

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

**Rôle des ganglions de la base lors de mouvements
d'origine interne et externe des mains dominante et non-
dominante; une étude IRMf.**

par

Félix-Étienne François-Brosseau

Université de Montréal

Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en Sciences biomédicales

Avril 2007

© Félix-Étienne François-Brosseau, 2007



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Rôle des ganglions de la base lors de mouvements d'origine interne et externe des mains
dominante et non-dominante; une étude IRMf.

présenté par :

Félix-Étienne François-Brosseau

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Julien Doyon, président-rapporteur

Oury Monchi, directeur de recherche

Alain Ptito, membre du jury

Résumé

Il a été proposé que le putamen est plus impliqué lors de mouvements d'origine interne (MOI) par rapport aux mouvements d'origine externe (MOE). De plus, l'augmentation de l'activité dans le noyau sous-thalamique (NST) a été observée en lien avec la sélection d'un mouvement et l'inhibition d'événements moteurs concurrents. Cependant, leurs rôles demeurent obscurs lors de mouvements de doigts de la main non dominante. Dans cette étude, nous avons étudié le rôle du putamen et du NST lors d'une tâche des mains dominante et non-dominante de mouvement de doigts en IRMf 3T. Quatorze adultes (7 mâles) droitiers en bonne santé ont participé à cette étude. Les participants devaient compléter une tâche ayant 3 conditions par main : une condition de MOI alternés, une condition de MOE alternés et une condition contrôle de MOE répétés. Les contrastes utilisés comparaient les MOI alternés aux deux conditions MOE ainsi que les MOE alternés au contrôle. Six séries fonctionnelles T2* furent acquises. Une augmentation bilatérale de l'activité du putamen a été observée lors de tous les contrastes, excepté les MOE alternés comparés au contrôle pour la main gauche. Une activité accrue du NST a été observée en comparant les MOI alternés au contrôle pour les deux mains ainsi qu'en comparant les MOE alternés aux répétés. À travers les contrastes, les conditions utilisant la main gauche ont impliqué des activations corticales et sous-corticales plus hautes et plus nombreuses que pour la main droite. Nous proposons que l'activité accrue du putamen est liée à la planification et l'exécution de nouveaux mouvements d'origine interne pour les mouvements alternés comparés au contrôle. Peu importe la main, le NST est impliqué dans les conditions MOI comparées au contrôle, dans lesquelles le mouvement est interne et l'inhibition d'événements moteurs concurrents est nécessaire par rapport aux MOE dans lesquels le mouvement est déterminé de façon externe. En comparant les foyers d'activation de la main gauche par rapport à la main droite, les activités accrues au niveau cortical et sous-cortical étaient plus nombreuses, possiblement parce que pour des humains droitiers, des mouvements de la main gauche sont plus complexes et moins familiers.

Mots-clés : NST, putamen, IRMf, main dominante et non-dominante, origine interne, origine externe

Abstract

It has been proposed that the putamen is more involved during self-initiated (SI) novel movements than in externally-triggered (ET) ones. Furthermore, increased activation of the subthalamic nucleus (STN) has been linked with movement selection and inhibition of concurring motor events. However, their role remains unclear in the context of bimanual finger movements. In this study, we used 3T fMRI to study their role in the context of a bimanual finger movement task, in healthy right-handed young adults. For each hand, the participant had to perform a SI condition, an ET condition and a control one. We focused on three contrasts, SI vs. control, ET vs. control, and SI vs. ET conditions. The results showed significantly increased activity in the putamen bilaterally in all contrasts, except, for the left hand, when the ET condition was compared to control. The observed results provide further evidence that the putamen is required for the planning and execution of non-routine movements, particularly for SI novel movements. Significant increased STN activation was observed when comparing SI to control for the left and the right hand. However, when comparing the SI conditions to the ET conditions, it was only observed for the left hand. The patterns of activity observed in the STN indicate its involvement in movement selection and inhibition of concurrent ones. Finally, throughout the contrasts, greater and larger cortical and subcortical activation was observed for conditions using the left hand than the right one, which leads us to propose that in right-handed humans, fine motor movements of the left hand require more resources, both cortically and subcortically.

Keywords : fMRI, putamen, STN, self-initiated, externally triggered, bimanual task, finger movement

Table des matières

Résumé	ii
Résumé anglais (Abstract)	iii
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures	vii
Liste des sigles et abréviations	viii
Liste des annexes	ix
Dédicace	x
Remerciements.....	xi
CHAPITRE 1	1
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
1.1 – Les ganglions de la base	2
1.1.1 – Anatomie des ganglions de la base	3
1.1.2 – Le noyau sous-thalamique	5
1.1.3 – Le putamen	7
1.1.4 – L'aire préfrontale dorsolatérale.....	7
1.2 – Boucles cortico-striatales.....	8
1.2.1 – Boucle motrice	9
1.2.2 – Boucle préfrontale dorsolatérale	10
1.3 – Les origines du mouvement.....	10
1.4 – Tâche des mains dominante et non-dominante	12

1.5 – La neuroimagerie.....	13
1.5.1 - Formation du signal RMN.....	14
1.5.2 - Acquisition des images anatomiques.....	17
1.5.3 – Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).....	17
1.5.3.1 – Paradigmes IRMf.....	19
1.5.3.2 – Modélisation de la réponse hémodynamique	20
1.5.3.3 - Contrastes.....	22
1.6 - Problématique et méthodologie.....	22
CHAPITRE 2.....	25
ARTICLE	25
Role of the basal ganglia in self-initiated and externally triggered in bimanual movements; an fMRI study.	25
CHAPITRE 3.....	59
DISCUSSION	59
CHAPITRE 4.....	69
CONCLUSION.....	69
BIBLIOGRAPHIE.....	73
RÉFÉRENCES ÉLECTRONIQUES	83
ANNEXES.....	I

Liste des tableaux

Tableau I - Augmentations significatives de l'activité lors de mouvements d'origine interne alternés par rapport aux mouvements d'origine externe répétés	36
Tableau II - Augmentations significatives de l'activité lors de mouvements d'origine externe alternés par rapport aux mouvements d'origine externe répétés	39
Tableau III - Augmentations significatives de l'activité lors de mouvements d'origine interne alternés par rapport aux mouvements d'origine externe alternés	42
Tableau IV - Augmentations significatives de l'activité préfrontale et sous-corticale dans tous les contrastes	45

Liste des figures

Figure 1: Afférences et efférences des ganglions de la base.....	5
Figure 2 : Boucles motrice et dorsolatérale préfrontale.....	10
Figure 3 : Moment magnétique	14
Figure 4 : Impulsions de radiofréquence et relaxation.....	15
Figure 5 : Écho de spin.....	16
Figure 6 : Paradigme en blocs	20
Figure 7 : Paradigme événementiel	20
Figure 8 : Modélisation de la réponse hémodynamique	21
Figure 9 : Représentation de la tâche utilisée lors de l'étude IRMf.....	31
Figure 10 : Augmentation de l'activité du NST dans divers contrastes	38
Figure 11 : Augmentations de l'activité du putamen lors de mouvements d'origine interne alternés par rapport au contrôle	41
Figure 12 : Augmentations de l'activité du noyau caudé lors de mouvements d'origine interne alternés par rapport au contrôle	41
Figure 13 : Augmentation de l'activité du DLPFC dans divers contrastes	44

Liste des sigles et abréviations

AVC : Accident vasculaire cérébral	MCST : Montreal Card-Sorting Task
BA : Aire de Brodmann	N.acc. : Nucleus accumbens
B_0 : Champ magnétique de l'aimant	NC : Noyau caudé
BOLD : Blood oxygenation level dependant contrast	PPC : Cortex pariétal postérieur
CC : Cortex cingulé	SE : Spin echo
DLPFC : Cortex préfrontal dorsolatéral	SI : Self-initiated
ET : Externally triggered	SMA : Supplementary motor area
EMG : Électromyogramme	SNpc : Substantia nigra par compacta
GPe : Globus pallidus externa	SNpr : Substantia nigra par reticularis
GPI : Globus pallidus interna	NST : Subthalamic nucleus
HRF : Fonction de la réponse hémodynamique	T : Tesla
IRM/IRMf : Imagerie par résonance magnétique (fonctionnelle)	TE : Temps d'écho
M_0 : Moment magnétique	TR : Temps de répétition
	T1 : Temps de relaxation longitudinal
	T2 : Temps de relaxation transversal
	WCST : Wisconsin Card-Sorting Task

Liste des annexes

Annexe I - Aires de Brodmann.....	I
Annexe II - Les ganglions de la base.....	II
Annexe III - Formulaire de consentement :.....	III
Annexe IV - Edinburg Handedness Inventory :.....	X
Annexe V - Directives de la tâche :.....	XI

*« On fait la science avec des faits, comme on
fait une maison avec des pierres : mais une
accumulation de faits n'est pas plus une
science qu'un tas de pierres n'est une
maison. »*

- Henri Poincaré.

*À tous ceux qui
m'ont toujours encouragé.*

Remerciements

Je tiens à remercier spécialement mon directeur de recherche, Oury Monchi, qui m'a permis, grâce à sa capacité d'enseignement et ses questionnements, de réfléchir et d'être plus critique, me permettant du même coup d'apprendre énormément et d'avancer. Son soutien moral et sa persévérance m'ont aidé à terminer ce travail.

Je suis également très reconnaissant envers tous les membres de l'équipe du laboratoire PCAN (Parkinson's disease, Cognition, Action, and Neuroimaging) qui ont tous contribué à leur façon à mon projet de recherche : Claudine Gauthier, France Simard et Jean-Sébastien Provost pour leur aide dans le déroulement de mon projet et la rédaction, Micheal Petrides et Antonio Strafella pour leurs précieux conseils concernant les résultats et la tâche, Carolyn Hurst, Marlène Tremblay et André Cyr pour leur soutien technique à l'imagerie magnétique fonctionnelle ainsi qu'à tous les membres du centre de recherche, étudiants, chercheurs et employés qui ont contribué à rendre mon séjour le plus agréable possible.

Enfin, je remercie également ma famille et mes amis sans qui, tout au long de mon parcours, tout ceci n'aurait jamais été possible.

Chapitre 1

Introduction générale

1.1 – Les ganglions de la base

Les ganglions de la base sont généralement associés à l'apprentissage et au contrôle moteur. Cependant, certaines études récentes ont montré son implication dans des fonctions cognitives et exécutives telles que la planification et le changement de règle (Monchi et coll., 2001, 2006). De plus, des études (Hallett and Khoshbin, 1980) suggèrent que les ganglions de la base déterminent les paramètres de base d'un mouvement ainsi que facilitent les mouvements complexes. Les ganglions de la base regroupent plusieurs différents noyaux qui sont impliqués dans de nombreuses fonctions telles que la cognition, le contrôle moteur et la posture (Mink, 1996). Plus spécifiquement, plusieurs rôles ont été suggérés pour le contrôle moteur des ganglions de la base : la détermination des paramètres des mouvements, la préparation des mouvements, l'automatisme, l'inhibition d'événements moteurs concurrents, la facilitation de mouvements séquentiels, l'adaptation motrice, la facilitation de mouvements menant à une récompense, la planification et l'apprentissage moteur (Brooks et coll., 1995). Malgré que, globalement, les ganglions de la base ont un rôle connu dans la préparation et l'exécution de mouvements, les rôles spécifiques de ses différents noyaux restent obscurs. Lors de chaque mouvement, il existe des processus liés à la préparation et l'exécution du mouvement ainsi que des événements moteurs concurrents qui doivent être inhibées afin de permettre un mouvement précis et efficace. Il faut également considérer l'apport de ces structures pour la posture, par exemple, afin que tout mouvement soit cohérent.

Les personnes atteintes de lésions dégénératives ou autres dans ces noyaux souffrent généralement de posture anormale, de la bradykinésie, de l'hémiballisme ou une combinaison de ces déficits. Certaines maladies atteignant les ganglions de la base résultent en de sévères troubles moteurs : des désordres hyperkinétiques spontanés tels que dans les maladies de la Tourette et de Huntington, des mouvements diminués hypokinétiques tels que dans la maladie de Parkinson, la paralysie supranucléaire progressive ainsi que certaines stéréotypies motrices (Herrero et coll., 2002). Les patients

atteints de la maladie de Parkinson, qui atteignent les voies nigrostriatales, ont un ralentissement de leurs mouvements, particulièrement lorsqu'ils sont volontaires (Marsden 1989). Les mouvements volontaires et simultanés sont principalement affectés, puisqu'ils demandent de la planification et de l'exécution supplémentaires (Benecke et coll. 1986, 1987). Ces études lésionnelles permettent de confirmer le rôle que possèdent les ganglions de la base dans la fonction motrice.

