res* 1992; 9:265-77.

Sauerwein H, Lassonde M, Cardu B, Geoffroy G. Interhemispheric integration of sensory and motor functions in agenesis of the corpus callosum. *Neuropsychologia* 1981; 19: 445-54.

Sperry RW, Gazzaniga M, Bogen JE. Interhemispheric relationships: the neocortical commissures: syndrome of hemispheric disconnection. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology*, Vol. 4. Amsterdam: Elsevier; 1969. pp.273-90.

Stein BE, Price DD, Gazzaniga MS. Pain perception in a man with total corpus callosum transection. *Pain* 1989; 38: 51-6.

Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *Clin Neurophysiol* 1997; 14: 2-31.

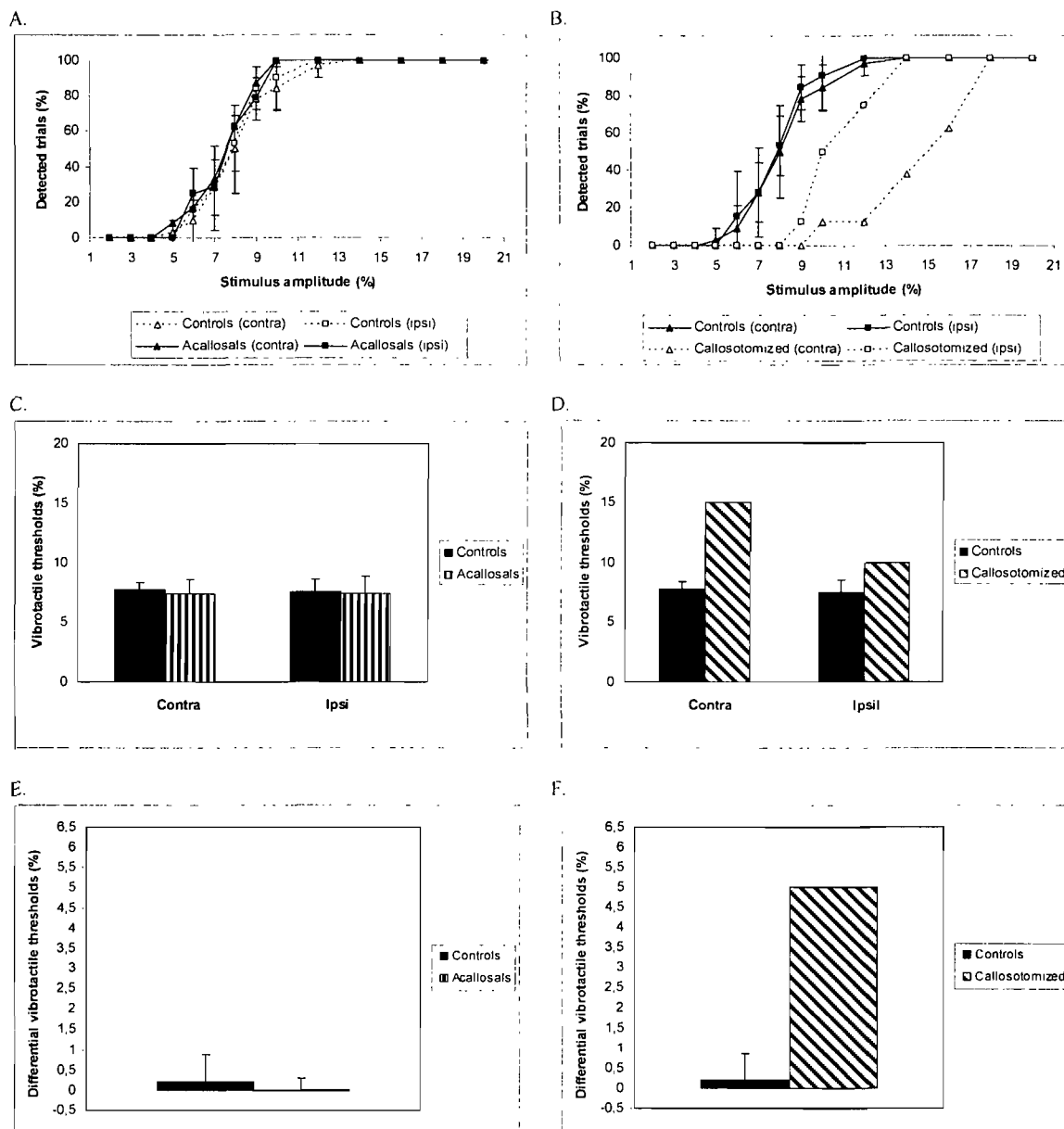


Fig. 1 A. Detected vibrotactile trials for the ipsilateral and contralateral conditions in control and acallosal subjects. B. Detected vibrotactile trials for the ipsilateral and contralateral conditions in control and callosotomized subjects. C. Vibrotactile thresholds for the ipsilateral and contralateral conditions in control and acallosal subjects. D. Vibrotactile thresholds for the ipsilateral and contralateral conditions in control and callosotomized subjects. E. Differential vibrotactile thresholds (contra minus ipsi) obtained for control and acallosal subjects. F. Differential vibrotactile thresholds (contra minus ipsi) obtained for control and callosotomized subjects. The bars represent the standard deviations.

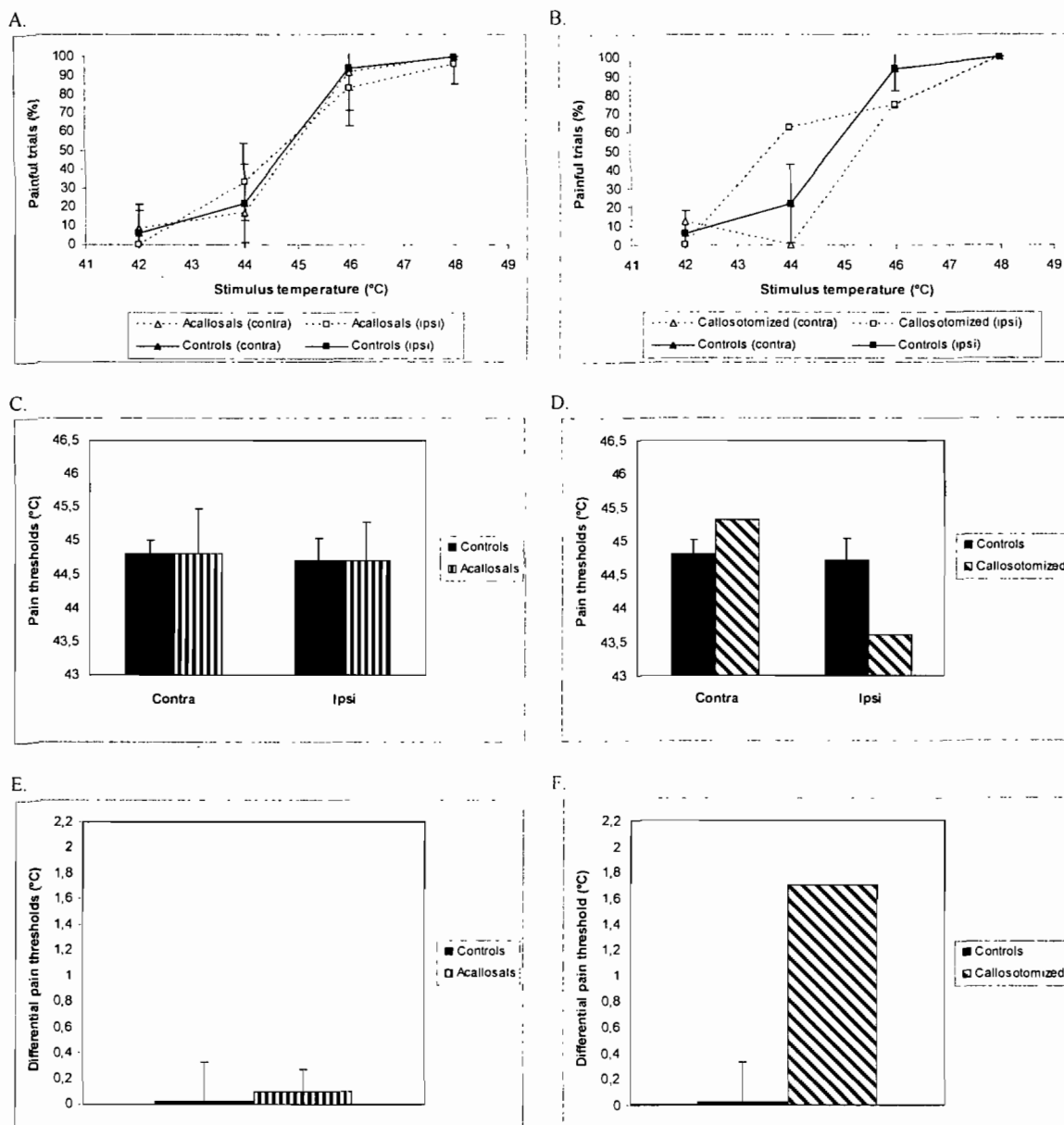


Fig. 2. A. Percent painful trials for the ipsilateral and contralateral conditions in control and acallosal subjects. B. Percent painful trials for the ipsilateral and contralateral conditions in control and callosotomized subjects. C. Pain thresholds for the ipsilateral and contralateral conditions in control and acallosal subjects. D. Pain thresholds for the ipsilateral and contralateral conditions in control and callosotomized subjects. E. Differential pain thresholds (contra minus ipsi) obtained for control and acallosal subjects. F. Differential pain thresholds (contra minus ipsi) obtained for control and callosotomized subjects. The bars represent the standard deviations.

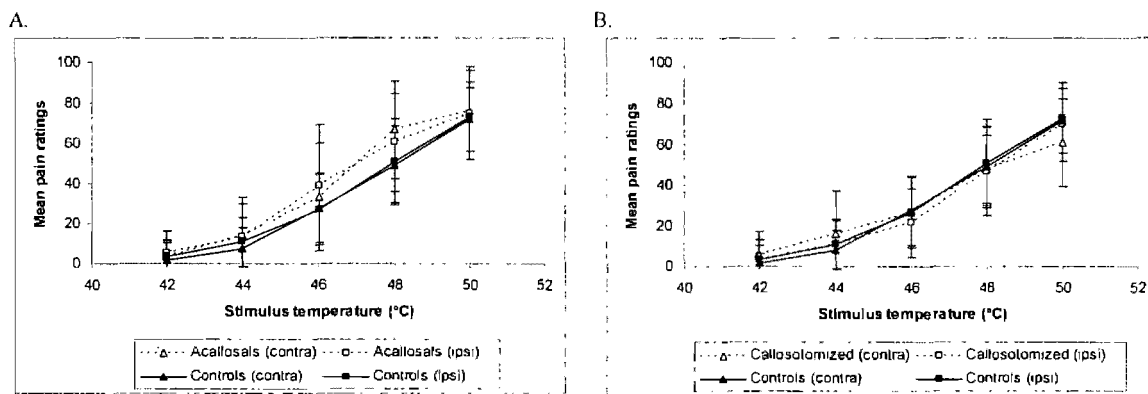


Fig. 3 A. Mean pain ratings for the ipsilateral and contralateral conditions in control and acallosal subjects. B. Mean pain ratings for the ipsilateral and contralateral conditions in control and callosotomized subjects. The bars represent the standard deviations.

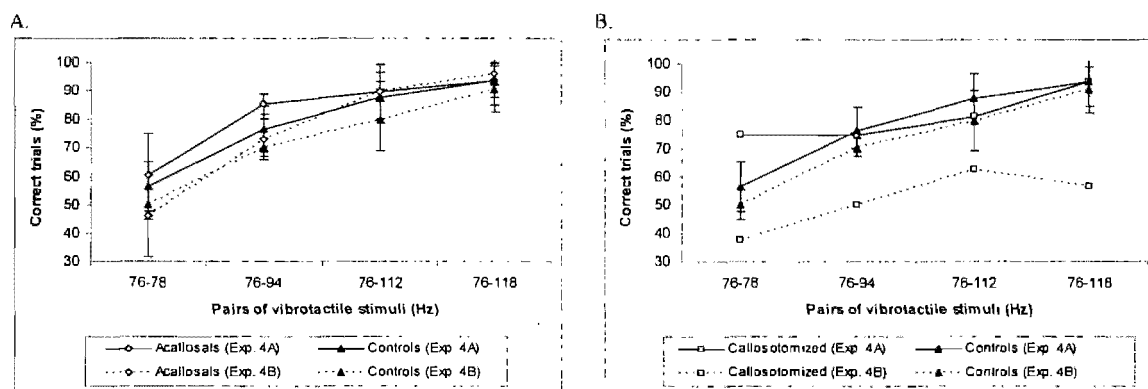


Fig. 4 A. Percent correct trials for different pairs of vibrotactile stimuli, with and without sensory-motor distraction, in control and acallosal subjects. B. Percent correct trials for different pairs of vibrotactile stimuli, with and without sensory-motor distraction, in control and callosotomized subjects. The bars represent the standard deviations.