1.1.1 – Anatomie des ganglions de la base

Les ganglions de la base sont composés de deux structures primaires d'entrée, deux noyaux intrinsèques et deux noyaux de sortie. Les deux structures d'entrée qui reçoivent des afférences du cortex sont le noyau sous-thalamique (NST) et le striatum, qui inclut le putamen, le noyau caudé (NC) et le nucleus accumbens (N. acc.). Alors que le striatum reçoit des afférences de tout le cortex, exception faite des aires visuelles primaires et auditives, les afférences du NST proviennent principalement des aires frontales (Mink, 1996). Les deux noyaux intrinsèques sont le globus pallidus pars externa (GPe) et la substantia nigra pars compacta (SNpc). Les noyaux de sortie des ganglions de la base comprennent le globus pallidus pars interna (GPi) et la substantia nigra pars reticulata (SNpr). Ces dernières envoient les afférences qu'ils reçoivent au thalamus (Fig. 1, p.5).

Dans l'optique des mouvements, des études ont démontré qu'il existait trois voies neuronales distinctes les modulant, chacune ayant des propriétés et des rôles différents lors de mouvements : la voie directe, la voie indirecte, et la voie dite « hyperdirecte » (Fig. 1, p.5). La voie directe consiste en l'inhibition des noyaux de sortie : les aires du cortex dirigent leur excitation vers le striatum qui inhibe ensuite le GPi et la SNr. À leur tour, puisqu'inhibés, l'inhibition qu'ils exercent sur le thalamus est inhibée (phénomène de désinhibition) ce qui se traduit par une excitation accrue de ce dernier (Chevalier et Deniau, 1990; Hikosaka, 1989). Le thalamus excite ensuite le cortex.

La voie indirecte (Alexander et coll., 1990; Mink, 1996; Nambu et coll., 2002) augmente quant à elle l'activité des noyaux de sortie de deux façons : elle réduit l'inhibition des voies de sortie par le GPe et augmente l'excitation des noyaux de sortie par le NST. Dans ce cas-ci, le striatum inhibe le GPe qui, puisqu'inhibé, diminue son inhibition sur le GPi et SNr, les deux noyaux de sortie, ainsi que le NST. Alors que le NST, moins inhibé, excite à son tour le GPe, le GPi et la SNr, ces deux derniers inhibent davantage le thalamus. Essentiellement, la voie indirecte servirait à atténuer ou terminer une action ou à prévenir des mouvements involontaires.

Finalement, dans la voie hyperdirecte, définie par Nambu et coll. (2002), le NST est la cible d'afférences corticales et serait impliquée dans la sélection et l'inhibition d'événements moteurs concurrents. Schématisée comme ceci : « cortex ► NST ► pallidum ► thalamus », la voie hyperdirecte modulerait les cibles des ganglions de la base, tel que le thalamus, en accélérant la vitesse de transmission de l'information du cortex à sa cible.

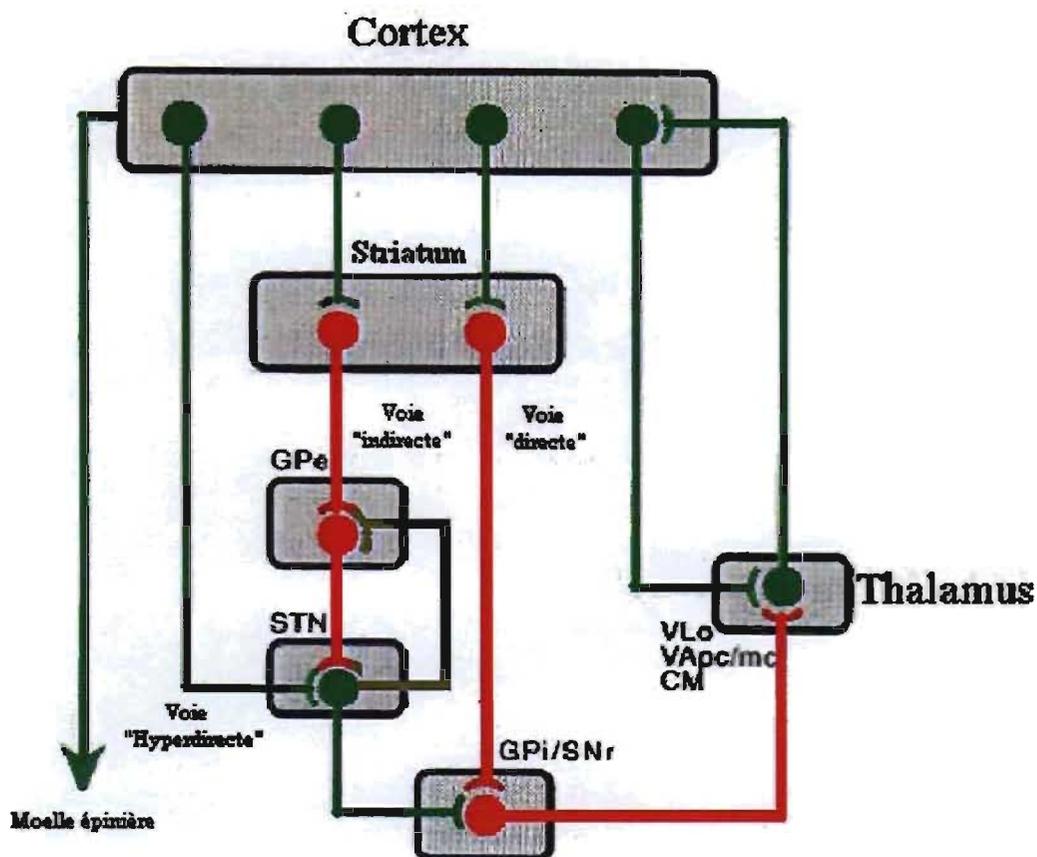


Fig. 1 – Schéma des afférences et efférences des ganglions de la base. Les flèches vertes signifient une excitation et les flèches rouges, une inhibition. Adapté de Alexander et Crutcher (1990).

1.1.2 – Le noyau sous-thalamique

Malgré que le rôle spécifique du noyau sous-thalamique (NST) chez l'être humain demeure inconnu, son activité est associée au contrôle moteur. Lors d'étude de lésions atteignant le NST, ces patients produisent des mouvements involontaires, exagérés, violents et brusques appelés ballisme (Hamani, 2004). Des enregistrements cellulaires chez des singes ont d'ailleurs montré que les neurones du NST montrent de l'activité associée aux mouvements passifs et actifs des membres (Mink, 1996).

De plus, la stimulation du NST, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, améliore les troubles moteurs généralement associés à cette maladie : lors de tâches « Go/No-Go » où les patients doivent arrêter un mouvement initié, les temps de réaction s'améliorent lorsque traités à l'aide de cette technique (van den Wildenberg et coll., 2006). Une étude de Eagle et coll. (2006) confirme ces observations : à l'aide de rats ayant des lésions sous-corticales spécifiques du NST, la stimulation améliore les temps de réaction lors de tâches « Go/No-Go » semblables à celles utilisées chez les humains. Une étude IRMf (Poldrack et coll., 2006) a d'ailleurs démontré l'implication du NST dans ce genre de tâche : plus l'inhibition du mouvement devait être rapide, plus l'augmentation de l'activité du NST était significative.

L'activité du NST est principalement associée à la sélection de mouvements et l'inhibition d'événements moteurs concurrents (Poldrack et coll., 2006; Nambu et coll., 2002). Une étude de Monchi et coll. (2006) a démontré, en utilisant l'IRMf et une tâche de classement de cartes, la Montréal Card-Sorting Task (MCST), de l'augmentation de l'activité dans le NST lorsque le participant devait utiliser un doigt différent par rapport à lorsque le participant utilisait le même doigt lors de deux essais consécutifs, ce qui les ont poussés à supposer que le NST n'est pas dépendant du contexte, mais plutôt impliqué lors de nouveaux événements moteurs utilisant un différent effecteur. La MCST est essentiellement une tâche où l'on présente sur l'écran une carte avec divers attributs (forme, couleur, nombre) et le participant doit, après avoir reçu la règle, choisir parmi les cartes contrôles celle avec laquelle elle a l'attribut commun mentionné dans la règle. Cette dernière tâche est une version modifiée du Wisconsin Card-Sorting Task (WCST) dans laquelle, contrairement à la MCST, la règle à appliquer lors du choix de la carte n'est pas indiquée. Dans le cas du WCST, le participant doit, par essai et erreur, déterminer la règle utilisée. En relation avec les conclusions de Poldrack (2006) et Nambu (2002), par définition, lors de changements de règles du MCST, le participant doit choisir entre plusieurs réponses possibles, ce qui implique la sélection et l'inhibition d'événements moteurs concurrents.

1.1.3 – Le putamen

L'implication du putamen dans les fonctions motrices est connue. Cela dit, sa fonction exacte par rapport à la préparation et l'exécution d'un mouvement reste obscure. Lors de lésions du putamen, des études ont observé un ralentissement bilatéral des mouvements, des anomalies posturales et une réduction de la capacité de réponse lors de stimuli (Denny-Brown et coll., 1976). Herrero et coll. (2002) rapportent que certaines lésions affectant le putamen sont souvent accompagnées de dystonies, ce qui correspond à des contractions prolongées et involontaires des muscles d'une ou de plusieurs parties du corps, entraînant souvent une torsion ou une distorsion de ces dernières. Une étude IRMf (Cunnington et coll., 2002), en utilisant une tâche de mouvement de doigts, a rapporté une augmentation de l'activité du putamen lors de mouvements d'origine interne contrairement aux mouvements d'origine externe par rapport au contrôle, possiblement parce que les mouvements d'origine interne demandent un niveau de préparation plus élevé que ceux d'origine externe. Monchi et coll. (2001) ont observé une augmentation significative du putamen durant l'exécution d'un changement de règle, mais pas durant l'exécution d'une règle répétée lors d'une tâche du WCST. Plus récemment, Monchi et coll. (2006) ont distingué les rôles possibles du noyau caudé et du putamen, en utilisant l'IRMf et la MCST. Ils ont proposé que le noyau caudé serait impliqué dans la planification d'un nouveau mouvement alors que le putamen serait impliqué lors de mouvements non routiniers : ils ont observé une augmentation de l'activité dans le putamen lors d'essais avec rétroaction négative, condition dans laquelle le participant devait tenter une nouvelle règle.

1.1.4 – L'aire préfrontale dorsolatérale

Dans les cartes du cortex cérébral humain, deux aires spécifiques composent le cortex préfrontal dorsolatéral : les aires 9 (gyrus frontal supérieur et moyen) et 46 (gyrus

frontal moyen), qui ont un rôle connu dans la mémoire de travail : des études lésionnelles (Petrides 1991, 1995) impliquant des singes, chez lesquels le cortex préfrontal dorsolatéral était précisément atteint, ont démontré que cette région était indispensable pour le suivi de l'information dans la mémoire de travail. Petrides et coll. (1993a) ont montré, également grâce à une tâche de sélection de cartes, que le cortex préfrontal dorsolatéral est possiblement impliqué lors de tâches d'origine interne. Lors de la condition interne de cette dernière étude, le participant devait choisir une à la fois les huit cartes différentes affichées à l'écran, sans choisir la même deux fois. Considérant que cette condition demande le suivi des cartes choisies préalablement, l'implication de cette aire préfrontale n'est guère surprenante. Une seconde étude de Petrides et coll. (1993b) confirme ces résultats : lors d'une condition où le participant devait dire à haute voix dans un ordre aléatoire les chiffres de 1 à 10 sans répéter le même deux fois par rapport à une condition contrôle, une augmentation de l'activité a été observée dans le cortex préfrontal dorsolatéral. Ils ont également observé une augmentation comparable lors d'une condition similaire d'origine externe : lors de cette tâche, le participant entendait, dans un ordre aléatoire, 9 des 10 chiffres et il devait à son tour dire le chiffre manquant. Si nous comparons les deux études, nous pouvons suggérer que, peu importe la modalité, lorsqu'une tâche demande le suivi d'éléments, peu importe l'origine du mouvement, cette région semble impliquée.

Monchi et coll. (2001) ont démontré l'implication des aires préfrontales dorsolatérales lors du WCST, lorsque le participant recevait de la rétroaction, qu'il soit positif ou négatif. Ils ont proposé dans cette étude que cette région est active dans le suivi de l'information dans la mémoire de travail.

1.2 – Boucles cortico-striatales

Alexander et coll. (1986) ont défini cinq boucles cortico-striatales qui permettent de prendre l'information des diverses aires du cortex et de les transmettre aux ganglions de la

base et, enfin, au thalamus de façon topographique afin de les intégrer : la boucle motrice, la boucle oculomotrice, la boucle dorsolatérale préfrontale, la boucle latérale orbitofrontale et la boucle cingulée antérieure. Les rôles des différentes boucles sont intimement liés aux fonctions des aires du cortex qu'ils desservent. Compte tenu de la nature de notre étude, nous nous intéresserons principalement à la boucle motrice et la boucle dorsolatérale préfrontale, qui est une composante mieux définie de la boucle cognitive.