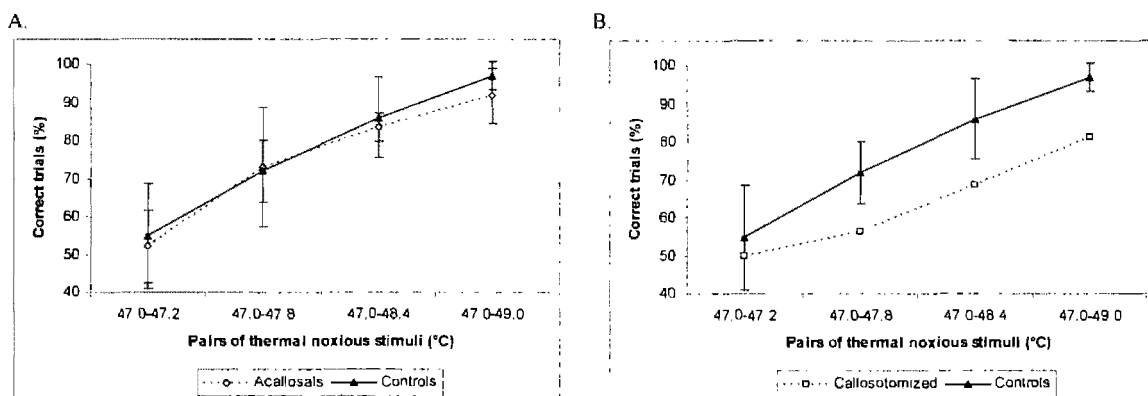


Fig. 5 A. Percent correct trials for different pairs of thermal noxious stimuli in control and acallosal subjects. B. Percent correct trials for different pairs of thermal noxious stimuli in control and callosotomized subjects. The bars represent the standard deviations.

ARTICLE 2

Ipsilateral cortical representation of tactile and painful information in acallosal and callosotomized subjects (Neuropsychologia 2008; 46: 2274-2279)

Marco Duquette¹³, Pierre Rainville²³, Flamine Alary¹³, Maryse Lassonde¹³ and Franco Lepore¹³

¹ Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

² Département de stomatologie, Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

³ Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Correspondence to:


Franco Lepore

Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition

Université de Montréal

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville

Montreal, Quebec, H3C 3J7, Canada

E-mail : 

Tel. : 514-343-2341

Fax : 514-343-5787

Abstract

Previous studies have shown that unilateral painful but not tactile stimulation produces ipsilateral cortical activation in callosotomized patients. Here, we used functional magnetic resonance imaging (fMRI) to compare activation evoked by tactile and thermal pain stimulation in two individuals with callosal agenesis, one callosotomized patient, and six control subjects. Bilateral tactile activation was found in S1 and/or S2 of both hemispheres in control and acallosal subjects whereas no ipsilateral activation was detected in these structures in the callosotomized participant. In contrast, although there was some inter-individual variability in the pattern of responses to pain, all subjects including the callosotomized patient showed ipsilateral responses in at least two of the target pain-related areas (S1, S2, insula and/or cingulate cortex). These findings are consistent with the plasticity of the touch system in callosal agenesis and further confirm that ipsilateral activation of pain-related regions does not require the integrity of the corpus callosum.

Keywords: fMRI; Callosal agenesis; Callosotomy; Touch; Heat Pain

Introduction

The corpus callosum is important for the integration of somatosensory signals from the highly lateralized dorsal column-medial lemniscus system. Brain imaging studies in neurologically-intact subjects usually show a contralateral activation in the primary somatosensory cortex (S1) and a bilateral activation in the secondary somatosensory cortex (S2) after a unilateral tactile stimulation (e.g., Coghill *et al.*, 1994). In these studies, the activation of the ipsilateral hemisphere is generally considered to reflect interhemispheric callosal transmission. Consistent with this, patients who underwent a complete surgical resection of the corpus callosum in adulthood (i.e. surgical callosotomy) are impaired in

psychophysical tasks requiring interhemispheric integration of sensory information (e.g., Gazzaniga, 1970). This deficit is corroborated by functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies showing S1 and S2 activation limited to the contralateral hemisphere in response to unilateral innocuous stimulation in callosotomized patients (Fabri *et al.*, 1999, 2001, 2002). In contrast, individuals born without corpus callosum (callosal agenesis) display little or no impairment in interhemispheric integration of sensory information (e.g., Lassonde *et al.*, 1991) suggesting the presence of compensatory mechanisms.

The other somatosensory sub-system conveys thermal and painful information through the anterolateral spinothalamic pathway and is not as highly lateralized. Brain imaging studies show that the application of a painful stimulation in neurologically-intact subjects typically produces a contralateral activation of S1 and bilateral activation of S2, insula (INS) and anterior cingulate cortex (ACC) (e.g., Talbot *et al.*, 1991; Paulson *et al.*, 1998). In an experiment by our group, we observed that acallosal and callosotomized subjects were able to compare thermal sensations unilaterally and bilaterally as well as control participants (Lepore *et al.*, 1997). Stein and colleagues (1989) also reported that each hemisphere of a callosotomized patient could be aware of intense painful stimuli applied unilaterally. In a brain imaging study, Fabri and colleagues (2002) revealed a bilateral activation of S2 and of the INS and the ACC in some callosotomized subjects after a unilateral mechanical painful stimulation. These data suggest that thermal and pain-related information can reach the ipsilateral hemisphere without the contribution of the corpus callosum.

In the present functional magnetic resonance imaging (fMRI) study, we investigated cortical activation evoked by unilateral tactile and thermal painful stimulations in three individuals lacking the corpus callosum secondary to callosal agenesis (n=2) or surgical callosotomy (n=1). We hypothesized that in the tactile condition, the

callosotomized subject would show only contralateral activation of S1 and S2. Because the consequences of callosal pathology are attenuated in callosal agenesis (acallosal) subjects, we hypothesized a pattern of bilateral activation comparable or exceeding that seen in neurologically-intact control subjects. Bilateral hemispheric input within the pain system was expected to produce bilateral activation of pain-related areas in acallosal, callosotomized and control subjects.

Material and methods

Subjects

Two acallosal subjects, one callosotomized patient and six neurologically-intact control participants (two for each experimental subject) took part in the study. S.P., a 41 year-old right-handed man, has a total agenesis of both the corpus callosum and the anterior commissure whereas M.G., a 37 year-old left-handed man, has a complete agenesis of the corpus callosum with sparing of the anterior commissure. The callosotomized subject, M.La., is a 29 year-old left-handed man who underwent complete surgical resection of the corpus callosum, with sparing of the anterior commissure, when he was 22 years old to reduce the spread of epileptic seizures. Six neurologically-intact control subjects were individually matched to the experimental subjects on the basis of sex, age and handedness determined by the Edinburgh handedness inventory (Oldfield, 1971). First, P.R. and M.L., two 39 years-old right-handed men, were matched to S.P. Second, A.D. and L.P., 32 and 37 years-old men, respectively, were both left-handed and were matched to M.G. Third, J.G. and S.V., two 27 years-old left-handed men, were matched to M.La. Subjects provided written informed-consent to participate in the study, as previously approved by the Ethics Committee of University of Montreal Hospital Center (Notre-Dame Hospital).

Imaging protocols

MRI was performed on a 1.5 T system (Magnetom Vision, Siemens) with a standard head-coil. Blood oxygen level dependent (BOLD) signal was measured with a T_2^* -weighted gradient echoplanar imaging sequence (TR = 3000 ms, TE = 42 ms, flip angle = 90° , FOV = 256 mm, matrix = 64 X 64, voxel size = 4 X 4 X 4 mm). Thirty-five contiguous axial slices (4 mm thick) aligned with the AC-PC axis were acquired. An anatomical image was also obtained using a high-resolution T_1 -weighted protocol (TR = 22 ms, TE = 9.2 ms, flip angle = 30° , FOV = 256 mm, matrix = 256 X 256, voxel size = 1 X 1 X 1 mm).

Stimulation paradigm

Three functional scans (BOLD) were acquired in the tactile condition and three in the thermal condition. Subjects were instructed to attend to the stimulus, to keep their eyes closed and not to move. Tactile stimulation consisted in brushing the medial side of the subject's left calf at a frequency of about 2 Hz, using a 5-cm wide paint brush, moving back and forth in a proximal-distal orientation, over a region of about 20-cm. Each scan included 5 cycles of 30s baseline followed by 30s of brushing. Painful heat or nonpainful warm stimuli were delivered via a 9-cm² thermal stimulator (Medoc Advanced Medical Systems, Haifa, Israel) at four marked locations (interstimulus distance of 3 cm) on the left calf. The temperature used in the painful condition was determined individually before the scanning session (range: 45.0-48.0°C; mean: 47.1°C) to produce moderate to strong, but tolerable, pain (a rating of 3-4 on a 6-point intensity scale). The nonpainful warm stimulus was chosen to produce a sensation of innocuous warmth (42.0°C). The adequate levels of pain and warm sensations were confirmed after each scanning run. Each scan included 10 cycles of 15s baseline followed by 30s of painful heat or nonpainful warmth (5 cycles

each). Painful heat and nonpainful warm stimulations were counterbalanced across sites and presented in a pseudorandom order, which varied between scans to minimize habituation or sensitization.

Data analysis

Data were analyzed using Statistical Parametric Mapping software (SPM99). Images were realigned, spatially normalized using the Montreal Neurological Institute template and smoothed using an 8mm isotropic Gaussian kernel. Effects were estimated using the general linear model after convolving each regressor (i.e. block of stimulation) with a canonical hemodynamic response function (HRF). Brain activity evoked by tactile and heat pain stimulation was contrasted to baseline (no stimulation) and warm stimulation, respectively. Pain activation therefore reflects more specifically the nociceptive sensory activity and possibly some additional processes underlying the regulation of pain-related responses. For each subject, a directed search was conducted on target contralateral and ipsilateral cortical regions. Tactile responses were examined in the upper part of the postcentral gyrus (expected leg representation of S1), and in the parietal operculum corresponding to S2. Pain responses were examined in S1, S2, the INS and the ACC. A probability threshold of p -uncorrected <0.001 and clusters showing a spatial extent of at least two voxels were used to detect significant activation. Secondary searches were performed over the entire brain using p -corrected <0.05 (Bonferonni), and clusters of at least ten voxels.

Results

Control subjects

Brushing the left leg of neurologically-intact individuals produced significant activations of S1 and S2 bilaterally in all participants, except for one subject who did not show an ipsilateral activation of S1 (Table 1 and Fig. 1). Peak S1 activity was always more reliable statistically (higher t-value) in the contralateral hemisphere but S2 activity was generally comparable in the two hemispheres. Whole brain search revealed additional responses contralaterally, ipsilaterally or bilaterally within the frontal lobe (BA 4, BA 6), the parietal lobe (BA 7) and the cerebellum in at least half of the participants. Significant activation was also occasionally observed in other areas of the frontal, parietal and temporal cortices.

Pain-related activation was found in bilateral S2, INS and ACC in all six subjects (Table 2 and Fig. 2). The maximum t-values were also generally comparable across hemispheres for these areas. In S1, significant contralateral and ipsilateral activity was detected in 5/6 and 4/6 subjects, respectively, with the contralateral activation being more reliable statistically in 4/6 subjects. In the global search, significant activity was found contralaterally, ipsilaterally or bilaterally in the frontal lobe (BA 4, BA 6, BA 10, BA 45, BA 47), the temporal lobe (BA 22, BA 37, BA 38), the occipital lobe (BA 19), the basal ganglia, the thalamus and the cerebellum in at least half of the subjects. Significant activation was also occasionally observed in other areas of the frontal, parietal, temporal and occipital cortices, the basal ganglia and the brainstem.

Acallosal subjects

Both acallosal subjects showed significant tactile-related activation in both hemispheres (Table 1 and Fig. 1). S.P. showed activation in contralateral S1 and bilateral

S2, and M.G. showed activation in bilateral S1 (contra>ipsi) and ipsilateral S2. Additional peaks were found contralaterally, ipsilaterally or bilaterally in the frontal lobe (BA 4, BA 6, BA 8), the parietal lobe (BA1, BA 2, BA 39) and the temporal lobe (BA 22, BA 37).

In both acausal participants, significant pain-related activation was also shown in both hemispheres (Table 2 and Fig. 2). In S.P., ipsilateral activation of S1, contralateral activation of S2 and ACC and bilateral activation of INS was observed. In M.G., contralateral activation of S1 and bilateral activation of S2, INS and ACC was observed. Additional peaks were found contralaterally, ipsilaterally or bilaterally in the frontal lobe (BA 6, BA 8, BA 11, BA 47), the parietal lobe (BA 40) and the temporal lobe (BA 20, BA 37).

Finally, it is noteworthy that acausals also displayed activation levels (t-values) in the lower range of controls (see Tables 1 and 2).

Callosotomized subject

The callosotomized subject displayed highly significant tactile-evoked responses in contralateral S1 and S2, but no activation was detected in ipsilateral S1 or S2 (Table 1 and Fig. 1). In the global search, significant activity was only found ipsilaterally in the left frontal lobe (BA 4) and the parietal lobe (BA 7, BA 40).

In this subject, the painful stimulation activated S1 in the contralateral hemisphere and S2, INS and ACC bilaterally (Table 2 and Fig. 2). Additional peaks were observed contralaterally, ipsilaterally or bilaterally in the frontal lobe (BA 6, BA 10, BA 45, BA 47) and the parietal lobe (BA 40).

Discussion

In the tactile condition, brushing the leg produced a bilateral activation of S1 (except for A.D.) and S2 in the neurologically-intact participants. Although ipsilateral activation of S1 has not been previously reported in fMRI studies following the stimulation of the leg, some experiments have demonstrated that tactile information from the hands can activate S1 of both hemispheres, probably via transcallosal pathways (e.g., Nihashi *et al.*, 2005; Sutherland and Tang, 2006). In this area, the t-values were always lower in the ipsilateral hemisphere, but these comparisons must be interpreted with caution as t-values do not directly express the magnitude of activation (lower t-values can reflect either a weaker activation and/or increased variability). Tactile information also activated bilateral somatosensory cortices in acallosal participants. The congenital absence of the corpus callosum probably induces compensatory mechanisms reinforcing alternative pathways allowing the ipsilateral hemisphere to receive tactile information. Uncrossed somesthetic pathways and/or subcortical interhemispheric pathways are two possible candidates. However, ipsilateral activation was found in S1 in one subject and S2 in the other, suggesting some variability in the specific compensatory mechanisms involved. In the callosotomized participant, tactile activation of contralateral S1 and S2 was confirmed but no ipsilateral activation was detected. These results are in agreement with those of Fabri *et al.* (1999, 2001, 2002) indicating that the surgical section of the corpus callosum in adulthood limits the potential for the reorganization within the lateralized touch system. This confirms that the ipsilateral activation is likely due to callosal connections in controls and to a reorganization of the touch system in acallosals.

In the painful condition, a bilateral activation of S2, INS and ACC was observed in all neurologically-intact control subjects. In agreement with previous studies, S1 activation was less consistent (Bushnell *et al.*, 1999; Apkarian *et al.*, 2005). In all three callosally-

deprived subjects, bilateral activation was detected in at least one of the target areas (see Table 2). These results are in line with those of Fabri *et al.* (2002) who reported bilateral activations in their callosotomized participants after a unilateral mechanical painful stimulation. The robust ipsilateral activation of the callosotomized subject in S2, INS and ACC reported here may reflect a strong bilateral representation of the thermo-sensitive system independent of callosal connections (see Stein *et al.*, 1989). This is consistent with the existence of ipsilateral pain pathways and/or the reorganization of subcortical inter-hemispheric pathways in the absence of the corpus callosum.

Finally, it is important to note that the pattern of cortical activations varied between the two acallosal subjects in both the tactile and painful condition. While S2, INS and ACC were systematically activated in both hemispheres in controls, unilateral activity was observed in one or another of these areas in at least one acallosal participant. Acallosals also displayed activation levels (t-values) in the lower range of neurologically-intact subjects, in agreement with the suggestions that the congenital absence of the corpus callosum may result in a lower level of cortical activation (Lassonde, 1986) and that some specific neuronal changes reported in callosal agenesis (Shoumura *et al.*, 1975) may affect the responsiveness of both hemispheres.

In summary, this study confirms that pain-related information is represented bilaterally in the brain without the implication of the corpus callosum. It also suggests a different organization of the touch system in callosal agenesis involving compensatory mechanisms that allow the bilateral representation of tactile information in this population.

Acknowledgements

We thank Leo Tenbokum, Jean-Maxime Leroux and Boualem Mensour for their technical help. This study was supported by grants from the Natural Sciences and

Engineering Research Council of Canada (NSERC) to FL and ML and from the Canadian Foundation for Innovation (CFI) to PR. The first author was supported by studentships from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and from the “Fonds de la Recherche en Santé du Québec” (FRSQ).

References

- Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D., & Zubieta, J.K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European journal of pain*, 9, 463-484.
- Bushnell, M.C., Duncan, G.H., Hofbauer, R.K., Ha, B., Chen, J.I., & Carrier, B. (1999). Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 7705-7709.
- Coghill, R.C., Talbot, J.D., Evans, A.C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, M.C., & Duncan, G.H. (1994). Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *The journal of neuroscience*, 14, 4095-4108.
- Fabri, M., Polonara, G., Quattrini, A., Salvolini, U., Del Pesce, M., & Manzoni, T. (1999). Role of the corpus callosum in the somatosensory activation of the ipsilateral cerebral cortex : an fMRI study on callosotomized patients. *The European journal of neuroscience*, 11, 3983-3994.

Fabri, M., Polonara, G., Del Pesce, M., Quattrini, A., Salvolini, U., & Manzoni, T. (2001). Posterior corpus callosum and interhemispheric transfer of somatosensory information : an fMRI and neuropsychological study of a partially callosotomized patient. *Journal of cognitive neuroscience*, 13, 1071-1079.

Fabri, M., Polonara, G., Quattrini, A., & Salvolini, U. (2002). Mechanical noxious stimuli cause bilateral activation of parietal operculum in callosotomized subjects. *Cerebral cortex*, 12, 446-451.

Gazzaniga, M.S. (1970). *The bisected brain*. New York : Appleton Century-Crofts.

Lassonde, M. (1986). The facilitatory influence of the corpus callosum on intrahemispheric processing. In F. Lepore F, M. Ptito & H.H. Jasper, *Two hemispheres: One brain* (pp. 385-401). New York : Alan Liss.

Lassonde, M., Sauerwein, H., Chicoine, A.J., & Geoffroy, G. (1991). Absence of disconnexion syndrome in callosal agenesis and early callosotomy: brain reorganization or lack of structural specificity during ontogeny? *Neuropsychologia*, 29, 481-495.

Lepore, F., Lassonde, M., Veillette, N., & Guillemot, J.P. (1997). Unilateral and bilateral temperature comparisons in acallosal and split-brain subjects. *Neuropsychologia*, 35, 1225-1231.

Nihashi, T., Naganawa, S., Sato, C., Kawai, H., Nakamura, T., Fukatsu, H., Ishigaky, T., & Aoki, I. (2005). Contralateral and ipsilateral responses in primary somatosensory cortex following electrical median nerve stimulation: an fMRI study. *Clinical neurophysiology*, 16, 842-848.

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

Paulson, P.E., Minoshima, S., Morrow, T.J., & Casey, K.L. (1998). Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain*, 76, 223-229.

Shoumura, K., Ando, T., & Kato, K. (1975). Structural organization of callosal OBg in human corpus callosum agenesis. *Brain Research*, 93, 241-252.

Stein, B.E., Price, D.D., & Gazzaniga, M.S. (1989). Pain perception in a man with total corpus callosum transection. *Pain*, 38, 51-56.

Sutherland, M.T., & Tang, A.C. (2006). Reliable detection of bilateral activation in human primary somatosensory cortex by unilateral median nerve stimulation. *Neuroimage*, 33, 1042-1054.

Talbot, J.D., Marret, T.S., Evans, A.C., Meyer, E., Bushnell, M.C., & Duncan, G.H. (1991). Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*, 25, 1355-1358.

Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. Stuttgart: Thieme.

Table 1 Brain activation to tactile stimulation in control, acallosal and callosotomized subjects

		Neurologically-intact controls					Acallosals		Callosotomized	
		P.R.	J.G.	S.V.	A.D.	L.P.	M.L.	S.P.	M.G.	M.La.
Age (years)		39	27	27	32	37	39	41	37	29
Handedness*		right (100.0)	left (-66.7)	left (-60.0)	left (-80.0)	left (-100.0)	right (100.0)	right (100.0)	left (-100.0)	left (-80.0)
Postcentral gyrus (S1)	Contra	14.51 (16, -43, 72)	18.05 (16, -39, 68)	11.19 (20, -43, 69)	7.23 (16, -43, 72)	7.86 (16, -43, 72)	15.14 (12, -39, 72)	7.00 (16, -31, 72)	10.08 (20, -36, 64)	5.18 (16, -35, 72)
	Ipsi	4.05 (-16, -47, 69)	4.72 (-20, -43, 65)	3.82 (-20, -44, 61)	n.s.	5.44 (-16, -47, 76)	5.28 (-24, -35, 72)	n.s.	5.99 (-12, -39, 72)	n.s.
Parietal operculum (S2)	Contra	12.81 (55, -30, 24)	9.43 (60, -18, 30)	7.26 (48, -26, 23)	4.88 (63, -14, 30)	4.16 (40, -30, 24)	10.73 (55, -37, 31)	6.70 (48, -30, 24)	n.s.	8.85 (55, -14, 27)
	Ipsi	15.82 (-52, -18, 30)	7.95 (-60, -26, 34)	5.35 (-63, -26, 34)	3.64 (-40, -38, 20)	4.98 (-63, -26, 34)	10.01 (-63, -22, 27)	4.98 (-67, -37, 42)	4.82 (-52, -17, 34)	n.s.

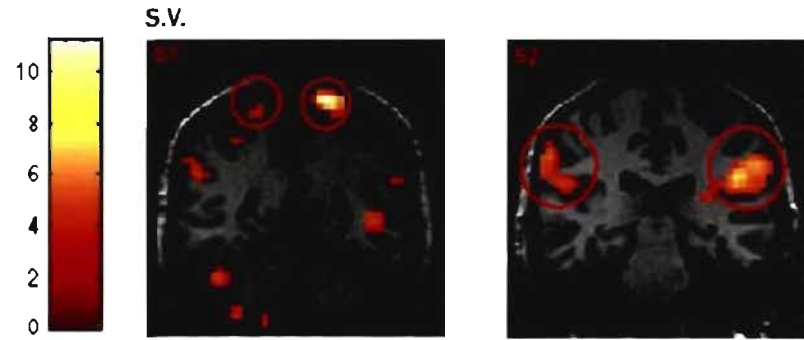
Highest peak t-values and corresponding stereotaxic coordinates (x, y, z; according to Talairach et Tournoux, 1988) of tactile-related activation in the regions of interest are reported for control, acallosal and callosotomized subjects. From the stereotaxic coordinates, it may be noted that some activations were located posterior to what is identified as S1 in the atlas of Talairach and Tournoux (1988). However, based on the individual anatomical landmarks, these activations are consistent with the putative location of the leg area in the post-central gyrus. Contra and Ipsi refer to the right and left hemispheres, contralateral and ipsilateral to the stimulation, respectively. n.s. = no significant peak detected. *Determined by the Edinburgh handedness inventory (Oldfield, 1971).