1.2.1 – Boucle motrice

Au niveau du striatum, la boucle motrice est essentiellement centrée autour du putamen qui reçoit des afférences de différentes régions motrices et somatosensorielles du cortex cérébral de façon somatotopique. Comme mentionné précédemment, le putamen envoie ensuite ses fibres efférentes vers le globus pallidus ainsi que la substantia nigra pars reticulata, qui, par la suite, envoie ses efférences vers le noyau ventrolatéral du thalamus. Par la suite, le thalamus renvoie ses efférences vers le cortex, principalement les aires motrices supplémentaires. (Fig. 2a, p.10)

Des études d'enregistrements cellulaires chez les primates ont démontré deux caractéristiques spécifiques à la boucle motrice : la spécificité des réponses neuronales lors de mouvements passifs et actifs des membres proximaux et distaux ainsi que la distribution somatotopique des neurones liés aux mouvements dans cette boucle (Alexander et coll., 1986). L'activité des neurones putaminaux et pallidaux a d'ailleurs été associée à certains paramètres d'un mouvement donné : l'amplitude, la vitesse, la direction et la force (Georgopoulos et coll., 1983; Crutcher & DeLong, 1984b; Liles, 1985). Alexander et coll. (1986) propose d'ailleurs qu'il pourrait exister, au-delà de la somatotopie existante dans les structures corticales mentionnées précédemment, certains regroupements de neurones présents dans les structures de la boucle, tels que le putamen, qui détermineraient les paramètres spécifiques pour un membre et un mouvement donné.

BOUCLE	(A) MOTRICE	(B) PRÉFRONTALE DORSOLATÉRALE
CORTEX	SMA	DLPFC
STRIATUM	PUTAMEN	NOYAU CAUDÉ
GP/SNr	GPI / SNpr	GPI / SNpr
THALAMUS	VL	VA / DM

Fig. 2- Schéma des boucles motrices préfrontale et dorsolatérale. Les régions associées au thalamus sont des noyaux intrinsèques présents dans cette structure. VM = ventrolatéral; VA = ventroantérieur; DM = dorsomédian.

1.2.2 – Boucle préfrontale dorsolatérale

La boucle préfrontale dorsolatérale est essentiellement un circuit qui inclurait le noyau caudé ainsi que certaines régions préfrontales, dites associatives. Les aires corticales impliquées ici sont les aires de Brodmann 9, 10 et 46. Ces régions projettent vers la tête et la queue du noyau caudé. Les efférences du noyau caudé sont envoyées au niveau du GPI ainsi que la SNpr, pour ensuite être envoyées vers différents noyaux du thalamus. À son tour, le thalamus renvoie les afférences qu'il reçoit vers les aires dorsolatérales préfrontales. (Fig. 2b, p.10)

Les fonctions de cette boucle sont moins bien comprises que celle de la boucle motrice, par exemple, mais, suite à des études lésionnelles et d'enregistrements cellulaires, il est probable que cette boucle participe à des processus cognitifs impliqués dans la mémoire spatiale. (Alexander et coll., 1986).

1.3 – Les origines du mouvement

L'origine d'un mouvement est définie par la source du mouvement qu'elle engendre. Si un mouvement est déterminé suite à un stimulus externe, le mouvement est

d'origine externe. Si le mouvement est déterminé par le participant lui-même, indépendamment de stimuli externes, on dit que le mouvement est d'origine interne. De nombreuses études ont comparé des tâches d'origine interne aux tâches d'origine externe. Des études électrophysiologiques chez les singes ont démontré que la SMA serait plus impliquée lors de mouvement d'origine interne alors que, lors de mouvements d'origine externe, l'aire prémotrice latérale serait plus impliquée (Romo et Schultz, 1987; Thaler et coll., 1988; Mushiake et coll., 1991). Si nous nous concentrons simplement sur la complexité de chaque tâche, nous pouvons supposer qu'une tâche d'origine interne demande plus de préparation tandis qu'une tâche d'origine externe est simplement une réponse rapide à un stimulus. Plusieurs études (Jahanshahi et coll., 1995; Mushiake et Strick, 1995) ont reconnu l'implication des ganglions de la base dans la génération de mouvements d'origine interne. Cunnington et coll. (2002) ont observé, lors d'une tâche de mouvement de doigts, des régions corticales communes montrant une augmentation de l'activité, incluant la SMA. Ils ont également observé une augmentation bilatérale de l'activité dans le putamen lors des conditions d'origine interne lorsque comparées avec la condition contrôle. Taniwaki et coll. (2003), utilisant une tâche de mouvements d'opposition des doigts au pouce d'origine interne et externe, n'ont pas observé de structures sous-corticales qui seraient spécifiques aux mouvements d'origine interne ou externe. Ils ont observé une augmentation de l'activité du putamen lors des deux conditions. Jenkins et coll. (2000) ont également observé des structures qui montraient des augmentations d'activité semblables lors de tâches d'origine interne et externe. Cependant, ils ont observé une plus grande activité significative du striatum lors de mouvements d'origine interne, ce qui peut être dû, tel que mentionné précédemment, au plus grand niveau de préparation demandé lors de ces mouvements. De plus, Jahanshahi et coll. (1995) n'ont pas observé de structure qui serait spécifiquement impliquée lors de mouvements d'origine externe par rapport à des mouvements d'origine interne, possiblement due au niveau accru de préparation que demande ces derniers. Dans une étude lésionnelle, Thaler et coll. (1995) ont retiré la région correspondante au SMA chez des singes. Ces derniers ont eu énormément de difficulté à accomplir une tâche d'origine

interne alors qu'ils ne semblaient pas affectés lors d'une tâche d'origine externe. Les mouvements d'origine interne demandent une implication plus importante de régions corticales et sous-corticales par rapport aux mouvements d'origine externe puisqu'ils ont une composante cognitive importante lors de la planification et l'exécution d'un mouvement donné. Nous utiliserons donc une tâche ayant des conditions de mouvements d'origine interne et externe afin de déterminer l'apport précis des ganglions de la base lors de ces mouvements.

1.4 – Tâche des mains dominante et non-dominante

Chez l'humain, plusieurs fonctions sont latéralisées dans un hémisphère ou l'autre du cerveau. L'asymétrie fonctionnelle du langage, de l'adaptation visuospatiale et de la praxie est bien connue (Kimura, 1973; Nass and Gazzaniga, 1987). Le contrôle moteur a souvent été défini de cette façon : certaines études (Halsey et coll., 1979; Kawashima et coll., 1993; Kim et coll., 1993) ont observé que l'hémisphère gauche était dominant pour le cortex prémoteur latéral ainsi que le cortex sensitif moteur. Une étude de Mattay et coll. (1998) utilisait d'ailleurs une tâche des mains dominante et non-dominante de mouvements de doigts : une condition simple de mouvement de doigts séquentiels pour les deux mains ainsi qu'une condition complexe d'origine interne additionnelle pour la main droite. Ils ont observé une implication plus importante de l'hémisphère ipsilatéral lors des conditions moins familières : la condition séquentielle simple pour la main gauche et la condition complexe pour la main droite. Le même principe s'appliquerait aux ganglions de la base : pour des tâches de la main non dominante, une augmentation de l'activité du putamen est observée. Une étude de Haaland et Delaney (1981) a d'ailleurs observé chez des patients des difficultés lors de tâches sensitivo-motrices impliquant la main ipsilatérale à l'hémisphère lésé. Nous chercherons, dans cette étude, à vérifier si, pour des humains droitiers, des mouvements fins de la main gauche sont plus complexes et moins familiers, entraînant en une implication accrue de structures striatales et corticales ipsilatérales.

Il ne faut également pas négliger l'apport de l'apprentissage moteur lors de ces mouvements. Lehéricy et coll. (2005) ont observé l'apport de certaines structures des ganglions de la base, tel que le putamen, le globus pallidus et le NST, lors des premiers stades de l'apprentissage moteur. Ils ont également observé qu'avec la pratique, l'activité dans le putamen et le globus pallidus augmentait.

La neuroimagerie, technique permettant de visualiser les variations des patrons d'activation du cerveau lors de diverses tâches motrices et/ou cognitives, est un moyen efficace afin d'étudier les régions corticales et sous-corticales mentionnées, lors de mouvements des mains dominante et non-dominante d'origine interne et externe.

1.5 – La neuroimagerie

La neuroimagerie est basée sur l'utilisation d'une IRM, appareil constitué d'un cylindre de la taille d'un adulte dans lequel se trouvent plus de 20 km de fils supraconducteurs constituant un aimant générant des forces mesurées en Tesla (T). Les appareils utilisés en recherche clinique vont de 0,5 à 4 T. Cette technique de radiodiagnostic utilise les propriétés de certains éléments, plus précisément les moments magnétiques, spins, des noyaux atomiques. Bien que d'autres noyaux peuvent être utilisés, l'hydrogène est de loin le plus utilisé en imagerie médicale puisque le corps humain est composé à 70% d'eau. Comme le corps humain est constitué en grande partie d'eau, les noyaux d'hydrogène contenus dans cette molécule ont un rôle primordial en imagerie, l'eau pouvant être liée ou non à des complexes protéiques divers selon le tissu dans lequel la molécule se trouve. Des anomalies ou pathologies pouvant modifier le contenu en eau de certains tissus peuvent donc être visionnées et être différenciées des tissus sains par imagerie par résonance magnétique.

Dans une expérience classique de RMN, un patient est introduit dans l'entrefer de l'aimant qui génère un champ magnétique (B_0) environ 60 000 fois supérieur au champ

magnétique terrestre. Celui-ci cause l'alignement des spins nucléaires des atomes d'hydrogène de l'organisme qui ont tendance à s'orienter dans ce champ pour adopter le plus faible état énergétique de l'interaction. Lorsqu'un champ magnétique B_0 est appliqué, les atomes ayant un nombre impair d'électrons auront ainsi un moment magnétique qui, additionné à celui de tous les autres protons, crée une aimantation macroscopique parallèle au champ et une aimantation nulle perpendiculaire au champ (Fig. 3, p.14). Cependant, si le champ magnétique disparaît, l'aimantation macroscopique due au champ diminuera progressivement grâce à un phénomène appelé relaxation. Lorsqu'écartée de sa position d'équilibre et en l'absence de relaxation, l'aimantation macroscopique effectue un mouvement de précession autour de B_0 à la fréquence de Larmor.

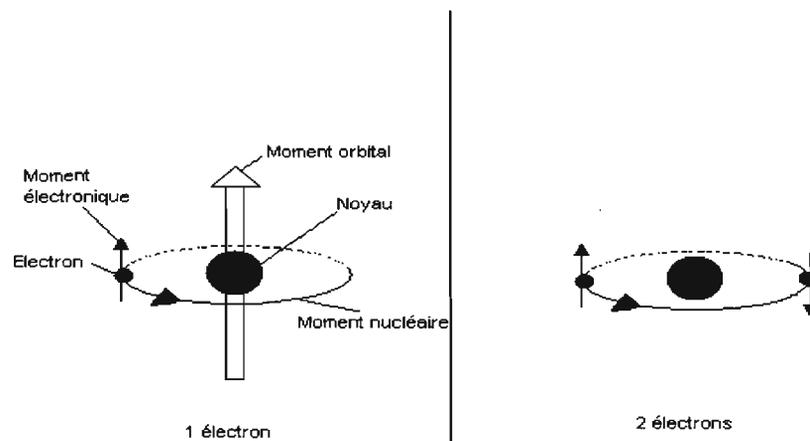


Figure 3 – Moments magnétiques de noyaux ayant un nombre impair et pair d'électrons. L'effet opposé des moments électroniques annule l'effet du champ magnétique pour le noyau contenant 2 électrons.

1.5.1 - Formation du signal RMN

Pour modifier le moment magnétique (M_0) de sa position d'équilibre, en plus du

champ B_0 dirigé suivant l'axe Z, on applique une onde électromagnétique de radiofréquence B_1 à la fréquence de Larmor dans une direction perpendiculaire à l'axe Z. Ces impulsions, qui sont en résonance avec les noyaux qui précessent à la fréquence de Larmor, font basculer l'aimantation macroscopique d'un angle donné, généralement 90° ou 80° par rapport à sa position d'équilibre, et sont d'une grande importance puisque ce sont elles qui permettent de capter un signal RMN par le phénomène de relaxation (Fig. 4a, p.15). Ces impulsions, modifiant l'aimantation macroscopique de l'objet situé dans le champ, permettent d'enregistrer les signaux. La relaxation vient jouer un rôle important lors de l'acquisition des données : l'aimantation macroscopique peut être définie par deux composantes, une longitudinale, parallèle à l'axe Z (et le champ B_0) et une transversale, dans le plan perpendiculaire à l'axe Z. La relaxation étant le processus par lequel le noyau retourne à son état d'équilibre après une impulsion radiofréquence, l'aimantation tend à revenir vers sa direction d'origine en libérant l'énergie que le noyau avait absorbée lors des impulsions.

En effet, tandis que la composante longitudinale tend vers la valeur du champ magnétique initial B_0 avec un temps de relaxation T_1 , la composante transversale tend vers 0, valeur à l'équilibre, avec un temps de relaxation T_2 . L'intensité du signal acquis dépend de ces temps de relaxation T_1 et T_2 (Fig. 4b, p.15).