Table 2 Brain activation to painful stimulation in control, acallosal and callosotomized subjects

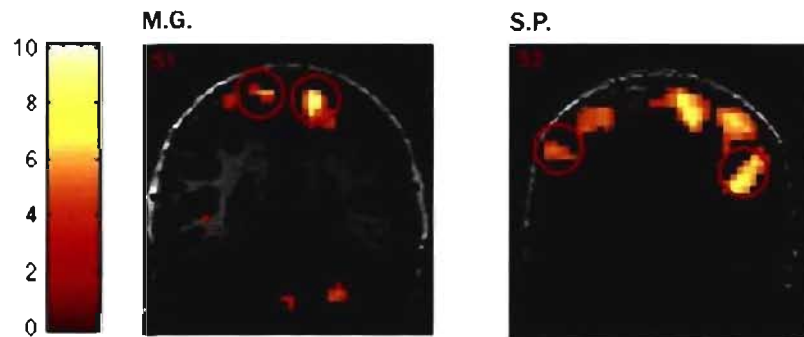
		Neurologically-intact controls					Acallosals		Callosotomized	
		P.R.	J.G.	S.V.	A.D.	L.P.	M.L.	S.P.	M.G.	M.La.
Age (years)		39	27	27	32	37	39	41	37	29
Handedness*		right (100.0)	left (-66.7)	left (-60.0)	left (-80.0)	left (-100.0)	right (100.0)	right (100.0)	left (-100.0)	left (-80.0)
Postcentral gyrus (S1)	Contra	10.30 (8, -39, 68)	10.73 (20, -31, 72)	4.29 (4, -44, 58)	n.s. (48, -19, 20)	6.99 (16, -39, 79)	5.41 (12, -43, 72)	n.s.	3.74 (16, -44, 61)	4.91 (16, -43, 69)
	Ipsi	6.65 (-16, -47, 65)	3.95 (-8, -44, 54)	5.65 (-24, -28, 57)	3.80 (-8, -47, 76)	n.s.	n.s.	4.96 (-32, -32, 57)	n.s.	n.s.
Parietal operculum (S2)	Contra	6.42 (59, -30, 27)	9.07 (67, -26, 23)	5.83 (59, -30, 27)	4.73 (48, -19, 20)	9.32 (55, -32, 35)	6.04 (55, -30, 27)	3.62 (52, -41, 28)	4.58 (59, -17, 37)	3.64 (67, -26, 20)
	Ipsi	6.64 (-44, -26, 23)	8.55 (-59, -38, 24)	5.11 (-55, -30, 20)	4.94 (-52, -26, 27)	9.13 (-63, -33, 35)	4.27 (-63, -29, 34)	n.s.	5.06 (-63, -15, 19)	4.70 (-52, -33, 31)
Insula	Contra	7.76 (36, 4, 4)	4.62 (40, -15, 5)	6.94 (32, 8, 3)	4.61 (32, 9, 18)	5.94 (40, -3, 11)	5.14 (36, 8, 7)	3.87 (44, 7, -7)	3.26 (-40, 8, 3)	7.03 (28, 12, 10)
	Ipsi	6.93 (-36, 16, 3)	5.70 (-36, 0, 4)	7.08 (-36, 0, 7)	4.93 (-32, 3, -13)	7.11 (-32, 20, 6)	6.27 (-36, 8, 11)	4.30 (-28, 7, -7)	4.09 (-40, -12, -6)	4.81 (-28, 9, 14)
Anterior cingulate cortex	Contra	6.23 (12, 17, 25)	6.01 (12, 2, 29)	7.14 (8, 6, 37)	3.58 (12, -2, 37)	6.39 (4, -13, 44)	3.84 (8, -2, 44)	3.38 (12, 9, 33)	5.14 (4, 36, 28)	5.72 (8, -2, 44)
	Ipsi	6.87 (-4, 17, 25)	4.57 (-12, 29, 32)	6.98 (-8, -6, 37)	3.79 (-16, 17, 36)	4.57 (-8, 32, 21)	4.26 (-8, 6, 37)	n.s.	3.59 (-4, 29, 32)	3.64 (-8, 16, 22)
	Midline	8.19 (0, -10, 41)	6.25 (0, 17, 32)			6.37 (0, 6, 40)				8.02 (0, 18, 40)

Highest peak t-values and corresponding stereotaxic coordinates (x, y, z; according to Talairach et Tournoux, 1988) of pain-related activation in the regions of interest are reported for control, acallosal and callosotomized subjects. From the stereotaxic coordinates, it may be noted that some activations were located posterior to what is identified as S1 in the atlas of Talairach and Tournoux (1988). However, based on the individual anatomical landmarks, these activations are consistent with the putative location of the leg area in the post-central gyrus. Contra and Ipsi refer to the right and left hemispheres, contralateral and ipsilateral to the stimulation, respectively. n.s. = no significant peak detected. *Determined by the Edinburgh handedness inventory (Oldfield, 1971).

NEUROLOGICALLY-INTACT CONTROLS



ACALLOSALS



CALLOSOTOMIZED

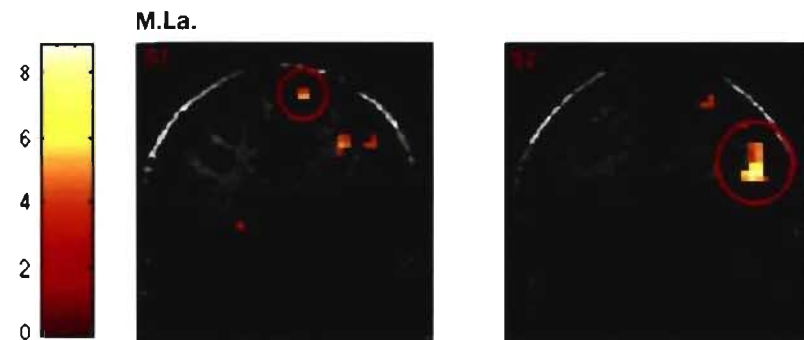
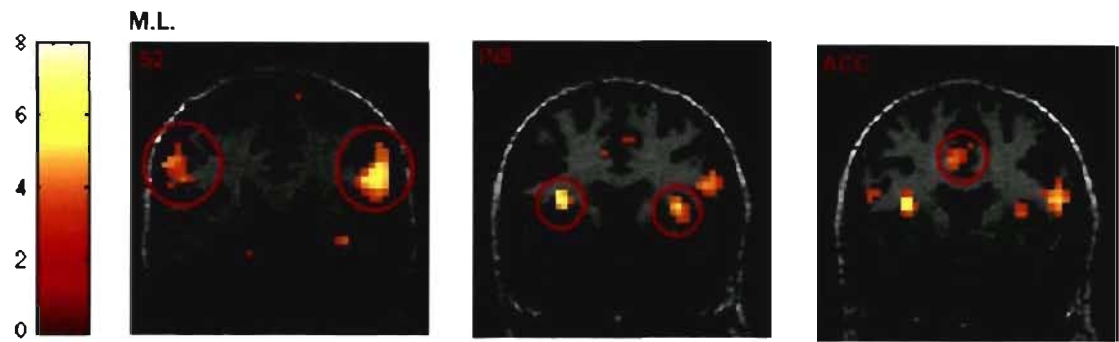
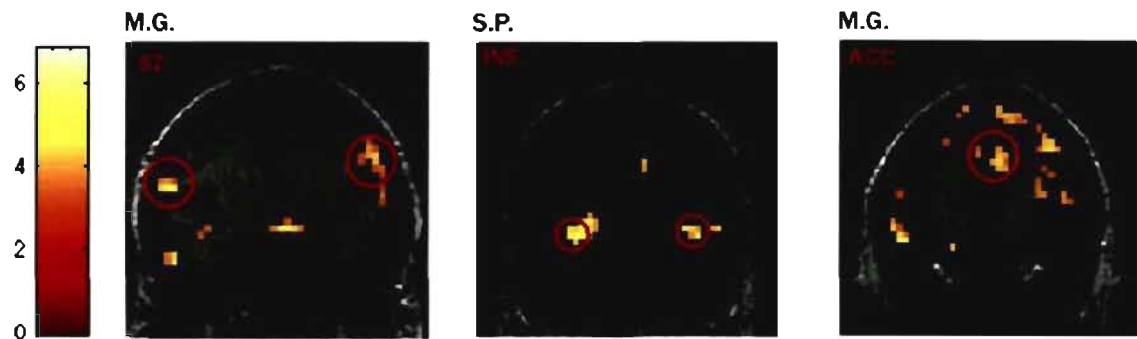


Fig. 1 Individual t-maps of brain activation overlaid on anatomical images showing responses in S1 and S2 (red circles) during tactile stimulation of the left leg. Activation maps are shown from selected individuals (see initials) to illustrate the occurrence of bilateral responses in controls and acallosal subjects. Only contralateral activation was observed in the callosotomized patient. Results for all subjects are reported in Table 2. The left side of the images corresponds to the left.

NEUROLOGICALLY-INTACT CONTROLS



ACALLOSALS



CALLOSOTOMIZED

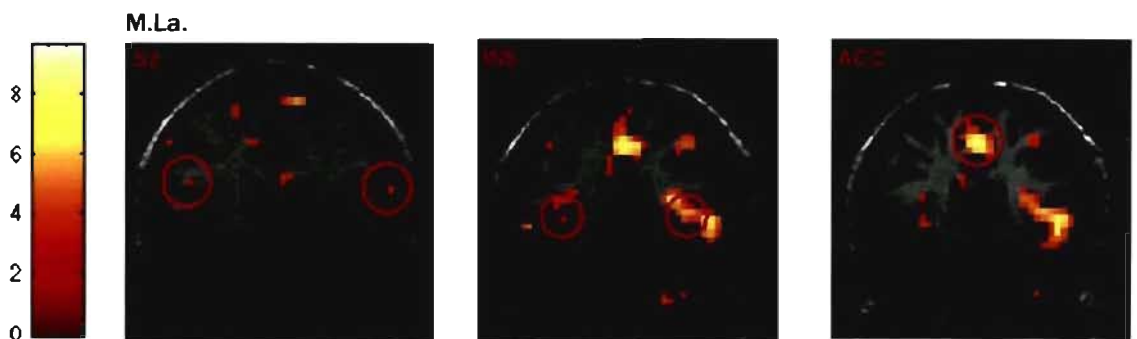


Fig. 2 Individual t-maps of brain activation overlaid on anatomical images showing responses in S2, insula (INS) and anterior cingulate cortex (ACC) (red circles) during painful (Vs warm) stimulation of the left leg. Selected activation sites are shown to illustrate the occurrence of bilateral activation in individual subjects (see initials). Results for all subjects are reported in Table 2. The left side of the images corresponds to the left.

CHAPITRE 3 : Discussion générale

Communication de l'information somesthésique en absence du corps calleux

Notre étude psychophysique a permis de comparer des sujets agénésiques du corps calleux, callosotomisé et contrôles dans différentes tâches requérant normalement un transfert ou une intégration interhémisphérique de l'information tactile et douloureuse. En modalité tactile, aucune différence n'a été observée entre les participants agénésiques et contrôles dans leurs seuils vibrotactiles ipsilatéraux et controlatéraux ainsi que dans leurs seuils différentiels. De plus, la capacité à comparer des stimulations vibrotactiles appliquées simultanément sur les deux hémicorps était similaire dans les deux populations. Ces résultats vont de pair avec les études antérieures qui rapportent peu de symptômes de déconnexion dans l'agénésie du corps calleux lorsque des stimuli tactiles sont impliqués (pour une revue, voir Lassonde et Jeeves, 1994).

En revanche, les résultats du sujet callosotomisé étaient généralement plus faibles que ceux des participants contrôles dans les tâches tactiles. Tout d'abord, ses seuils vibrotactiles ipsilatéral et controlatéral étaient plus élevés que ceux des sujets neurologiquement sains, mais la trouvaille la plus frappante concerne la très grande différence observée au niveau de leurs seuils différentiels. En effet, chez le patient callosotomisé, le seuil vibrotactile augmente dramatiquement dans la condition controlatérale. De plus, sa capacité à comparer des stimuli vibrotactiles appliqués simultanément sur les deux hémicorps était nettement inférieure à celle des contrôles, du moins quand la possibilité d'utiliser certaines stratégies de réponse était réduite. Ces données concordent avec les nombreuses études qui rapportent des déficits importants dans le transfert et l'intégration interhémisphériques de l'information tactile chez les patients callosotomisés (pour une revue, voir Gazzaniga, 2000).

Dans les tâches impliquant des stimulations douloureuses, les agénésiques du corps calleux ont également obtenu des résultats similaires aux participants contrôles. En effet,

aucune différence n'a été observée entre ces deux populations dans les évaluations et les seuils ipsilatéraux et controlatéraux de douleur ainsi que dans les seuils différentiels. De plus, la capacité à comparer des stimuli douloureux appliqués simultanément sur les deux hémicorps était similaire dans les deux groupes. Ces résultats confirment que les individus nés sans corps calleux peuvent effectuer, avec autant d'efficacité que les personnes neurologiquement saines, des tâches sollicitant normalement une communication interhémisphérique de l'information douloureuse. Ils vont également dans le même sens que ceux obtenus par Lepore et ses collègues (1997) qui démontrent que la capacité à réaliser des comparaisons bilatérales de stimuli thermiques n'est pas affectée par l'absence congénitale du corps calleux.