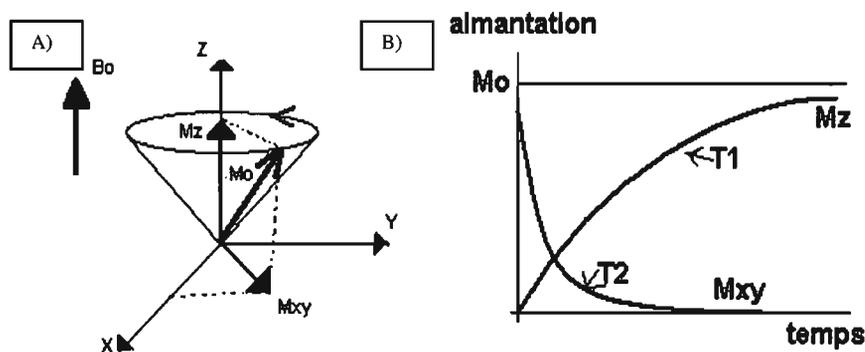


Figure 4 – A) Le moment magnétique du noyau tourne à la fréquence de Larmor grâce au champ B_0 et aux impulsions de radiofréquence perpendiculaires. B) Les temps de relaxation en T_1 et en T_2 peuvent être très différents selon le milieu.

À la suite d'une impulsion radiofréquence de 90° , les moments magnétiques des protons se déphasent rapidement selon le tissu dans lequel les noyaux sont situés. La séquence la plus utilisée en imagerie est la séquence d'écho de spin (SE). Elle consiste à envoyer 2 impulsions de radiofréquence, l'une de 90° et l'autre de 180° , puis d'acquérir des signaux des objets dans le champ. La séquence d'écho de spin permet d'éliminer des inhomogénéités du champ magnétique B_0 dans les tissus. Après l'impulsion radiofréquence de 90° , les noyaux se déphasent les uns par rapport aux autres, à cause des inhomogénéités locales de champ magnétique. Cependant, l'impulsion de 180° produite à la moitié du temps d'écho (TE) permet de refocaliser les moments magnétiques puisque ceux qui précédaient plus rapidement sont maintenant derrière les plus lents (Fig. 5, p.16). Cependant, les plus rapides rattrapent les plus lents et sont synchronisés de nouveau : c'est l'écho de spin (SE) au temps TE.

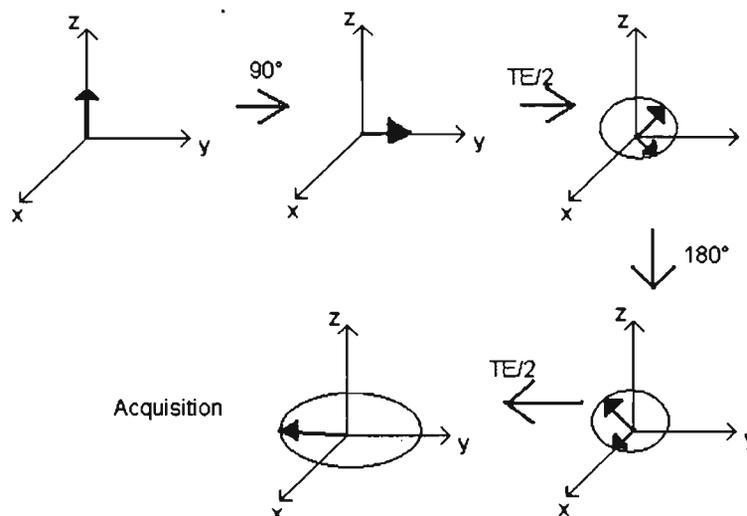


Figure 5 – Le déroulement d'une séquence en écho de spin lors d'acquisition de données en IRM ($TE =$ temps d'écho). Après l'impulsion radiofréquence initiale de 90° , le moment magnétique sera basculé de 90° par rapport au moment magnétique initial. Les spins ne se déphasent pas avancent la même vitesse, ils ne sont pas synchronisés. Lorsqu'on applique le champ de 180° , les spins les plus rapides sont maintenant en retard et les plus lents, en avance. Lorsqu'ils se synchroniseront de nouveau, ce sera l'écho de spin.

Comme mentionné précédemment, les noyaux d'hydrogène contenus dans les molécules d'eau ont un rôle primordial en imagerie, pouvant être liée ou non à des complexes protéiques divers selon le tissu dans lequel la molécule se trouve. Les différents tissus peuvent avoir des temps de relaxation T1 et T2 très différents. Les vaisseaux sanguins, la matière grise ou la matière blanche apparaissent donc différemment sur les images ce qui permet de bien visualiser le cerveau.

Dans le cas où les spins ne sont pas refocalisés par une impulsion de 180° (la séquence, dite écho de gradient, est alors de la forme impulsion radiofréquence de 90° et acquisition du signal après un temps TE), l'intensité du signal est beaucoup plus sensible aux inhomogénéités de champ et est alors décrite par les temps de relaxation T1 et T2*. Les images sont prises sous forme de coupes de cerveau ayant une épaisseur déterminée et variable.

1.5.2 - Acquisition des images anatomiques

Pour l'obtention des images anatomiques, la technique d'acquisition est basée sur les moments magnétiques des noyaux comme ceux de l'hydrogène contenu dans l'eau, la composition en eau joue un rôle majeur dans la définition des images des différents tissus en IRM, il est ainsi facile d'identifier les anomalies ou pathologies comme les tumeurs et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) puisque la composition en eau est modifiée dans de tels états pathologiques.

1.5.3 – Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)

Une autre méthode très utilisée tant dans les domaines de la médecine, la psychologie et la psychiatrie est l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) qui est une méthode d'étude de l'activation cérébrale. Cette technique repose sur la théorie

proposant que chacune des régions anatomiques cérébrales peut être associée à une ou plusieurs tâches fonctionnelles précises. Il s'agit de superposer une image d'activation fonctionnelle sur l'image anatomique d'un même participant afin de connaître la région activée par une tâche spécifique. Les régions cérébrales activées s'accompagnent d'une augmentation locale transitoire du métabolisme et du débit sanguin cérébral régional (Roy & Sherrington, 1890) qui, a priori, semble être une réflexion de l'activité de cette région (Sokoloff, 1977; Fox & Raichle, 1984). La localisation des régions activées dépend donc de l'anatomie vasculaire cérébrale. Le but de l'IRMf est de mesurer les variations du débit sanguin cérébral des régions activées à travers les changements de l'oxygénation du sang grâce à des images en T2*. Le T2* est semblable au temps de relaxation transversale T2, mais tient compte des inhomogénéités du champ magnétique. La méthode se base sur le contraste BOLD (Blood Oxygen Level-Dependant) développé par rapport à la susceptibilité magnétique de l'hémoglobine. En effet, une fois liée à l'oxygène (oxyhémoglobine) elle est faiblement magnétique (paramagnétique) tandis qu'elle est plus magnétique (diamagnétique) sous la forme désoxyhémoglobine, c'est-à-dire lorsqu'elle cède ses ions oxygène et se trouve avec quatre ions fer libre. Le fer libre est instable tandis que le fer lié à l'oxygène est stable. En fait, le contraste BOLD mesure la différence de susceptibilité magnétique entre les compartiments intra et extra vasculaires; lorsque celle-ci est suffisamment grande, la présence d'un champ magnétique perturbateur autour des vaisseaux est détectée. Puisque le sang artériel est saturé au repos, très peu de désoxyhémoglobine s'y trouve : la susceptibilité magnétique avoisine donc celle des tissus environnants et varie très peu en fonction de l'activité cérébrale. Au contraire, le sang veineux est saturé faiblement en oxygène au repos et cette saturation augmente parallèlement à l'activité cérébrale. En effet, lorsqu'il y a une hausse locale de l'activité neuronale, le débit sanguin régional augmente considérablement (50%) tandis que la consommation neuronale d'oxygène augmente plus faiblement (5%) (Le Bihan, 1985). Ceci entraîne un phénomène d'hyperémie qui est, en fait, une augmentation de la saturation en oxygène entraînant une baisse de la désoxyhémoglobine dans les territoires veineux en aval des régions activées. Cette baisse amène une diminution de la différence de

susceptibilité entre les territoires intra et extra vasculaires et, donc, une diminution de la force du champ magnétique perturbateur ce qui entraîne une réponse IRM positive se traduisant par une augmentation de l'intensité du signal.

Les images cérébrales sont acquises en coupes successivement pour une durée égale au temps de répétition (TR) c'est-à-dire le temps nécessaire pour acquérir toutes les coupes d'un volume défini. La capture des images fonctionnelles est couplée à la présentation d'un stimulus afin d'obtenir une représentation complète de l'activation fonctionnelle cérébrale pour chaque stimulus présenté. L'acquisition des coupes peut se faire en mode séquentiel de bas en haut ou de haut en bas ou encore selon un mode dit entrelacé pour lequel il y a d'abord l'acquisition des images paires puis des images impaires ou inversement.

Les domaines ayant recourt à la technique d'IRMf vont de la médecine à la psychologie. On l'utilise pour comprendre le fonctionnement du cerveau dans le cadre d'études des fonctions motrices, en sciences cognitives, comportementales et de profils pathologiques.

1.5.3.1 – Paradigmes IRMf

Lors d'un examen en IRMf, il est possible d'utiliser différents types de paradigmes pour la présentation des différentes conditions. Il existe des paradigmes «en blocs» où il y a présentation d'une seule condition (stimulus ou situation de base) à la fois (Fig. 6). En fait, la même condition est présentée à répétition pendant une certaine période pour ensuite pouvoir extraire la réponse hémodynamique moyenne générée par ce stimulus grâce auquel un meilleur rapport signal sur bruit est obtenu. En effet, la diversité de la tâche est minimisée et il est ainsi possible cumuler les réponses pour un bloc donné et ainsi augmenter le contraste grâce aux temps de repos entre les blocs permettant de retourner complètement à la situation de base.

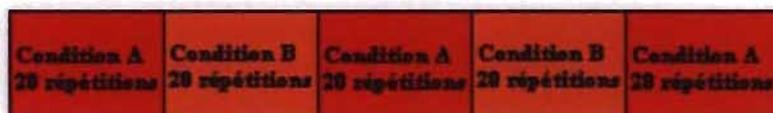


Figure 6. Schématisation du paradigme en blocs. Plusieurs répétitions d'une condition dans un même bloc.

Un autre type de paradigme dit « événementiel » peut être utilisé. Il s'agit, en fait, d'une présentation aléatoire des différentes conditions surtout utile pour prévenir les phénomènes d'habituation et d'anticipation. En fait, il s'agit d'une méthode écologique pour le cerveau qui réalise une tâche semblable à celles réalisées dans la vie de tous les jours. C'est un paradigme de type pulsionnel grâce auquel il est possible d'étudier la dynamique de l'activation cérébrale (Fig. 7). Il faut associer les réponses hémodynamiques obtenues dans les différentes conditions aléatoirement présentées dans le temps pour ainsi obtenir une réponse moyenne correspondant à chacune des conditions. Il est nécessaire dans ce type de paradigme de présenter plusieurs fois les différentes conditions afin de bien distinguer les signaux du bruit.



Figure 7. Schématisation du paradigme événementiel. Présentation aléatoire des différentes conditions.

1.5.3.2 – Modélisation de la réponse hémodynamique

Lorsque le participant exécute la tâche demandée, on suppose que la réponse hémodynamique engendrée suit un modèle de fonction de la réponse hémodynamique (HRF). Il faut alors convoluer cette fonction avec le modèle du stimulus afin d'avoir un aperçu de la réponse BOLD engendrée par la tâche. (Fig. 8)

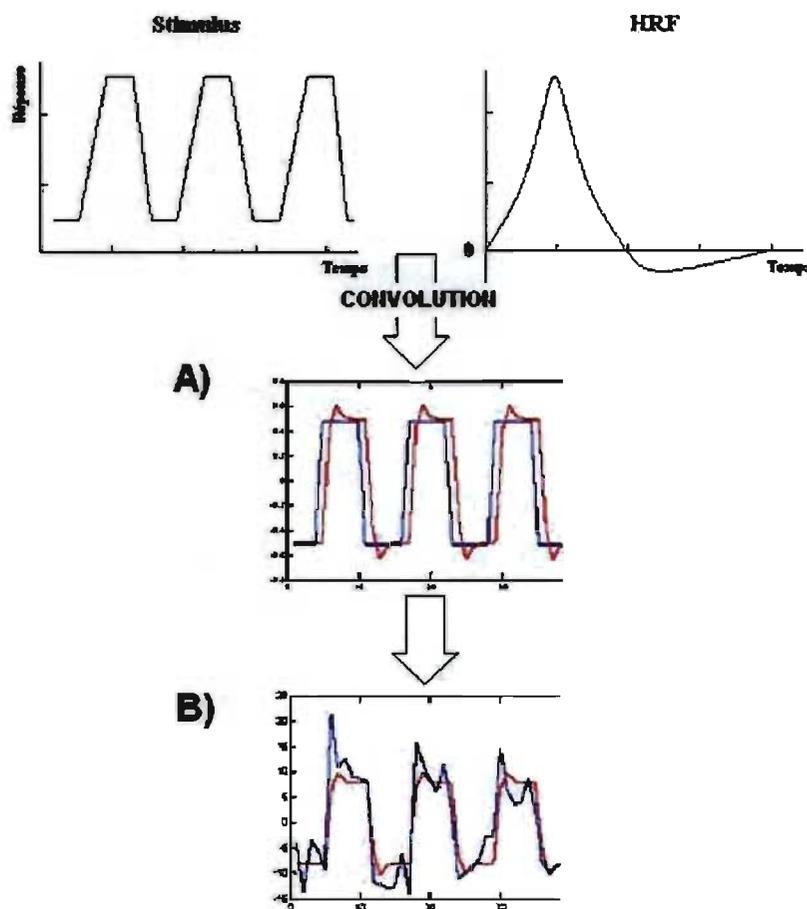


Fig. 8 – A) Le modèle du stimulus est convolué avec la fonction de la réponse hémodynamique. Dans le modèle convolué, le bleu représente la fonction du stimulus et le rouge, la réponse hémodynamique convoluée.