Par ailleurs, certaines différences ont été observées entre les participants callosotomisé et contrôles dans les tâches impliquant des stimuli douloureux. Tout d'abord, le seuil de douleur controlatéral était légèrement plus élevé chez le sujet callosotomisé comparativement aux contrôles. De plus, son seuil ipsilatéral était clairement plus bas et contribuait à la grande différence observée entre ses seuils de douleur ipsilatéral et controlatéral. Ces résultats reflètent donc à la fois un déficit dans le transfert interhémisphérique de l'information douloureuse dans la condition controlatérale (seuil plus élevé) et une sensibilité accrue à la douleur dans la condition ipsilatérale (seuil plus bas). Ces données vont dans le même sens que les évaluations subjectives du patient callosotomisé de Stein et ses collaborateurs (1989) pour les stimuli autour du seuil de douleur (43-47°C). En effet, ces évaluations étaient significativement plus élevées pour les stimulations présentées du côté opposé à l'hémisphère répondant (correspondant à notre condition ipsilatérale) que pour celles présentées du même côté (correspondant à notre condition controlatérale). D'un point de vue anatomique, ceci suggère que chez le patient callosotomisé, la voie spinothalamique croisée, transmettant l'information dans la

condition ipsilatérale, est beaucoup plus sensible à la douleur que la voie transmettant l'information dans la condition controlatérale, du moins pour les niveaux plus bas de douleur. Finalement, dans la tâche de comparaison bilatérale de stimuli douloureux, les résultats du sujet callosotomisé étaient globalement plus faibles que ceux des participants contrôles. Ces données ne sont pas surprenantes puisqu'une différence importante a été observée dans la sensibilité à la douleur pour les conditions ipsilatérale et controlatérale. En effet, il est fort probable que cette différence de sensibilité ait nui à l'intégration précise des informations en provenance des deux hémicorps chez le sujet callosotomisé.

En dépit de ces déficits, certaines données suggèrent un transfert ou une intégration interhémisphérique partielle de l'information douloureuse chez le patient callosotomisé. En effet, les déficits controlatéraux observés dans les tâches de seuil étaient moins prononcés en douleur qu'en modalité tactile. De plus, des résultats similaires ont été notés entre les sujets callosotomisé et contrôles dans leurs évaluations de la douleur, tant dans la condition ipsilatérale que controlatérale. Ces données concordent avec les autres études psychophysiques qui ont trouvé peu ou pas de déficits chez leurs patients callosotomisés lors de la comparaison bilatérale de stimuli thermiques (Lepore *et al.*, 1997) ou lors d'évaluations de stimulations douloureuses (Stein *et al.*, 1989).

Plasticité et réorganisation cérébrales en absence du corps calleux

Comme l'agénésie calleuse est une anomalie congénitale, il se peut que l'absence de symptômes majeurs de déconnexion notée chez cette population soit une manifestation du fonctionnement d'un cerveau anormalement réorganisé (Lassonde *et al.*, 1990a). Toutefois, la capacité à réaliser des tâches requérant normalement un transfert ou une intégration interhémisphérique de l'information tactile s'observe également chez les individus qui ont subi un sectionnement précoce du corps calleux (Lassonde *et al.*, 1986;

1988). L'absence de problèmes importants dans la communication interhémisphérique des agénésiques du corps calleux peut donc dépendre du fait que leur cerveau utilise dès la naissance, et probablement avant, des mécanismes de réorganisation pour les systèmes qui sont très latéralisés (Lassonde *et al.*, 1990a).

Certaines hypothèses ont été émises pour expliquer la différence dans la réorganisation cérébrale des agénésiques du corps calleux et des sujets callosotomisés précocement d'une part, et dans celle des patients callosotomisés à l'âge adulte d'autre part. Chez l'animal, la plasticité cérébrale a souvent été associée au degré de maturité fonctionnelle atteint par la structure lorsque cette dernière est lésée (e.g., Goldman et Galkin, 1978; Goldman-Rakic, 1981). Concernant le corps calleux, la maturation et la période critique pour la plasticité se termineraient avec la complétion du cycle de myélinisation de la commissure (Ptito et Lepore, 1983). Chez l'être humain, la maturité du corps calleux a également été reliée à la complétion du cycle de myélinisation (e.g., Galin *et al.*, 1979; Geffen *et al.*, 1985) et se terminerait vers la fin de la première décennie selon certains travaux morphologiques (e.g., Yakovlev et Lecours, 1967). D'ailleurs, dans les études comportementales réalisées auprès d'enfants neurologiquement sains, la capacité fonctionnelle à réaliser des tâches nécessitant une communication interhémisphérique de l'information tactile s'améliore graduellement entre 4 et 11 ans avant d'atteindre un certain plateau, l'efficacité à effectuer les épreuves s'approchant alors de celle des adultes (e.g., Galin *et al.*, 1977; Quinn et Geffen, 1986).

Une autre hypothèse associe plutôt la plasticité cérébrale à la synaptogénèse au cours de laquelle les synapses redondantes sont éliminées, phénomène débutant vers l'âge de deux ans et pouvant se continuer jusqu'à l'adolescence (e.g., Chiarello, 1980; Changeux, 1983). Dans cette optique, il est possible que certaines connexions redondantes se voient renforcées plutôt qu'éliminées afin de compenser l'absence congénitale ou la

résection précoce du corps calleux (Lassonde *et al.*, 1990a). Cette hypothèse expliquerait mieux la préservation/récupération des capacités à réaliser des tâches de transfert et d'intégration interhémisphériques observée chez des individus ayant subi un sectionnement du corps calleux à un moment où la structure avait, présumément, complété sa myélinisation et atteint sa maturité fonctionnelle (Lassonde *et al.*, 1986). Enfin, que la plasticité du corps calleux soit liée à la complétion du cycle de myélinisation ou à la synaptogénèse, elle demeure restreinte dans le temps, ce qui expliquerait par le fait même la compensation limitée des personnes callosotomisées à l'âge adulte. Abordons maintenant les différents mécanismes compensatoires qui ont été évoqués pour pallier l'absence du corps calleux.

Mécanismes compensatoires du système commissural

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer la capacité des individus dépourvus de corps calleux à réaliser des tâches qui requièrent normalement un transfert ou une intégration interhémisphérique de l'information (Jeeves, 1994). Voici donc les principaux mécanismes compensatoires du système commissural rapportés dans la littérature.

Bilatéralisation du langage

Une première hypothèse concerne la représentation corticale bilatérale des fonctions langagières (e.g., Milner et Jeeves, 1981). Elle se base sur l'idée que la structure calleuse est nécessaire pour empêcher le développement du langage dans l'hémisphère non-dominant (Doty *et al.*, 1973; Moscovith, 1977) et qu'en absence de cette inhibition, les fonctions linguistiques se dédoublent dans le cerveau (Denenberg, 1981). Cette situation pourrait donc se produire dans les cas d'absence congénitale du corps calleux. Bien qu'une

représentation bilatérale du langage ait été observée chez certains individus nés sans corps calleux (e.g., Komaba *et al.*, 1998; Riecker *et al.*, 2007), de nombreux arguments vont à l'encontre de cette hypothèse (Sauerwein *et al.*, 1994). Tout d'abord, la majorité des agénésiques du corps calleux présentent une préférence manuelle claire qui peut être objectivée dans des tâches mesurant les habiletés motrices (e.g., Jeeves, 1986; Jeeves *et al.*, 1988). Ensuite, les études d'écoute dichotique (e.g., Chiarello, 1980; Lassonde *et al.*, 1990b) et de présentation tachistoscopique (e.g., Sauerwein et Lassonde, 1983; Lassonde *et al.*, 1984; Jeeves et Milner, 1987) ont démontré des avantages hémisphériques pour les stimuli non verbaux et/ou verbaux, même si le côté de la latéralisation varie plus chez les sujets agénésiques du corps calleux que chez les participants neurologiquement sains. Telle qu'évaluée par la technique d'amytal sodique (méthode de Wada), une latéralisation du langage au niveau de l'hémisphère gauche a également été observée chez la majorité des sujets agénésiques testés (e.g., Gazzaniga, 1970; Gott et Saul, 1978). Enfin, la bilatéralisation du langage ne peut expliquer les résultats des participants de notre étude psychophysique puisque les stimuli vibrotactiles utilisés pouvaient difficilement être codés verbalement et le mode de réponse était de nature motrice et non langagière.

Utilisation des commissures résiduelles du système nerveux central

Une seconde hypothèse pour expliquer la capacité de communication interhémisphérique en l'absence du corps calleux touche l'utilisation accrue des commissures extra-calleuses, la plus fréquemment rapportée étant la commissure antérieure (Ettlinger *et al.*, 1972; 1974; Gott et Saul, 1978). Néanmoins, il est peu probable que cette commissure puisse assurer la communication de l'information tactile et thermique/douloureuse chez les callosotomisés en raison de l'absence de connexions anatomiques entre cette structure et les régions somesthésiques du cerveau (e.g., Jouandet

et Gazzaniga, 1979; Pandya et Seltzer, 1986). De plus, Picard et ses collaborateurs (1990) ont démontré chez des chats callosotomisés que le sectionnement additionnel des commissures extra-calleuses a un impact négligeable sur l'activation bilatérale résiduelle du cortex somesthésique suscitée par une stimulation tactile de la patte. Chez l'humain, Risse et ses collègues (1978) ont démontré des déficits dans le transfert interhémisphérique de l'information tactile chez des patients callosotomisés dont la commissure antérieure a été épargnée, tout comme ce qui a été observé dans l'étude psychophysique de la présente thèse.

Par ailleurs, il est possible que dans l'agénésie du corps calleux, l'absence congénitale de la structure calleuse provoque une organisation différente des autres commissures du système nerveux central. À ce sujet, Bossy (1970) explique l'hypertrophie de la commissure antérieure, observée chez certains agénésiques (e.g., Sperry, 1970; Lemire *et al.*, 1975), par l'ajout de fibres qui auraient dû être destinées au corps calleux. Toutefois, certaines données animales ne montrent pas de corrélation entre l'absence de corps calleux et l'augmentation de la grosseur de la commissure antérieure (e.g., Ozaki *et al.*, 1987) et suggèrent que les axones calleux, qui n'arrivent pas à traverser la ligne médiane pour rejoindre l'hémisphère opposé, ne déroutent pas vers cette commissure (Olavarria *et al.*, 1994). De plus, la commissure antérieure est parfois absente dans l'agénésie du corps calleux (Loeser et Alvord, 1968), comme c'est le cas de l'un des participants de notre étude psychophysique, et ne saurait donc être considérée comme un mécanisme de compensation applicable chez tous les individus atteints d'absence congénitale du corps calleux.

Stratégies de réponse

Certains chercheurs attribuent l'absence de symptômes majeurs de déconnexion calleuse, dans les tâches utilisant des stimulations tactiles, à l'utilisation de stratégies de réponse comme l'indication croisée (*cross-cuing*) (e.g., Sperry, 1968; Gazzaniga, 1970; Bogen, 1985). Elle repose sur l'utilisation d'indices liés à la méthodologie utilisée ou au stimulus lui-même et permettrait une représentation plus diffuse de l'information dans le cerveau. Dans ce contexte, les deux hémisphères cérébraux pourraient avoir accès à certains indices secondaires, ce qui aiderait les individus dépourvus de corps calleux à réaliser les tâches nécessitant normalement une communication interhémisphérique. Dans la littérature, plusieurs façons de bénéficier de l'indication croisée ont été décrites. Une première possibilité consiste à utiliser les indices proprioceptifs de la musculature axiale sollicitée lors de la manipulation des stimuli ou encore ceux de la musculature de la parole lors de l'usage du langage subliminal avec le matériel verbalisable. Une autre possibilité repose sur l'utilisation de l'imagerie mentale dans les tâches où des stimuli familiers et concrets sont employés. Finalement, l'usage d'indices auditifs, olfactifs et/ou thermiques/douloureux, sollicitant des systèmes sensoriels beaucoup moins latéralisés, pourrait permettre aux personnes sans corps calleux d'obtenir une représentation hémisphérique bilatérale de l'information.

Dans notre étude psychophysique, les stimuli étaient appliqués sur la jambe des sujets par l'expérimentateur. Ainsi, comme aucune exploration du matériel n'était requise de la part des participants, la musculature axiale n'a pu être utilisée comme indice proprioceptif. Par ailleurs, la vibration était employée comme stimulation dans les différentes tâches de la condition tactile. Ces stimuli non familiers, abstraits et difficilement verbalisables se prêtaient donc mal à l'utilisation du langage subliminal et de l'imagerie mentale comme stratégie de réponse. De plus, aucun indice olfactif et

thermique/douloureux ne pouvait aider les sujets à réaliser les tâches demandées. Toutefois, même si des bouchons d'oreilles étaient fournis aux participants, la possibilité d'avoir accès à des indices auditifs en provenance du stimulateur vibrotactile ne peut être complètement exclue.

Il est fort probable que les stratégies de réponse décrites précédemment ne représentent que quelques exemples d'indices que peuvent utiliser les individus dépourvus de corps calleux dans les tâches psychophysiques. De plus, l'usage de telles stratégies est généralement attribué aux gens nés sans la plus volumineuse commissure cérébrale. Toutefois, les personnes callosotomisées à l'âge adulte semblent également capables d'utiliser à l'occasion des stratégies de réponse pour compenser l'absence du corps calleux. En fait, dans notre étude psychophysique, les premiers résultats du participant callosotomisé dans la tâche de comparaison bilatérale de stimuli vibrotactiles étaient comparables et même parfois meilleurs que ceux des contrôles. Durant cette épreuve, le patient ayant subi une callosotomie à l'âge adulte prétendait qu'il basait chacune de ses réponses sur une impression lui dictant de répondre avec l'une ou l'autre de ses mains (probablement en lien avec une amorce motrice). Ce sujet répondait donc indépendamment des stimulations appliquées sur ses jambes et il obtenait des résultats au-dessus du seuil du hasard, peu importe le niveau de difficulté de la tâche. Toutefois, les mécanismes physiologiques de la stratégie de réponse utilisée par notre participant callosotomisé demeurent inconnus.

Utilisation de voies somesthésiques non croisées

Plusieurs chercheurs croient que l'utilisation de voies somesthésiques non croisées, conjointement à celle des voies somesthésiques croisées, constitue le mécanisme le plus plausible pour compenser l'absence du corps calleux dans les tâches qui, normalement,

requiert un transfert ou une intégration interhémisphérique de l'information sensorimotrice (e.g., Dennis, 1976; Ettlinger *et al.*, 1974; Jeeves, 1986; Lassonde *et al.*, 1988; Sauerwein *et al.*, 1981). Cette suggestion est appuyée en partie par certaines études ayant réalisé des enregistrements unitaires au niveau des cellules du cortex somesthésique secondaire chez l'animal. En effet, il a été démontré que la polarisation ou le sectionnement du corps calleux n'abolit pas complètement l'activité ipsilatérale dans l'aire S2 suite à une stimulation tactile unilatérale (Innocenti, 1973; Manzoni *et al.*, 1989; Petit *et al.*, 1990; Picard *et al.*, 1990). Ces résultats suggèrent que la plus importante commissure cérébrale n'est pas la seule structure impliquée dans les réponses bilatérales du cortex somesthésique secondaire. À ce sujet, Berkley (1985) a observé chez le chat, suite à des injections unilatérales de marqueurs rétrogrades dans certaines portions du noyau ventropostérolatéral du thalamus (VPL), la présence de projections ipsilatérales partant du noyau de la colonne dorsale de la moelle épinière vers le noyau VPL. Bien que le nombre de neurones à projection ipsilatérale dans le noyau de la colonne dorsale soit petit, ces cellules possèdent une configuration et une morphologie semblables à celles se projetant controlatéralement vers le noyau VPL. Il est donc possible que ces voies non croisées mineures du système lemniscal, présentes même si le corps calleux se développe normalement, se voient renforcées chez les agénésiques pour compenser l'absence congénitale de la principale commissure du cerveau.

Chez l'humain, certaines études électrophysiologiques ont d'ailleurs observé, en plus des réponses controlatérales, de fortes réponses ipsilatérales à une stimulation du nerf médian chez des agénésiques du corps calleux alors qu'aucune activité ou au mieux de très faibles réponses ipsilatérales ont été détectées chez les participants neurologiquement sains (Laget *et al.*, 1977; Vanasse *et al.*, 1994). Ces réponses ipsilatérales à la stimulation venaient présument de voies non croisées du système lemniscal. Nos résultats en

imagerie cérébrale suggèrent également une représentation corticale bilatérale de l'information tactile dans l'agénésie du corps calleux. En effet, nous avons démontré pour la première fois qu'une stimulation tactile unilatérale peut activer au moins une région somesthésique dans les deux hémisphères chez des participants agénésiques. L'absence congénitale du corps calleux semble donc induire des mécanismes compensatoires renforçant des voies alternatives qui permettent à l'hémisphère ipsilatéral de recevoir l'information tactile. L'utilisation de voies somesthésiques non croisées constitue donc une hypothèse plausible permettant d'expliquer nos résultats. Bien sûr, une représentation corticale bilatérale de l'information tactile a également été observée chez les participants contrôles de notre étude d'imagerie cérébrale. Toutefois, il est généralement reconnu que c'est le corps calleux qui, à la suite d'une stimulation tactile unilatérale, contribue majoritairement à l'activation des aires somesthésiques dans les deux hémisphères du cerveau d'individus neurologiquement sains (e.g., Mauguière *et al.*, 1997; Hari et Forss, 1999; Nihashi *et al.*, 2005; Sutherland et tang, 2006). D'ailleurs, tout comme les études de Fabri et ses collaborateurs (1999 ; 2001), aucune activation n'a été détectée au niveau du cortex somesthésique de l'hémisphère ipsilatéral à la stimulation tactile chez notre sujet callosotomisé, suggérant ainsi que lorsque le corps calleux se développe normalement, la latéralisation du système du toucher prédomine et la possibilité pour ce système de se réorganiser quand la commissure cérébrale est sectionnée à l'âge adulte devient limitée.

Par ailleurs, des chercheurs ont également proposé l'utilisation des voies spinothalamiques non croisées pour compenser l'absence du corps calleux chez les agénésiques dans les tâches tactiles nécessitant normalement une communication interhémisphérique de l'information (Dennis, 1976; Sauerwein *et al.*, 1981). À ce sujet, il a été démontré que les connexions spinothalamiques ventrales sont suffisantes pour permettre la lente récupération de la capacité à discriminer des longueurs à la suite du

sectionnement de la colonne dorsale de la moelle épinière, liée au système lemniscal (Mountcastle, 1984). Toutefois, ces connexions ne seraient pas suffisantes pour permettre aux individus callosotomisés à l'âge adulte de réaliser des tâches de transfert et d'intégration interhémisphériques en modalité tactile. Néanmoins, lorsque le système spinothalamique est sollicité pour transmettre l'information thermique/douloureuse, fonction à laquelle il est normalement destiné, nos données comportementales et celles obtenues dans les études antérieures (Stein *et al.*, 1989; Lepore *et al.*, 1997) ne révèlent aucun déficit chez les agnésiques du corps calleux alors que les personnes callosotomisées à l'âge adulte démontrent beaucoup moins de symptômes de déconnexion calleuse qu'en modalité tactile. Dans un même ordre d'idées, nos résultats en imagerie cérébrale ont démontré qu'une stimulation thermique douloureuse unilatérale peut activer au moins une des régions cibles dans les deux hémisphères des participants agnésiques et callosotomisé à l'âge adulte, ce qui confirme que l'information thermique/douloureuse est représentée bilatéralement dans le cerveau sans l'implication du corps calleux. Ces observations rejoignent celles obtenues par Fabri et ses collègues (2002) auprès de sujets qui ont subi un sectionnement de la structure calleuse.

Limites des mécanismes compensatoires

Dans notre étude psychophysique, les résultats ont démontré que les agnésiques du corps calleux peuvent réaliser avec précision des tâches requérant normalement une communication entre les deux hémisphères cérébraux. Néanmoins, il est possible d'émettre l'hypothèse que les sujets agnésiques auraient pris significativement plus de temps à répondre que les participants neurologiquement sains. En effet, il est bien connu que les individus porteurs d'agnésie calleuse sont généralement plus lents pour réaliser des tâches de transfert et d'intégration interhémisphériques (e.g., Jeeves, 1979; Sauerwein *et al.*,

1981; Lassonde *et al.*, 1988). Par ailleurs, dans notre étude d'IRMf, les patrons d'activation cérébrale étaient plus variables chez les agénésiques du corps calleux que chez les sujets contrôles. En effet, les résultats ont montré une activité bilatérale moins fréquente dans le cerveau des participants dépourvus de corps calleux à la naissance. À ce propos, certains chercheurs ont déjà suggéré que l'absence congénitale de la plus volumineuse commissure du cerveau pouvait résulter en un niveau d'activation corticale plus faible (Lassonde, 1986) et que certains changements cellulaires spécifiques rapportés dans l'agénésie calleuse pouvaient affecter la réactivité des deux hémisphères cérébraux (Shoumura *et al.*, 1975).

Ces particularités observées chez les agénésiques du corps calleux peuvent s'expliquer par le fait que la compensation dépend de mécanismes secondaires qui n'ont pas été programmés pour accomplir les activités pour lesquelles ils sont recrutés (Lassonde *et al.*, 1990a). Si nous nous référons au mécanisme compensatoire le plus plausible dans la somesthésie, nous pouvons penser que les voies non croisées ne sont pas aussi fonctionnelles que les voies croisées. D'ailleurs, dans l'étude électrophysiologique de Vanasse et ses collègues (1994), la réponse ipsilatérale à la stimulation du nerf médian était plus faible en amplitude que la réponse controlatérale. Enfin, des mécanismes compensatoires peuvent être privilégiés par rapport à d'autres chez certains individus dépourvus de corps calleux et dans certaines circonstances, ce qui pourrait expliquer les différences intra- et interindividuelles parfois observées dans la manifestation des symptômes de déconnexion (Lassonde *et al.*, 1995). À ce propos, rappelons que des variations ont été notées dans les résultats de notre sujet callosotomisé aux tâches comportementales.

Conclusion et perspectives futures

En somme, notre étude psychophysique révèle pour la première fois que les personnes nées sans corps calleux peuvent effectuer, avec la même précision que les individus neurologiquement sains, des tâches requérant normalement une communication interhémisphérique de l'information douloureuse. De plus, elle démontre à nouveau une certaine capacité à effectuer de telles épreuves comportementales chez des personnes dont le corps calleux a été sectionné à l'âge adulte. Ces résultats suggèrent que la douleur peut être représentée bilatéralement dans le cerveau sans l'implication du corps calleux, ce qui a été confirmé dans notre étude d'imagerie cérébrale.

Par ailleurs, notre étude psychophysique illustre encore une fois l'importance du corps calleux dans le transfert et l'intégration interhémisphériques de l'information tactile puisque des symptômes importants de déconnexion ont été observés chez le participant callosotomisé dans cette modalité. Toutefois, elle suggère aussi la possibilité d'utiliser des mécanismes compensatoires, particulièrement chez les agnésiques du corps calleux. À ce sujet, notre étude d'imagerie cérébrale propose une organisation différente du système du toucher chez les agnésiques du corps calleux. Cette organisation impliquerait des mécanismes permettant une représentation corticale bilatérale de l'information tactile chez cette population. L'utilisation des commissures résiduelles du système nerveux central, l'usage de voies interhémisphériques sous-corticales ou encore l'utilisation de voies somesthésiques non croisées peuvent tous être proposés comme mécanismes compensatoires permettant d'expliquer l'ensemble de nos résultats, mais la dernière option s'avère néanmoins la plus plausible. De plus, certaines stratégies de réponse semblent pouvoir être utilisées en absence du corps calleux et ce, même chez les personnes ayant subi un sectionnement de la commissure à l'âge adulte. Néanmoins, les mécanismes physiologiques de ces stratégies demeurent inconnus. Il serait donc intéressant de faire une

recherche en imagerie cérébrale dans laquelle les participants effectuent une tâche de discrimination qui implique une stimulation somesthésique. Les patrons d'activation cérébrale obtenus pourraient ensuite être comparés à ceux de l'étude d'imagerie présentés dans cette thèse. Cette comparaison permettrait de déterminer les régions corticales liées à l'exécution de la tâche (et peut-être à l'utilisation de stratégies de réponse) de celles suscitées par une stimulation somesthésique passive.