B) Dans le dernier schéma, le bleu représente le signal alors que le rouge est le modèle convolué.

Ensuite, les résultats de la convolution du stimulus et du HRF sont comparés aux véritables réponses BOLD de la tâche grâce à la formule :

$$y_i = x_i \beta + \varepsilon_i$$

où y_i représente les données brutes, x_i représente le modèle convolué du stimulus et du HRF, β représente le paramètre étudié et ε_i représente les erreurs ainsi que les effets

négligés par le modèle convolué. Le paramètre β doit alors être déterminé de façon à ce que le modèle convolué x_i s'approche le plus possible des données y_i ainsi que minimiser l'erreur ϵ_i . Il faut ensuite déterminer dans quelles régions du cerveau le paramètre expérimental β est significativement supérieur à 0.

1.5.3.3 - Contrastes

Aussi, il est important de noter que le paradigme le plus efficace dépend de l'étude à réaliser. Ceci est important à considérer selon que l'étude s'intéresse aux réponses obtenues ou encore à la différence entre les réponses. Pour bien étudier les réponses obtenues, il est nécessaire d'avoir recours à des périodes dites « nulles » permettant de retourner à l'état de base (Friston et al, 1999). En fait, les activations cérébrales liées à la situation de base sont soustraites des images d'activations liées aux différentes conditions afin d'obtenir les activations réellement associées aux conditions d'intérêts. Par la suite, les zones détectées comme présentant de l'activation sont associées aux images anatomiques afin de représenter ces activations sur des images du cerveau.

1.6 - Problématique et méthodologie

En résumé, la revue de la littérature permet de constater que le rôle des ganglions de la base dans l'optique de mouvements d'origine interne et externe reste obscur : plus particulièrement, les rôles du NST et du putamen, structures affectées lors de la maladie de Parkinson. Considérant que les mouvements volontaires sont particulièrement affectés lors de cette maladie (Marsden 1989) et que la stimulation du NST est un traitement efficace contre les problèmes moteurs de cette maladie (Poldrack et coll., 2006), il est important d'étudier son rôle possible lors des deux types d'origine des mouvements, interne et externe. De plus, nous étudierons l'implication des ganglions de la base chez des humains sains lors de l'utilisation de la main droite (dominante) et de la main gauche séparément, en utilisant une tâche des mains dominante et non-dominante de mouvement de doigts. Ceci

pour être particulièrement pertinent pour pouvoir étudier des patients atteints de la maladie de Parkinson atteints de symptômes asymétriques.

Le rôle de ganglions de la base sera étudié lors de mouvements d'origine interne et externe des deux mains. Pour ce faire, une nouvelle tâche des mains dominante et non-dominante de mouvements de doigts conçue expressément pour cette étude sera utilisée. Cette tâche comprend 3 conditions en bloc pour chaque main : 1) une condition d'origine interne de mouvements alternés dans laquelle le sujet doit faire des séquences de pesées de boutons sans peser sur le même de façon consécutive. Les participants doivent, lors de cette condition, éviter les séquences automatiques ainsi que de peser sur le même bouton lors de deux essais consécutifs. Les quatre boutons sont représentés par des carrés verts lors de cette condition. 2) Une condition d'origine externe de mouvements alternés dans laquelle le participant doit simplement peser sur le bouton vert indiqué à l'écran, choisi aléatoirement par le programme. 3) Une condition contrôle d'origine externe de mouvements répétés pendant laquelle le participant doit peser consécutivement sur le même bouton. Lors de chaque série d'acquisitions, les six conditions sont présentées dans un ordre aléatoire trois fois. Aucune condition n'est présentée une seconde fois avant que les six aient toutes été présentées. En tout, les 6 conditions comportant 20 essais chaque sont présentées 3 fois lors de chaque bloc. Puisqu'il y a 6 séries fonctionnelles par session d'IRM, chaque participant fera 2160 essais. De façon générale lors de la tâche, les erreurs sont indiquées par un carré rouge correspondant au bouton pesé et les essais réussis sont indiqués par un carré jaune. Les patients sont également limités par un délai de 500 ms entre chaque essai et s'ils pèsent trop rapidement, une erreur sera indiquée. Nous utiliserons également des séquences fonctionnelles T2* de haute résolution afin de pouvoir détecter les augmentations de l'activité de structures moins volumineuses. Les séquences d'acquisition sont basées sur une étude de Léhericy et al. (2005).

L'objectif premier de cette étude était de déterminer les rôles des différentes structures des ganglions de la base lors de mouvements d'origine interne et externe. En s'appuyant sur les observations mentionnées précédemment, nous pouvons croire que le NST sera impliqué lors des mouvements alternés par rapport aux mouvements répétés, puisqu'ils demandent un nouveau mouvement pour chaque essai et qu'il est nécessaire d'inhiber d'événements moteurs concurrents qui résulteraient en une pesée d'un bouton différent. Le putamen serait également plus impliqué lors de mouvements alternés d'origine interne par rapport aux ceux d'origine externe, puisqu'ils demandent une plus grande préparation. Concernant le putamen, il serait également plus impliqué lors de mouvements alternés par rapport aux mouvements répétés puisque certaines études suggèrent que cette structure est impliquée lors de mouvements non routiniers. Finalement, de façon générale, les conditions de la main gauche demanderaient une plus grande implication des structures ipsilatérales et striatales par rapport aux conditions de la main droite.

Chapitre 2

Article intitulé

Role of the basal ganglia in self-initiated and externally triggered in dominant and non-dominant finger movements; an fMRI study.*

Par

Félix-Étienne François-Brosseau, Antonio Strafella,

Micheal Petrides, France Simard, Oury Monchi

*** Cet article est sur le point d'être soumis à NeuroImage**

Striatal and subthalamic nucleus involvement in bilateral self-generated and externally-triggered finger movements; an fMRI study.†

Félix-Etienne François Brosseau^{1,2}, Antonio P. Strafella³, Michael Petrides⁴, France Simard^{1,2}, Oury Monchi^{1,2*}

1. Functional Neuroimaging Unit, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal. 2. Department of Radiology, University of Montreal. 3. Toronto Western hospital /research Institute, CAMH-PET Imaging Centre, University of Toronto. 4. Montreal Neurological Institute, McGill University.

***Correspondence to: Dr. Oury Monchi,**

Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal.

4565, Queen Mary Rd,

Montréal (Québec) H3W 1W5, Canada.

Tel 1 (514) 340-3540 ext.4013, Fax: 1 (514) 340-3548

e-mail: [REDACTED]

† Publications et Awards

- FRANÇOIS-BROSSEAU F.-E., PETRIDES M., SIMARD F., MONCHI O. (2006) Rôle des ganglions de la base dans les mouvements d'origine interne et externe ; une étude IRMf. *VIIIe Congrès international francophone de gérontologie et gériatrie*
- FRANÇOIS-BROSSEAU F.-E., PETRIDES M., SIMARD F., MONCHI O. (2007) Striatal and subthalamic nucleus involvement in bilateral self-generated and externally-triggered finger movements; an fMRI study. *Organisation for Human Brain Mapping*.
- Abstract Travel Award awardee for Organisation for Human Brain Mapping 2007 meeting in Chicago, Illinois

Abstract

It has been proposed that the putamen is more involved in self-initiated (SI) novel movements than externally triggered (ET) ones when the dominant hand is used. Furthermore, the subthalamic nucleus (STN) has been associated with movement inhibition when concurring motor events are possible. In this study, we used fMRI to study the role of the putamen and the STN in a finger movement task in healthy right-handed young adults including, for the left and right hand separately, a SI condition, an ET condition, and a control one where the same finger is solicited in a block of consecutive trials. We focused on three contrasts for each hand: SI vs. control, ET vs. control, and SI vs. ET. Increased putaminal activity was observed bilaterally, in all contrasts, except for left-handed ET conditions vs control. These results provide evidence that the putamen is particularly required for the execution of non-routine movements. Significantly increased STN activation was observed for SI movements vs. control for both hands. In all contrasts, greater and larger cortical and subcortical activations were observed when using the left hand. Increased STN activity indicates its involvement in situations when a movement must be selected and concurrent ones must be inhibited. Finally, we propose that, in right-handed humans, the lack of proficiency of the non-dominant hand may prevail over the task demands with respect to both cortical and subcortical requirements.

Keywords : fMRI, putamen, STN, self-initiated, externally triggered, bimanual task, finger movement

Introduction

Lesion studies have often shed light on basal ganglia function by the symptoms caused. Studies of the effects of striatal lesions studies have yielded varying results that depend, in part, on the location of the lesion and, in part, on the lesion method (Mink, 1996). In lesion studies of the putamen, bilateral reduction of movement speed, serious postural anomalies, as well as increased difficulty in responding to stimuli were observed (Denny-Brown et al., 1976). Lesions of the caudate nucleus produce deficits that are similar to those seen after lesions of neocortical areas providing input to it, supporting the notion that the caudate has a “cognitive” function while the putamen has a “motor” function (DeLong and Georgopoulos, 1981). Although the involvement of the putamen in motor function is well-known, its exact role in movement preparation and execution remains unknown. Monchi et al. (2001), using fMRI to analyze four temporal stages of the Wisconsin Card-Sorting Task (WCST), found significant activity in the putamen during matching after negative feedback rather than during matching after positive feedback. Based on another fMRI study, Monchi and al. (2006), proposed that the caudate nucleus would principally be involved in the planning of a novel action, while the putamen would be involved during execution of a non-routine action. Cunnington and al. (2002) observed significant putamen activation during self-initiated (SI) movements compared with externally triggered (ET) movements in an fMRI study using finger movements of the right hand.

Although, the STN’s specific role in humans is still unknown, its activity has been linked to motor control. Lesions in patients affecting the STN produce exaggerated, violent,

sudden, involuntary movements that are associated with projection and twisting of the limbs called ballism (Hamani, 2004). Cellular recordings in monkeys have shown that STN neurons have activity related to passive and active movements of the limbs (Mink, 1996). In addition, stimulation of the STN in patients with Parkinson's disease significantly ameliorates their motor problems: reaction times in "Go-NoGo" tasks requiring the patients to stop an initiated movement improve (van den Wildenberg et al., 2006). Using fMRI in healthy humans, Poldrack et al. (2006) observed that STN activation was present during the Stop process rather than the Go process. Furthermore, during the task, STN activation was significantly greater in STN and ventrolateral prefrontal cortex (VLPFC) for fast inhibitors than slow ones. Activation within the STN is linked with movement selection and inhibition of concurring motor events (Poldrack et al., 2006; Nambu et al., 2002). Monchi et al. (2006) observed, in an fMRI study of the WCST, subthalamic activation when a different finger was used to respond compared to when the same finger was involved in two consecutive trials, which led them to suppose that the STN is not context-dependent but rather more involved in novel motor actions of a different limb (finger).

Functional asymmetry of the brain is well-known for certain functions such as language, praxis, intelligence and visuospatial processing (Kimura, 1973; Nass and Gazzaniga, 1987). Motor control has often been defined in this manner: left hemispheric dominance for motor control related to the sensory-motor cortex and the lateral premotor area (Halsey et al., 1979; Kawashima et al., 1993; Kim et al., 1993; Kawashima et al., 1993). Mattay et al. (1998) studied activity related to bilateral finger-to-thumb tasks: a

simple sequential finger movement task for both hands and a complex self-initiated randomly generated task for the right hand. They observed greater ipsilateral hemispheric activations for the less familiar task, i.e. the simple sequential task for the left hand and the complex self-initiated task for the right hand. The same principle would apply to the basal ganglia: for a same task, greater putaminal activity has been observed consistently for tasks using the non-dominant hand compared to the dominant hand. For right-handed humans, fine movements of the left hand are more complex, less familiar resulting in greater ipsilateral striatal and cortical activation (Mattay et al. 1998). Haaland and Delaney (1981) reported poor performance in the ipsilateral hand of patients with either right or left hemisphere damage on complex tasks which required greater sensory-motor interaction.

In the present study, fMRI was used in healthy young right-handed adults during performance of a new motor task that included a self-initiated alternating movement task, an externally triggered alternating movement task and an externally triggered repeated movement task for each hand. The goal of this study was to determine specific contributions of the putamen and the STN during novel movements using each hand separately, depending on whether they are self-initiated or externally triggered. We predicted that the STN would particularly be involved in alternating movements compared with repeated ones, since new movement is required on each trial. The putamen would be more involved in self-generated alternating movements rather than externally triggered ones, but the latter would show higher activation than repeated movements. Finally, for conditions involving the left hand compared to the right, greater ipsilateral cortical and striatal activity would be necessary.

Materials and Methods

Subjects. Fourteen right-handed healthy subjects participated in the experiment (7 males, 7 females; mean age 22.6 ± 0.5 SD years; range, 22-24). All subjects were free of neurological and psychiatric history and gave informed consent to the protocol, which was reviewed and approved by the Joint Ethics Committee of the Regroupement Neuroimagerie Québec (RNQ). Handedness was assessed with the Edinburgh Handedness Inventory.

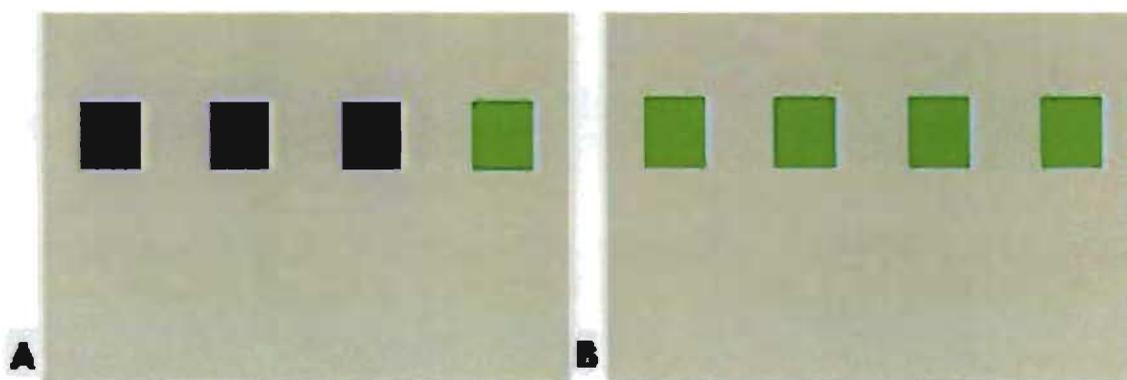


Fig 9. Subjects were shown one of two images while being scanned. a) The externally triggered alternating movement task: the green square indicates which button must be pressed. For the alternating movement tasks, the square changes on every trial while for the repeated baseline task; the same square is green during the whole condition. b) The self-initiated alternating movement task: the green square indicates that any button can be pressed as long as the same button is not pressed consecutively.

Tasks. Three different finger movement tasks for each hand were performed during scanning: a self-initiated alternating movement task, an externally triggered alternating movement task, and an externally triggered repeated movement task which was the control

condition. For each condition, four squares were displayed on a computer screen, each square corresponding to a button on one of the two response boxes held in each hand. To perform the tasks, all fingers were used except the thumbs. A total of twenty finger presses were made per condition and 2160 trials per scanning session. Before each task, instructions appeared on display for 2.5 seconds during which the subject was told which hand to use and which task to perform. During the self-initiated task, the subjects were asked to press the buttons on the response box in a random sequence without pressing twice consecutively on the same one. We asked subjects to restrain from performing automatic or repeated sequences (e.g. 1-2-3-4). For the externally triggered task, the subject simply had to press the corresponding button when one of the squares on display became green. The green square was lit randomly by the computer. Finally, in the repeated task, the subject had to push the same button a given number of times. Red squares appeared when errors occurred and every button push turned the corresponding square yellow to indicate which one had been pressed. On every trial, a minimal response time was set to 500 ms, i.e. a button press occurring faster than this time appeared as an error. This procedure was implemented in order to avoid rapid automatic tapping as can be observed in people who play video games regularly.

During fMRI scanning, the subjects performed six functional runs. In each run, each one of the three tasks was repeated three times for each hand. Before scanning, subjects were trained twice using a personal computer for the equivalent of two functional runs (i.e. six repetitions of each task for each hand).

Functional Magnetic Resonance Imaging Scanning. Subjects were scanned using the Siemens Trio 3-Tesla MRI at the Functional Neuroimaging Unit of the CRIUGM. Each scanning session began with a T1-weighted three-dimensional volume acquisition (voxel size, $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$) for anatomical localization, followed by six T2*-weighted functional echoplanar acquisitions. Each run consisted of 80 frames with high spatial resolution based on the acquisition parameters used by Lehericy et al., (2005) in order to allow good subcortical localization. Each frame contained 45 slices (TR = 4500 ms; FA: 90° ; TE: 30ms; partial Fourier imaging 6/8; matrix, 128×128 ; voxel size, $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$).

Data analysis. The methods for data analysis were the same as those used in our previous studies (Monchi et al., 2001, 2004) and made use of the fmristat software developed by Worsley et al. (2002). The first three frames in each run were discarded. Images from each run were first realigned to the fourth frame for motion correction and smoothed using a 6 mm full width half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel. The statistical analysis of the fMRI data was based on a linear model with correlated errors. The design matrix of the linear model was first convolved with a difference of two gamma hemodynamic response functions timed to coincide with the acquisition of each slice. The correlation structure was modeled as an autoregressive process. At each voxel, the autocorrelation parameter was estimated from the least squares residuals, after a bias correction for correlation induced by the linear model. The autocorrelation parameter was first regularized by spatial smoothing and was then used to "whiten" the data and the design matrix. The linear model was re-estimated using least squares on the whitened data to produce estimates

of effects and their standard errors. The resulting effects and standard effect files were then spatially normalized by nonlinear transformation into the Montreal Neurological Institute (MNI) standard proportional stereotaxic space, which is based on that of Talairach and Tournoux (1988), using the algorithm of Collins et al. (1994). Anatomical images were also normalized to the MNI space using the same transformation. In a second step, runs, sessions and subjects were combined using a mixed effects linear model for the data taken from the previous analysis. A random effects analysis was performed by first estimating the ratio of the random effects variance to the fixed effects variance, then regularizing this ratio by spatial smoothing with a Gaussian filter. The amount of smoothing was chosen to achieve 100 effective degrees of freedom (Worsley et al., 2002, 2005). Statistical maps were thresholded at $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons for all peaks corresponding to a $t > 4.8$ or a cluster size of $> 800\text{mm}^3$ and at $p < 0.001$ uncorrected for predicted peaks within the basal ganglia (indicated by a * in the tables).

For each hand, the average BOLD signal obtained during the self-generated alternating movement task was compared with that of the externally triggered alternating and the externally triggered repeated tasks. Also, the externally triggered alternating movement task was compared with the externally triggered repeated tasks. Considering these comparisons were made for each hand, there were six contrasts in total.

Results

Behavioural

Reaction times. In the self-initiated alternating condition, right hand response took an average of 697 ms, s.d. 72 ms while left handed movements took 716 ms, 85 ms. In the externally triggered alternating movements, the average reaction time was 872 ms, s.d. 58 ms for the right hand and 903 ms, s.d. 71 ms for the left hand, while in the control condition the average time was 724 ms, s.d. 75 ms seconds for right-handed movements and 740 ms, s.d. 85 ms for left handed movements. There was no significant difference between conditions using either hand. However, self-initiated trials were significantly faster than externally triggered trials for both hands.

Errors. For 360 trials completed in 6 runs, 3 conditions per run, 20 trials per condition, the self-initiated alternating movement condition had an average of 3.35 errors, s.d. 1.50 and 3.71 errors, s.d. 1.45 for left-handed movements. Right-handed alternating externally triggered movements had an average of 6.43 errors, s.d. 2.58 and left hand movements had an average of 6.35 errors, s.d. 2.87. There were no errors in the control condition when either the right or left hand was used. There was no significant difference between conditions using either hand. However, there were significantly more errors in the externally-triggered conditions compared to self-initiated conditions. For all subjects, no errors were recorded for response times under the 500 ms limit.

fMRI**Self-initiated movements compared with repeated externally triggered movements****(control condition)**

Table 1 - The coordinates (x, y, z) in Standard Stereotaxic Space and the t values of cortical activations associated with alternated self-initiated movements compared to repeated externally triggered movements (control condition).

Anatomical Area	Left Hand						Right Hand					
		X	Y	Z	t-stat	Cluster		X	Y	Z	t-stat	Cluster
DLPFC (46/9)	R	42	28	28	4.47	2288	R	32	22	32	4.07*	144
	L	-40	36	28	4.81	1744	--	--	--	--	--	--
Primary Sensory Area (1/3)	R	44	-28	62	5.45	>10 000	R	6	10	42	5.27	>10 000
Insula (13)	L	-36	14	4	4.8	1080	--	--	--	--	--	--
Motor CC (24)	R	10	8	34	5.61	>10 000	R	8	8	42	5.34	>10 000
SMA (6)	R	4	-2	52	6.05	>10 000	R	2	-2	54	4.06	>10 000
	L	-12	-8	52	5.22	>10 000	L	-2	-2	50	5.17	>10 000
Premotor Area (6)	R	20	-14	52	4.78	>10 000	R	26	-8	56	4.55	>10 000
	L	-24	-10	52	5.52	>10 000	L	-22	10	52	5.03	>10 000
Primary Motor Area (4)	R	40	-22	64	6.06	>10 000	L	-34	-34	58	5.11	>10 000
	L	-30	-22	54	5.03	>10 000	--	--	--	--	--	--
Motor Cortex (5)	R	38	-48	60	5.73	>10 000	L	-42	-38	62	5.34	>10 000
PPC (40) (7)	R	40	-40	52	5.76	>10 000	R	38	-42	42	4.74	3944
	L	-44	-32	34	3.43	>10 000	L	-44	-40	36	5.07	>10 000
	R	36	-50	58	5.97	>10 000	R	40	-48	-58	3.93	3944
	L	-34	-50	52	4.87	>10 000	L	-26	-58	58	5.37	>10 000
Caudate Nucleus	R	22	-2	18	4.09	1080	R	18	-12	22	4.74	5376
	L	-16	-12	2	4.35	792	L	-16	-24	20	3.78	8496
Putamen	R	32	18	4	4.23	976	R	20	-2	12	5.35	5376
	L	-32	12	8	4.09	1080	L	-24	-4	10	5.86	8496
Thalamus	--	--	--	--	--	--	L	-16	-14	16	5.3	8496
STN	R	16	-14	-6	3.5*	48	R	10	-14	-8	3.32*	32
	L	-8	-18	-4	4.37	816	L	-10	-16	-6	4.43*	304

When no asterisk is indicated, $p < 0.05$ corrected; * $p < 0.001$ uncorrected.

Right hand

Comparison of alternating self-initiated movements with repeated externally triggered movements when using the right hand demonstrated significantly increased bilateral activity in the supplementary motor area (BA 6), the premotor cortex (BA 6), the primary sensory cortex (BA 1, 3), the motor cingulate cortex (BA 24), and the posterior parietal cortex (BA 7 and 40) while contralateral significant activations were found in the motor cortex (BA 4) and adjacent superior parietal lobule (BA 5) (Table I). Subcortically, significant activation was found bilaterally in the putamen (Fig. 3), the caudate nucleus (Fig. 4), the STN (Fig. 2), as well as the left thalamus (Fig. 3).

Left hand

Comparison of alternating self-initiated movements with repeated externally triggered movements when using the left hand showed significant bilateral cortical peaks in the dorsolateral prefrontal cortex (areas 46 and 9/46), the motor cingulate cortex (BA 24), the supplementary motor area (BA 6), the premotor cortex (area 6), the motor cortex (BA 4), and the posterior parietal area (BA 7 and 40). Significant increased activity also occurred contralaterally in the primary sensory cortex (BA 1, 3) and the superior parietal lobule adjacent to the motor cortex (BA 5) and ipsilateral activation was found in the insulate cortex (BA 13). As was the case with the right hand, there was significant increased subcortical activity bilaterally in the putamen (Fig. 3), the caudate nucleus (Fig. 4), and the STN (Fig. 2) (Table I). One of the most important differences between the two hands for

this subtraction was the presence of significant activation bilaterally in the mid-dorsolateral prefrontal cortex (areas 46 and 9/46) for the left hand, which was not observed for the right hand (Fig. 5, Table I).