RÉFÉRENCES

Akelaitis AJ. A study of gnosis, praxis and language following section of the corpus callosum and the anterior commissure. *J Neurosur* 1944; 1: 94-102.

Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9: 463-84.

Apuzzo MLJ, Chikovani OK, Gott PS, Teng EL, Zee CS, Gianotta SL, Weiss MH. Transcallosal, interforaminal approaches for lesions affecting the third ventricle: surgical considerations and consequences. *Neurosurgery* 1982; 10: 547-54.

Bailey P, Bonning V. *The isocortex of man*. Chicago: University of Illinois Press, 1951.

Banich MT. Interhemispheric processing: theoretical considerations and empirical approaches. In : Davidson RJ, Hugdahl K, editors. *Brain asymmetry*. Cambridge : MIT Press; 1995. pp. 271-300.

Bayard S, Gosselin N, Robert M, Lassonde M. Inter- and intra-hemispheric processing of visual event-related potentials in the absence of the corpus callosum. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 401-14.

Berkley KJ. Projections from the dorsal column nuclei to the ipsilateral ventral posterolateral nucleus of the cat thalamus. *Anat Rec* 1985; 211: 20A.

Bloom JS, Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychol Rev* 2005; 15: 59-71.

Bogen JE. The callosal syndrome. In: Heilman KM, Valenstein E, editors. *Clinical neuropsychology*. New-York: University Press; 1985. pp. 308-59.

Bossy JG. Morphological study of a case of complete isolated and asymptomatic agenesis of the corpus callosum. *Arch Anat Histol Embryol* 1970; 53: 289-340.

Bushnell MC, Duncan, GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JI, Carrier B. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7705-09.

Changeux JP. *L'homme neuronal*. Paris: Fayard, 1983.

Chiarello C. A house divided ? Cognitive functioning with callosal agenesis. *Brain Lang* 1980; 11: 128-58.

Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, Gjedde A, Bushnell MC, et al. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 1994; 14: 4095-108.

Cusick CG, Kaas JH. Interhemispheric connections of cortical sensory and motor representations in primates. In : Lepore F, Ptito M, Jasper HH, editors. *Two hemispheres - one brain: functions of the corpus callosum*. New York : Alan Liss; 1986. pp. 83-102.

Denenberg VH. Hemispheric laterality in animals and the effect of early experience. *Behav Brain Sci* 1981; 1: 291-99.

Dennis M. Impaired sensory and motor differentiation with corpus callosum agenesis: a lack of callosal inhibition during ontogeny? *Neuropsychologia* 1976; 14: 455-69.

Disbrow E, Roberts T, Krubitzer L. Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of *Homo sapiens*: evidence for SII and PV. *J comp neurol* 2000; 418: 1-21.

Donoso AD, Santander M. Síndrome de desconexión en agenesia del cuerpo calloso. *Neurol Columbia* 1982; 6: 177-85.

Doty RW, Negrao N, Yamaga K. The unilateral engram. *Acta Neurobiol Exp* 1973; 33: 711-28.

Duquette M., Rainville P, Alary F, Lassonde M, Lepore F. Ipsilateral cortical representation of tactile and painful information in acallosal and callosotomized subject. *Neuropsychologia* 2008; 46: 2274-2279.

Ettlinger G, Blakemore CB, Milner AD, Wilson J. Agnesis of the corpus callosum: a behavioral investigation. *Brain* 1972; 95: 327-46.

Ettlinger G, Blakemore CB, Milner AD, Wilson J. Agnesis of the corpus callosum: a further behavioral investigation. *Brain* 1974; 97: 225-34.

Fabri M, Polonara G, Quattrini A, Salvolini U, Del Pesce M, Manzoni T. Role of the corpus callosum in the somatosensory activation of the ipsilateral cerebral cortex : an fMRI study on callosotomized patients. *Eur J Neurosci* 1999; 11 : 3983-94.

Fabri M, Polonara G, Del Pesce M, Quattrini A, Salvolini U, Manzoni T. Posterior corpus callosum and interhemispheric transfer of somatosensory information : an fMRI and neuropsychological study of a partially callosotomized patient. *J Cogn Neurosci* 2001; 13 : 1071-79.

Fabri M, Polonara G, Quattrini A, Salvolini U. Mechanical noxious stimuli cause bilateral activation of parietal operculum in callosotomized subjects. *Cereb Cortex* 2002; 12 : 446-51.

Fabri M, Polonara G, Mascioli G, Paggi A, Salvolini U, Manzoni T. Contribution of posterior corpus callosum to the interhemispheric transfer of tactile information. *Cogn Brain Res* 2005a; 24: 73-80.

Fabri M, Polonara G, Salvolini U, Manzoni T. Bilateral cortical representation of the trunk midline in human first somatic sensory area. *Hum Brain Mapp* 2005b; 25: 287-96.

Fabri M, Polonara G, Mascioli G, Paggi A, Salvolini U, Manzoni T. Contribution of the corpus callosum to bilateral representation of the trunk midline in the human : an fMRI study of callosotomized patients. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 3139-48.

Fecteau S, Lassonde M, Théoret H. Modulation of motor cortex excitability during action observation in disconnected hemisphere. *Neuroreport* 2005; 16: 1591-4.

Ferriss GS, Dorsen MM. Agenesis of the corpus callosum. *Neuropsychological studies. Cortex* 1975; 11: 95-122.

Field M, Ashton R, White K. Agenesis of the corpus callosum: report of two pre-school children and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 1978; 20: 47-61.

Frot M, Mauguière F. Timing and spatial distribution of somatosensory responses recorded in the upper bank of the sylvian fissure (SII area) in humans. *Cereb Cortex* 1999; 9: 854-63.

Galin D, Diamond R, Herron J. Development of crossed and uncrossed tactile localization on the fingers. *Brain lang* 1977; 4: 588-90.

Galin D, Johnaston J, Nakel L, Herron J. Development of the capacity for tactile information transfer between hemispheres in normal children. *Science* 1979; 204: 1330-32.

Gardner EP, Martin JH, Jessell TM. The bodily senses. In : Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. *Principles of neural science*. New York : McGraw-Hill; 2000. pp. 430-50.

Gazzaniga MS, Bogen JE, Sperry RW. Some functional effects of sectioning the cerebral commissures in man. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1962; 48: 1765-69.

Gazzaniga MS, Bogen JE, Sperry RW. Laterality effects in somesthesia following cerebral commissurotomy in man. *Neuropsychologia* 1963; 1: 209-15.

Gazzaniga MS, Bogen JE, Sperry RW. Dyspraxia following division of the cerebral commissures. *Arch Neurol* 1967 ; 16 : 606-12.

Gazzaniga MS. *The bisected brain*. New-York : Appleton Century-Crofts, 1970.

Gazzaniga MS, Ledoux JE. *The integrated mind*. New-York: Plenum Press, 1978.

Gazzaniga MS. Cerebral specialization and interhemispheric communication: does the corpus callosum enable the human condition? *Brain* 2000; 123: 1293-326.

Geffen G, Nilsson J, Quinn K, Teng EL. The effect of lesions of the corpus callosum on finger localization. *Neuropsychologia* 1985; 23: 497-514.

Geffen G, Nilsson J, Simpson DA, Jeeves MA. The development of interhemispheric transfer of tactile information in cases of callosal agenesis. In : Lassonde M, Jeeves MA, editors. *Callosal agenesis - a natural split-brain?* New York : Plenum Press; 1994. pp. 185-97.

Goldman PS, Galkin, TW. Prenatal removal of frontal association cortex in the fetal rhesus monkey : anatomical consequences in postnatal life. *Brain Res* 1978; 152 : 451-85.

Goldman-Rakic PS. Development and plasticity of primate frontal association cortex. In: Schmidt FO, editor. Organization of the cerebral cortex. Cambridge: MIT Press; 1981. pp. 69-97.

Goldstein MN, Joynt RJ. Long-term follow-up of a callosal-sectioned patient. Report of a case. Arch Neurol 1969; 20: 96-102.

Gott PS, Sault RE. Agenesis of the corpus callosum: limits of functional compensation. Neurology 1978; 28: 1272-79.

Guillemot J-P, Richer L, Prevost L, Ptito M, Lepore F. Receptive fields properties of somatosensory callosal fibers in the monkey. Brain Res 1987; 402 : 293-302.

Guillemot J-P, Lepore F, Prevost L, Richer L, Guilbert M. Somatosensory receptive fields of fibers in the rostral corpus callosum of the cat. Brain Res 1988; 441: 221-32.

Guillemot J-P, Richer L, Ptito M, Guilbert M, Lepore F. Somatosensory receptive field properties of corpus callosum fibres in the raccoon. J comp neurol 1992; 321: 124-32.

Hari R, Forss N. Magnetoencephalography in the study of human somatosensory cortical processing. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1999; 354: 1145-54.

Innocenti GM, Manzoni T, Spidalieri G. Relevance of the callosal transfer in defining the peripheral reactivity of somesthetic cortical neurones. Arch Ital Biol 1973; 111 : 187-221.

Jeeves MA. A comparison of interhemispheric transmission time in acallosals and normals. *Psychon Sci* 1969; 16: 265-6.

Jeeves MA. Some limits to interhemispheric integration in cases of callosal agenesis and partial commissurotomy. In: Russell IS, Van Hoff MW, Berlucchi G, editors. *Structure and function of the cerebral commissures*. London: Mcmilland; 1979. pp. 449-74.

Jeeves MA. Callosal agenesis: neural and developmental adaptations. In : Lepore F, Ptito M, Jasper HH, editors. *Two hemispheres - one brain: functions of the corpus callosum*. New York : Alan Liss; 1986. pp. 403-421.

Jeeves Ma, Milner AD. Specificity and plasticity in interhemispheric integration: evidence from callosal agenesis. In: Ottoson D, editor. *The duality and unity of the brain: unified functioning and specialization of the hemispheres*. Basingstoke: Mcmillan; 1987. pp 312-34.

Jeeves MA, Silver PH, Jacobson I. Bimanual coordination in callosal agenesis and partial commissurotomy. *Neuropsychologia* 1988; 26: 833-50.

Jeeves MA. Callosal agenesis - a nature split-brain: overview. In : Lassonde M, Jeeves MA, editors. *Callosal agenesis - a natural split-brain?* New York : Plenum Press; 1994. pp. 285-99.

Jones EG, Powell TPS. Connexions of somatic sensory cortex of the rhesus monkey. II. Contralateral connexions. *Brain* 1969 ; 92 : 717-30.

Jouandet ML, Gazzaniga MS. Cortical field of origin of the anterior commissure of the rhesus monkey. *Exp Neurol* 1979; 66: 381-97.

Kakigi R, Koyama S, Hoshiyama M, Kitamura Y, Shimojo M, Watanabe S. Pain-related magnetic fields following CO₂ laser stimulation in man. *Neurosci Lett* 1995; 192: 45-8.

Kanda M, Nagamine T, Ikeda A, Ohara S, Kunieda T, Fujiwara N, et al. Primary somatosensory cortex is actively involved in pain processing in human, *Brain Res* 2000; 853: 282-89.

Kelly JP. Trigeminal system. In : Kandel ER, Schwartz JH, editors. *Principles of neural science*. New York : Elsevier; 1985. pp. 562-83.

Kertesz A, Pold M, Howell J, Black SE. Cerebral dominance, sex, and callosal size in MRI. *Neurology* 1987; 37: 1385-8.

Kitamura Y, Kakigi R, Hoshiyama M, Koyama S, Watanabe S, Shimojo M. Pain-related somatosensory evoked magnetic fields following lower limb stimulation. *J Neurol Sci* 1997; 145: 187-94.

Komaba Y, Senda M, Ohyama M, Mori T, Ishii K, Mishina M, Kitamura S, Terashi A. Bilateral representation of language function: agenesis of the corpus callosum by Wada and PET activation. *J Neuroimaging* 1998; 8: 246-9.

Laget P, D'Allest AM, Fihey R, Lortholary O. L'intérêt des potentiels évoqués somesthésiques homolatéraux dans les agénésies du corps calleux. *Rev EEG Neurophysiol clin* 1977 ; 7 : 498-502.