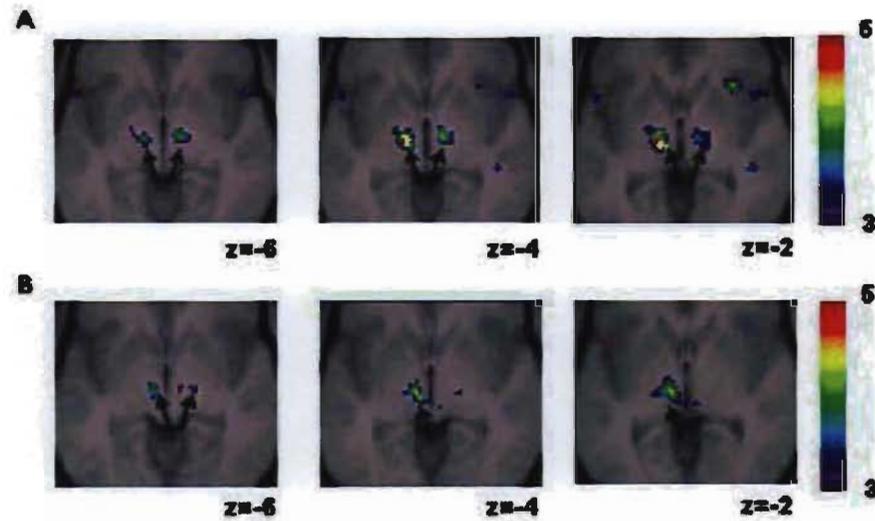


Fig 10. Location of the subthalamic nucleus peaks in the various subtractions. The anatomical MRI images shown are the average of the T1 anatomical acquisitions of the 14 subjects transformed into stereotaxic space. (A) Location of the bilateral subthalamic nucleus activation when using the left hand in self-initiated alternating movement versus the externally triggered alternating movement condition. Axial sections are shown every 2mm from Talairach coordinate $Z = -6$ to $Z = -2$. (B) Location of bilateral subthalamic activation when using the left hand in self-initiated alternating movement versus externally triggered repeated baseline condition. Axial sections are shown every 2mm from Talairach coordinate from $Z = -6$ to $Z = -2$.

Alternating externally triggered vs. repeated externally triggered movements (control condition)

Table II - The coordinates (x, y, z) in Standard Stereotaxic Space and the t values of cortical activations associated with alternated externally triggered movements compared to repeated externally triggered movements (control condition).

Anatomical Area	Left Hand						Right Hand					
		X	Y	Z	t-stat	Cluster		X	Y	Z	t-stat	Cluster
SMA (6)	R	4	-6	50	4.56	3088	--	--	--	--	--	--
	L	-2	-6	54	4.98	3088	L	-4	-6	54	5.23	>10 000
PMC (6)	L	-54	-4	34	4.84	2328	L	-54	-8	40	5.68	>10 000
Primary Motor Area (4)	R	28	-56	64	6	>10 000	R	22	-14	52	4.53	944
	L	-30	-20	58	5.51	8152	L	-28	-26	48	4.91	>10 000
Primary Sensory Area (3/1/2)	R	38	-26	66	6.07	>10 000	L	-26	-54	66	7.03	>10 000
PPC (40) (7)	R	38	-36	44	5.57	>10 000	R	38	-36	44	5.57	>10 000
	L	-28	-44	42	4.17	8432	--	--	--	--	--	--
	R	28	-54	66	5.92	>10 000	--	--	--	--	--	--
	L	-24	-58	58	4.97	8432	L	-58	-18	38	5.84	>10 000
Putamen	--	--	--	--	--	--	R	24	2	8	4.18*	456
	--	--	--	--	--	--	L	-22	-8	8	5.69	3824
Thalamus	--	--	--	--	--	--	L	-16	-10	20	4.02	3824

When no asterisk is indicated, $p < 0.05$ corrected; * $p < 0.001$ uncorrected.

Right hand

Comparison of alternating externally triggered movements with the control when the right hand was used, significant increased activity was observed in the motor cortex (BA 4) bilaterally, in the primary sensory area (BA 3), in the SMA (BA 6), and the posterior parietal cortex (BA 40) contralateral to the hand (i.e. on the left). Significant ipsilateral activations (i.e. in the right hemisphere) were found in the primary sensory cortex (BA 1,2,3), and the posterior parietal cortex (BA 7) (Table II). Subcortically, significant increased activity was found in the putamen bilaterally, but not in the STN even at such a low threshold of 0.01 uncorrected (Table II).

Left hand

For the same comparison in the left hand, significant increased activity was observed bilaterally in the SMA (BA 6), the motor cortex (BA 4), and the posterior parietal cortex (BA 7 and 40). Significant activations were also observed in the primary sensory areas (BA 1,2,3) contralaterally (i.e. in the right hemisphere), and in the premotor cortex (area 6) ipsilaterally. It should be noted that, unlike the case with the right hand, no significant activation was found in the basal ganglia or the thalamus, even at a low threshold corresponding to $p < 0.01$ uncorrected.

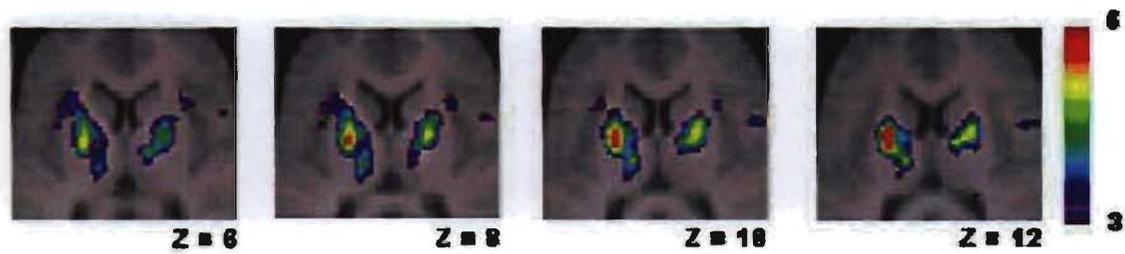


Fig 11. Location of the bilateral putaminal peaks in self-initiated alternating movement versus externally triggered repeated baseline condition for the right hand. The anatomical magnetic resonance images shown are the average of the T1 anatomical acquisitions of the 14 subjects transformed into stereotaxic space. Putaminal increased activation can be observed through slices $Z = 6$ to $Z = 12$. Axial sections are shown every 2mm from Talairach coordinate $Z = 6$ to $Z = 22$. Note also the presence of activation within the left thalamus.

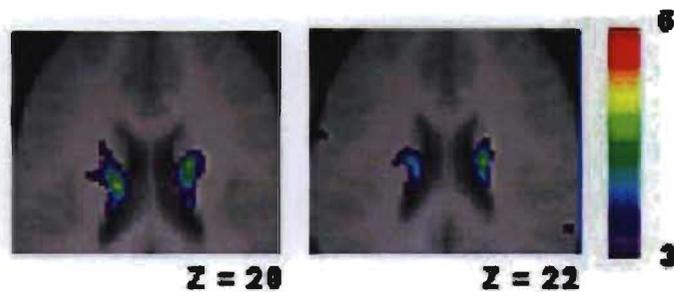


Fig 12. Location of the bilateral caudate peaks in self-initiated alternating movement versus externally triggered repeated baseline condition for the left hand. The anatomical magnetic resonance images shown are the average of the T1 anatomical acquisitions of the 14 subjects transformed into stereotaxic space. Caudate activations can be observed through slices $Z = 20$ and $Z = 22$.

Self-initiated alternating vs. externally triggered alternating movements

Table III - The coordinates (x, y, z) in Standard Stereotaxic Space and the t values of cortical activations associated with alternated self-initiated movements compared to alternated externally triggered movements.													
Anatomical Area	Left Hand						Right Hand						
		X	Y	Z	t-stat	Cluster		X	Y	Z	t-stat	Cluster	
DLPFC (46)	R	42	44	26	4.77	4056	R	42	44	26	4.77	4056	
	L	-44	36	28	4.9	4704	--	--	--	--	--	--	
Cingulate Cortex (24/32)	R	10	10	34	5.35	6128	R	6	8	42	5.05	3080	
Insula (13)	R	42	10	6	5.32	3448	--	--	--	--	--	--	
	L	-44	8	6	5.02	2632	--	--	--	--	--	--	
PMC (6)	R	22	-4	58	5.12	6040	--	--	--	--	--	--	
PPC (40) (7)	R	38	-48	42	5.39	9008	R	56	-42	42	4.75	3544	
	R	42	-46	60	4.74	9008	--	--	--	--	--	--	
Putamen	R	22	-4	16	3.62*	144	R	20	-6	2	3.99*	264	
	L	-32	14	8	5.31	2632	--	--	--	--	--	--	
	L	-18	-6	2	4.1	1280	--	--	--	--	--	--	
Thalamus	R	12	-14	2	4.05*	640	--	--	--	--	--	--	
STN	R	10	-12	-4	4.34*	640	--	--	--	--	--	--	
	L	-12	-16	-2	5.39	1280	--	--	--	--	--	--	

When no asterisk is indicated, $p < 0.05$ corrected; * $p < 0.001$ uncorrected.

Right hand

When comparing the self-initiated with the externally triggered alternating movements, in the right hand, significantly increased activity was found in the cingulate cortex (BA 24) bilaterally and on the ipsilateral side (i.e. right hemisphere) in the mid-dorsolateral prefrontal cortex (area 46), the posterior parietal cortex (area 40), and the putamen.

Left hand

When the left hand was used, comparison of the self-initiated with the externally triggered alternating movements demonstrated significantly increased activity bilaterally in the mid-dorsolateral prefrontal cortex (area 46), the cingulate cortex (BA 24), and the cortex of the insula (BA 13), as well as on the right premotor cortex (area 6) and the right posterior parietal cortex (areas 7 and 40). In the subcortical regions, significant activations were found bilaterally in the putamen and the STN, as well as in the left internal globus pallidus and in the thalamus in the right hemisphere.

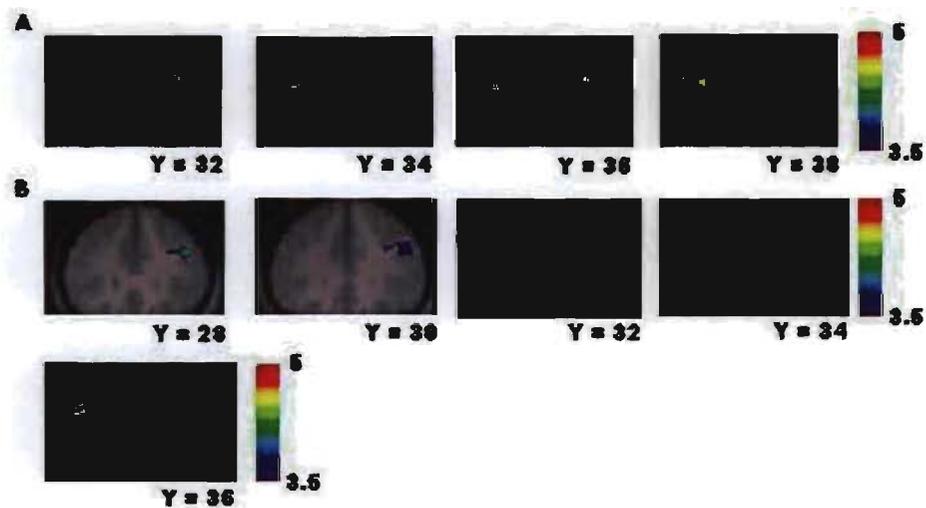


Fig 13. Location of the dorsolateral prefrontal cortex peaks in various subtractions. The anatomical MRI images shown are the average of the T1 anatomical acquisitions of the 14 subjects transformed into stereotaxic space. (A) Location of bilateral dorsolateral prefrontal cortex activation when using the left hand in self-initiated alternating movement versus the externally triggered alternating movement condition.. Coronal sections are shown every 2mm from Talairach coordinate $Y = 32$ to $Y = 38$. (B) Location of bilateral dorsolateral prefrontal cortex activation when using the left hand in self-initiated alternating movement versus externally triggered repeated baseline condition. Coronal sections are shown every 2mm from Talairach coordinate from $Y = 28$ to $Y = 36$.

Discussion

Table IV - The coordinates (x,y,z) and t-stat values of significant subcortical and prefrontal peaks in all contrasts								
		STN		Putamen		Caudate Nucleus		DLPFC
Right Hand	Alternated S-I vs Repeated ET	B		B		B		--
	Alternated S-I vs Alternated ET	--		R		--		--
	Alternated ET vs Repeated ET	--		B		L		--
Left Hand	Alternated S-I vs Repeated ET	B		B		B		B
	Alternated S-I vs Alternated ET	B		B		--		B
	Alternated ET vs Repeated ET	--		--		--		--

Basal ganglia

We had proposed previously that the putamen may play an important role in the execution of non-routine actions and more so self-generated than in externally-triggered ones (Monchi et al., 2006). Several other functional neuroimaging studies (Cunnington et

al., 2002; Jahanshahi et al., 1995; Wiese et al., 2004) reported activity patterns consistent with this notion. The results observed in the present study provide strong evidence for this hypothesis. Indeed, for both hands, significantly increased activity was observed in the putamen in both the self-initiated vs. the externally-triggered alternating movements and in the self-initiated alternating movements vs. the externally-triggered repeated movements (control condition) subtractions (Table IV).

While significantly increased activity was found in the putamen self-initiated vs. the externally-triggered alternating movements, it was also found in the externally-triggered alternating movements vs. the externally-triggered repeated movements (control condition) subtraction for the right hand. During the performance of both the alternating externally triggered movements and the alternating self-initiated movements, each button press is not routine. In principle, self-initiated and externally triggered alternating movements are similar in this manner. For conditions using the right hand, our results confirm these expectations: both alternating conditions, when compared to the repeated baseline condition, show increased activity in the putamen. When self-initiated movements were compared to externally triggered alternating movements, only the right putamen showed increased activation which is in accordance to a previous study using self-initiated and externally triggered finger movements (Jenkins et al., 2000). The increase of activation in the putamen could be linked to observations made in a single neuron recording study (Schultz and Romo, 1992) in which increased activity was observed in neurons in the putamen preceding stereotyped self-initiated movements. We consider as stereotyped the movements of this condition: there are only 3 possible responses, excluding the last button

press, for each trial, limiting the possible random sequences asked for this task. Furthermore, single-cell recordings in monkeys have shown that a group of cells in the putamen respond in advance of limb movements in visually cued delayed response tasks (Alexander et al., 1990; Jaeger et al., 1992).