Lassonde M, Ptito M, Laurencelle L. Étude tachistoscopique de la spécialisation hémisphérique chez l'agénésie du corps calleux. *Rev Can Psych* 1984 ; 38 : 527-36.

Lassonde M. The facilitatory influence of the corpus callosum on intrahemispheric processing. In : Lepore F, Ptito M, Jasper HH, editors. *Two hemispheres: One Brain*. New York : Alan Liss; 1986. p. 385-401.

Lassonde, M, Sauerwein H, Geoffroy G, Decarie M. Effects of early and late transection of the corpus callosum in children: a study of tactile and tactuomotor transfer and integration. *Brain* 1986; 109: 953-67.

Lassonde M, Sauerwein H, McCabe N, Laurencelle L, Geoffroy G. Extend and limits of cerebral adjustment to early section or congenital absence of the corpus callosum. *Behav Brain Res* 1988; 30 : 165-81.

Lassonde M, Ptito M, Lepore F. La plasticité du système calleux. *Rev Can Psych* 1990a; 44 : 166-79.

Lassonde M, Bryden MP, Demers P. The corpus callosum and cerebral speech lateralization. *Brain Lang* 1990b; 38: 195-206.

Lassonde M, Sauerwein H, Chicoine A-J, Geoffroy G. Absence of disconnexion syndrome in callosal agenesis and early callosotomy: brain reorganization or lack of structural specificity during ontogeny? *Neuropsychologia* 1991; 29: 481-95.

Lassonde M, Jeeves MA. *Callosal agenesis - a natural split-brain?* New York : Plenum Press; 1994.

Lassonde M, Sauerwein HC, Lepore F. Extent and limits of callosal plasticity: presence of disconnection symptoms in callosal agenesis. *Neuropsychologia* 1995; 33: 989-1007.

Lehmann HJ, Lampe H. Observations on interhemispheric transmission of information in a patient with corpus callosum defect. *Eur Neurol* 1970; 4: 129-47.

Lemire RJ, Loeser JD, Leech RW, Alvord EC. *Normal and abnormal development of the human nervous system.* Hagerstown: Harper and Row; 1975.

Lepore F, Ptito M, Guillemot J-P. The role of the corpus callosum in midline fusion. In : Lepore F, Ptito M, Jasper HH, editors. *Two hemispheres - one brain: functions of the corpus callosum.* New York : Alan Liss; 1986. pp. 211-29.

Lepore F, Lassonde M, Veillette N, Guillemot J-P. Unilateral and bilateral temperature comparisons in acallosal and split-brain subjects. *Neuropsychologia* 1997; 35: 1225-31.

Lessard N, Lepore F, Villemagne J, Lassonde M. Sound localization in callosal agenesis and early callosotomy subjects: brain reorganization and/or compensatory strategies. *Brain* 2002; 125: 1039-53.

Loeser JD, Alvord EC. Agenesis of the corpus callosum. *Brain* 1968; 91: 553-70.

McKenna TM, Whitsel BL, Dreyer DA, Metz CB. Organization of cat anterior parietal cortex: relation among cytoarchitecture, single neuron function properties, and interhemispheric connectivity. *J Neurophysiol* 1981; 45: 667-97.

Manzoni T, Barbaresi P, Bellardinelli E, Caminiti R. Callosal projections from the two body midlines. *Exp Brain Res* 1980; 39 : 1-9.

Manzoni T, Barbaresi P, Conti F, Fabri M. The callosal connections of the primary somatosensory cortex in the neural bases of midline fusion. *Exp Brain Res* 1989; 76 : 251-66.

Mauguière F, Merlet I, Forss N, Vanni S, Jousmäki V, Adeleine P, et al. Activation of a distributed somatosensory cortical network in the human brain. A dipole modelling study of magnetic fields evoked by median nerve stimulation. Part I: location and activation timing of SEF sources. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 104: 281-9.

Milner AD, Jeeves MA. A review of behavioral studies of agenesis of the corpus callosum. In: Russell IS, Van Hoff MW, Berlucchi G, editors. *Structure and function of the cerebral commissures*. London: Mcmilland; 1979. pp. 428-48.

Milner AD, Jeeves MA. The functions of the corpus callosum in infancy and adulthood. *Behav Brain Sci* 1981; 4: 30-1.

Mountcastle MB. Central nervous mechanisms in mechanoreceptive sensibility. In: Brookhart JM, Mountcastle MB, editors. *Handbook of physiology: the nervous system*. Bethesda: American Psychological Society; 1984. pp. 789-878.

Moscovitch M. The development of lateralization of language functions and its relation of cognitive and linguistic development: a review and some theoretical speculations. In: Segalowitz SJ, Gruber FA, editors. *Language development and neurological theory*. New-York: Academic Press; 1977. pp. 193-211.

Myers RE. Function of corpus callosum in interocular transfer. *Brain* 1956; 79: 358-63.

Myers RE, Sperry RW. Interhemispheric communication through the corpus callosum: Mnemonic carry-over between the hemispheres. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1958; 80: 298-304.

Nebes RD, Sperry RW. Hemispheric disconnection syndrome with cerebral birth injury in the dominant arm area. *Neuropsychologia* 1971; 9: 247-59.

Nihashi T, Naganawa S, Sato C, Kawai H, Nakamura T, Fukatsu H et al. Contralateral and ipsilateral responses in primary somatosensory cortex following electrical median nerve stimulation - an fMRI study. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 842-8.

Olavarria J, Serra-Oller MM, Yee KY, Van Sluyters RC. Pattern of interhemispheric connections in mice with congenital deficiencies of the corpus callosum. In : Lassonde M, Jeeves MA, editors. Callosal agenesis - a natural split-brain? New York : Plenum Press; 1994. pp. 135-46.

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

Ozaki HS, Murakami TH, Toyoshima T, Shimada M. The fibers which leave the Probst's longitudinal bundle seen in the brain of an acallosal mouse: A study with the horseradish peroxidase technique. *Brain Res* 1987; 400: 239-46.

Paillard J, Michel F, Stelmach G. Localization without content: a tactile analogue of blind sight. *Arch Neurol* 1983; 40: 548-51.

Pandya DN, Seltzer B. The topography of commissural fibers. In : Lepore F, Ptito M, Jasper HH, editors. Two hemispheres - one brain: functions of the corpus callosum. New York : Alan Liss; 1986. pp. 47-73..

Paul LK, Brown WS, Adolphs R, Tyszka JM, Richards LJ, Mukherjee P, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 287-99.

Paulson PE, Minoshima S, Morrow TJ, Casey KL. Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain* 1998; 76 : 223-29.

Petit D, Lepore F, Picard N, Guillemot J-P. Bilateral receptive fields in cortical area SII: contribution of the corpus callosum and other interhemispheric commissures. *Somatosens Mot Res* 1990; 7: 97-112.

Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain : a review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 2000; 30: 263-88.

Picard N, Lepore F, Ptito M, Guillemot J-P. Bilateral interaction in the second somatosensory area (SII) of the cat and contribution of the corpus callosum. *Brain Res* 1990; 536: 97-104.

Ploner M, Schmitz F, Freund HJ, Schnitzler A. Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing. *J Neurophysiol* 1999; 81: 3100-4.

Price DD, Bush FM, Long S, Harkins SW. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain* 1994; 56: 217-26.

Ptito M, Lepore F. Interocular transfer in cats with early callosal transection. *Nature* 1983; 301: 513-15.

Quinn K, Geffen G. The development of tactile transfer of information. *Neuropsychologia* 1986; 24: 793-804.

Rainville P, Feine JS, Bushnell MC, Duncan GH. A psychophysical comparison of sensory and affective responses to four modalities of experimental pain. *Somatosens Mot Res* 1992; 9:265-77.

Rainville P, Duncan GH, Bushnell MC. Représentation cérébrale de l'expérience subjective de la douleur chez l'homme. *Med Sci (Paris)* 2000; 16: 519-27.

Reynolds DM, Jeeves MA. Further studies of tactile perception and motor coordination in agenesis of the corpus callosum. *Cortex* 1977; 13: 257-72.

Riecker A, Ackermann H, Schmitz B, Kassubek J, Herrnberger B, Steinbrink C. Bilateral language function in callosal agenesis: an fMRI and DTI study. *J Neurol* 2007; 254: 528-30.

Risse GL, Ledoux J, Springer SP, Wilson DH, Gazzaniga MS. The anterior commissure in man: functional variation in a multisensory system. *Neuropsychologia* 1978; 16: 23-31.

Rohmer F, Wackenheim A, Vrousos C. Les agénésies du corps calleux. Paris : Masson, 1959.

Russel JR, Reitan RM. Psychological abnormalities in agenesis of the corpus callosum. *J Nerv Ment Dis* 1955; 121: 205-14.

Sauerwein H, Lassonde M, Cardu B, Geoffroy G. Interhemispheric integration of sensory and motor functions in agenesis of the corpus callosum. *Neuropsychologia* 1981; 19: 445-54.

Sauerwein HC, Lassonde M. Intra- and interhemispheric processing of visual information in callosal agenesis. *Neuropsychologia* 1983; 21: 167-71.

Sauerwein HC, Nolin P, Lassonde M. Cognitive functioning in callosal agenesis. In : Lassonde M, Jeeves MA, editors. *Callosal agenesis - a natural split-brain?* New York : Plenum Press; 1994. pp. 221-33.

Schiavetto A, Lepore F, Lassonde M. Somesthetic discrimination thresholds in the absence of the corpus callosum. *Neuropsychologia* 1993; 31: 695-707.

Shoumura K, Ando T, Kato K. Structural organization of callosal OBG in human corpus callosum agenesis. *Brain Res* 1975; 93: 241-52.

Silver PH, Jeeves MA. Motor coordination in callosal agenesis. In : Lassonde M, Jeeves MA, editors. *Callosal agenesis - a natural split-brain?* New York : Plenum Press; 1994. pp. 207-19.

Sperry RW. Hemisphere disconnection and unity in conscious awareness. *Am Psychol* 1968; 23: 723-33.

Sperry RW, Gazzaniga M, Bogen JE. Interhemispheric relationships: the neocortical commissures; syndrome of hemispheric disconnection. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier; 1969. pp.273-90.

Sperry RW. Cerebral dominance in perception. In: Young FA, Lindsley DB, editors. *Early experience and visual information processing in perceptual and reading disorders*. Washington: National Academy of Sciences; 1970. pp. 167-78.

Stein BE, Price DD, Gazzaniga MS. Pain perception in a man with total corpus callosum transection. *Pain* 1989; 38 : 51-6.

Sutherland Mt, Tang AC. Reliable detection of bilateral activation in human primary somatosensory cortex by unilateral median nerve stimulation. *Neuroimage* 2006; 33: 1042-54.

Talbot JD, Marret TS, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991; 25: 1355-8.

Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. Stuttgart: Thieme; 1988.

Temple C, Ilsey J. Sounds and shapes : language and spatial cognition in callosal agenesis. In : Lassonde M, Jeeves MA, editors. Callosal agenesis - a natural split-brain? New York : Plenum Press; 1994. pp. 261-73.

Torquati K, Pizella V, Babiloni C, Del Gratta C, Della Penna S, Ferretti A et al. Nociceptive and non-nociceptive sub-regions in the human secondary somatosensory cortex: an MEG study using fMRI constraints. *Neuroimage* 2005; 26: 48-56.

Vanasse M, Forest L, Lassonde M. Short- and middle-latency somatosensory evoked potentials in callosal agenesis. In : Lassonde M, Jeeves MA, editors. Callosal agenesis - a natural split-brain? New York : Plenum Press; 1994. pp. 207-20.

Van Wagenen WP, Herren RY. Surgical division of commissural pathways in the corpus callosum. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1940; 44: 740-59.

Volpe BT, Sidtis JJ, Holtzman JD, Wilson DH, Gazzaniga MS. Cortical mechanisms involved in praxis: observations following partial and complete section of the corpus callosum in man. *Neurology* 1982; 32: 645-50.

Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *Clin Neurophysiol* 1997; 14: 2-31.

Weinstein S. Intensive and extensive aspects of tactile sensitivity as a function of body part, sex, and laterality. In : Kenshalo DK, editor. *The skin senses*. Springfield : C.C. Thomas; 1968. pp. 195-222.

Yakovlev PI. Lecours AR. The myelogenic cycles of regional maturation of the brain. In: Minowski A editor. Regional development of the brain early in life. Oxford: Blackwell; 1967. pp. 3-7.