When using the left hand, similar results were observed in the comparison of self-initiated alternating movements with the control condition, although to a lesser degree. However, when comparing self-initiated alternating movements with externally triggered alternating movements, we found bilaterally increased activity in the putamen. Mattay et al. (1998), using fMRI, observed similar striatal activation when subjects used their non-dominant hand during simple sequential finger movements than during the performance of a complex sequential finger movement task using the right (dominant) hand, presumably because simple movements are less automatic when using the left hand. These observations are similar to those made in the current study: repeated externally triggered movements made in the control condition may require greater striatum activity, resulting in a non-significant increase of activation in the putamen when comparing the externally triggered alternating movements to repeated movements. If using the non-dominant hand requires greater striatum activity, then an explanation could be provided why we observed a lesser degree of activation in all comparisons involving the left hand, by contrast to comparisons involving the right hand. This phenomenon could also explain why comparing alternating externally triggered movements to repeated externally triggered movements did not show significant activation in the putamen.

In the present study, increased activity in the STN was observed in alternating self-

initiated novel movements, but not during externally triggered alternating movements. The STN has been involved in different loops involving the basal ganglia and the prefrontal cortex: the cortico-subthalamic loop (“hyperdirect pathway”) and the fronto-striato-pallido-subthalamic pathway (“indirect pathway”) (Alexander et al., 1990; Mink, 1996; Nambu et al., 2002). According to this hypothesis, the hyperdirect pathway is the most direct information route from cortex to basal ganglia output and, in this pathway, the STN enhances pallidal inhibition of thalamus in order to inhibit unwanted (motor) responses (Mink, 1996; Nambu et al., 2002). The hyperdirect pathway would be involved in self-initiated alternating movements compared with the baseline control since each sequence the subject performed had to be random and therefore had to involve inhibition of unwanted responses. Furthermore, using fMRI during the performance of a Go/No-Go task, Poldrack et al. (1996), proposed that the STN is involved in blocking unwanted responses by inhibiting thalamo-cortical output. In a previous study using a card sorting task (Monchi et al., 2006), we observed that the STN was in fact involved when a movement demanded execution of a new limb and not when the same limb made twice the same movement. Here, the STN would be involved when the subject must choose another finger while avoiding repeating the same button press or a button press within a predetermined repeated sequence. The same principle could be applied to explain why the STN did not show any significant increase in activation during externally triggered alternating movements when the comparison was with the control repeating movements: since in each trial the subject was directed for each button press, there was less involvement from concurring motor sequences. Therefore the present study suggests that the hypothesis regarding the increased

striatum requirement for the non-dominant hand due to the fact that movements they are less automatic can be extended to the STN: a significant increase of activation was found in the STN when comparing self-initiated to externally triggered movements when using the left hand. Our results therefore provide further evidence that the STN in healthy humans is involved in movement selection and inhibition of concurring motor events, and that this mechanism is stronger for the non-dominant hand. We propose that this could account for the symptoms observed in patients with STN lesions. These patients produce exaggerated, violent, sudden, involuntary movements called ballism (Hamani, 2004), which would be expected if one cannot properly select the desired motor responses and inhibit the unwanted ones.

Recent fMRI studies in humans have suggested that the caudate nucleus is particularly involved when manipulation is required in working memory to plan a response (Lewis and al., 2003; Monchi et al., 2006). In the present study, when using the right hand, caudate nucleus activation was found during self-initiated and externally triggered movements compared with the baseline but when both conditions were compared with each other, no significant increase in activation was found. Monchi et al. (2006) observed significant increases in activation in the caudate nucleus when self-initiated retrieval and planning was required to perform a set-shift as opposed to an externally-triggered set-shift or applying the same rule in the context of a card-sorting task. Self-initiated movements contain some of the same demands as the planning of a set-shift or multiple new moves (considering a distinct button press as a simple action) when the caudate nucleus has been shown to play an important role (Monchi et al., 2001, 2006; Owen et al., 1996).

The same principles advanced to explain activation when using the right hand can be applied to the left hand. When either hand is used, the self-initiated task demands implication of the caudate nucleus for the planning of a novel action and the manipulation of information in working memory. However, for the left hand, the caudate nucleus does not show activity when externally triggered alternating movements are compared with baseline. We hypothesize that, much like the putamen, repeated movements demand additional involvement from the striatum: like alternating movements, repeated movements for the left hand are more complex and less familiar (Mattay et al., 1998) which could implicate the caudate in the planning of future motor events.

Prefrontal activations

The mid-dorsolateral prefrontal cortex activation has been linked to the monitoring of events in working memory (Monchi et al., 2001; Petrides et al., 1993a, 1993b), a finding that has been observed in several other studies including various types of stimuli (Owen, 1997; Petrides, 2000) and lesion studies in monkeys (Petrides, 1991, 1995). In the present study, increased activation of the mid-dorsolateral prefrontal cortex were observed when comparing the self-initiated alternating movements with the repeated control and alternating externally triggered movements when using the left hand only. Since subjects must only take into account the last button they pressed in the self-initiated task, the implication of the mid-dorsolateral prefrontal cortex would not be as important as when subjects used their non-dominant left hand. This argument is consistent with Mattay et al. (1998) who hypothesized that using the non-dominant hand may involve additional

monitoring and involvement from cortical areas.

It should also be noted that cortical activations were generally higher and in greater number when the left hand was used compared to the right hand. This was particularly evident when comparing self-initiated to externally triggered alternating movements: many more cortical and sub-cortical regions were significantly activated for the left hand than for the right hand. Furthermore, increased bilateral activity within the dorsolateral prefrontal cortex was found when comparing self-initiated alternating movements in comparison with both externally triggered conditions when using the left hand while, for the right hand, these contrasts showed unilateral increased activation. In addition, the SMA showed bilateral activation for alternating externally triggered movements compared with repeated externally triggered movements (control condition) when using the left hand, but only unilateral activation when the right (dominant) hand was used. These findings are in accordance with those of Mattay et al. (1998) who found greater cortical and subcortical activity in the non-dominant hand than in the dominant hand.

Conclusion

Considering the aforementioned results, we propose that, for right-handed people performing fine movements, the lack of proficiency of the non-dominant hand may prevail over other task demands, requiring more resources, both cortically and subcortically. In addition, the putamen may particularly be involved for the execution of non-routine movements, especially if those are self-initiated since they require more planning. The patterns of activity observed within the STN indicates its involvement in movement

selection possibly by inhibiting concurring motor events and, considering our previous conclusion, this process is more demanding for the left hand than for the right hand.

Acknowledgements

This work was funded by grants from the Fond de la Recherche en Santé du Québec and the Parkinson Society of Canada to O.M. We thank the staff of the Functional Neuroimaging Unit at the CRIUGM for their assistance.

References

Alexander GE, Crutcher, MD, DeLong, MR. (1990) Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res.* 85:119-46. Review.

Ball T, Schreiber A, Feige B, Wagner M, Lucking CH, Kristeva-Feige R. (1999) The role of higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution EEG and fMRI. *Neuroimage.* Dec;10(6):682-94.

Boecker H, Dagher A, Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Samuel M, Friston KJ, Poline J, Dettmers C, Conrad B, Brooks DJ. (1998) Role of the human rostral supplementary motor area and the basal ganglia in motor sequence control: investigations with H₂ 15O PET. *J Neurophysiol.* Feb;79(2):1070-80.

Colebatch JG, Deiber MP, Passingham RE, Friston KJ, Frackowiak RS. (1991) Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J Neurophysiol.* Jun;65(6):1392-401.

Cunnington R., Windischberger C., Deecke L., Moser E. (2002) The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *Neuroimage*, 15(2), 373-85

Dieber MP, Ibanez V, Sadato N, Hallett M. (1996) Cerebral structures participating in motor preparation in humans: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol.* Jan; 75(1):233-47.

Dieber MP, Manabu H., Vicente I., Norihiro S., Hallett M. (1999) Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate. *J. Neurophysiol.* 81: 3065–3077.

DeLong MR, Georgopolous, AP, (1981) Motor functions of the basal ganglia. *Handbook of Physiology, Section 1, The Nervous System, vol. 2.* Bethesda: American Physiological Society, pp. 1017-1061.

Denny-Brown D, Yanagisawa N. (1976) The role of the basal ganglia in the initiation of movement. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 55:115-49.

Divac I, Rosvold HE, Szwarcbart MK. (1967) Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus. *J Comp Physiol Psychol.* Apr;63(2):184-90.

Eagle DM, Baunez C, Shahl AP, Lehmann O, Robbins TW. (2004) Inhibitory control in rats performing a stop-signal reaction time task: differential effects of lesions of the orbitofrontal cortex, infralimbic cortex and subthalamic nucleus. *Soc Neurosci* 30:781.12.

Goldman PS, Rosvold HE, Vest B, Galkin TW. (1971) Analysis of the delayed-alternation deficit produced by dorsolateral prefrontal lesions in the rhesus monkey. *J Comp Physiol Psychol* 77:212–220

Haaland YK, Delaney HD. (1981) Motor defects after left or right hemisphere damage due to stroke or tumor. *Neuropsychologia* 19, 17-27.

Halsey, JH Jr, Blauenstein, UW, Wilson, EM, Wills, EH. (1979) Regional cerebral blood flow comparison of right and left hand movement. *Neurology* 29, 21-28.

Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. (2004) The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain*, 127, 4-20. Review.

Jaeger D, Gilman S, Aldridge JW. (1993) Primate basal ganglia activity in a pre-cued reaching task: preparation for movement. *Exp Brain Res* 95: 51–64.

Jahanshahi M, Jenkins H, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. (1995) Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease patients. *Brain* 118, 913–933.

Jenkins IH, Jahanshahi M, Jueptner M, Passingham RE, Brooks DJ. (2000) Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain*. 2000 Jun;123 (Pt 6):1216-28

Kawashima R, Yamada K, Kinomura S, Yamaguchi T, Matsui H, Yoshioka S. (1993) Regional cerebral blood flow changes of cortical motor areas and prefrontal areas in humans related to ipsilateral and contralateral hand movement. *Brain Research* 623, 33-40.

Kim SG, Ashe J, Hendrich K, Ellerman JM, Merkle H, Ugurbil K (1993) Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science* 261, 615-617.

Kimura, D, 1973. The asymmetry of the human brain. *Scientific American* 288, 70-78.

Lehericy S, Benali H, Van de Moortele PF, Pelegriani-Issac M, Waechter T, Ugurbil K, Doyon J. (2005) Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Aug 30;102(35):12566-71.

Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. (2004) Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Eur J Neurosci.*, Feb;19(3):755-60.

Mattay VS, Callicott JH, Bertolino A, Santha AK, Van Horn JD, Tallent KA, Frank JA, Weinberger DR. (1998) Hemispheric control of motor function: a whole brain echo planar fMRI study. *Psychiatry Res*. Jul 15;83(1):7-22.

Mink JW. (1996) The Basal Ganglia: Focused Selection and Inhibition of Competing Motor Programs. *Progress in Neurobiology*, Vol. 50, pp.381 to 425, 1996.

Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. (2001) Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. Oct 1;21(19):7733-41.

Monchi O., Petrides M., Doyon J., Postuma R., Worsley K., Dagher A. (2004) Neural Bases of Set-shifting Deficits in Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience* 24(3), 702-710.

Monchi O., Petrides M., Strafella A., Worsley K., Doyon J. (2006) Functional Role of the Basal Ganglia in the Planning and Execution of Actions. *Ann Neurol*. 59:257-264.

Nambu A., Hironobu T, Masahiko T. (2002) Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience Research* 43:111-117.

Geiger, S.R., Plum, F., Mountcastle, V.B. Eds., *Handbook of Physiology. The Nervous System*. American Physiological Society, Bethesda, MD.

Owen AM (1997) The functional organization of working memory processes within the human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci* 9:1329–1339

Petrides M. (1991) Monitoring of selections of visual stimuli and the primate frontal cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 246:293–298

Petrides M, Alivisatos B, Evans AC, Meyer E. (1993a) Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:873–877.

Petrides M, Alivisatos B, Meyer E, Evans AC. (1993b) Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:878–882.

Petrides M. (1995) Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *J Neurosci* 15:359–375

Petrides M. (2000) The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp Brain Res*. Jul;133(1):44-54. Review.

Picard N, Strick, PL. (1996) Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb. Cortex* 6: 342–353.

Picard N, Strick PL. (2003) Activation of the supplementary motor area (SMA) during performance of visually guided movements. *Cereb Cortex*. Sep;13(9):977-86.

Poldrack, RA, Aron, AR. (2006) Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus. *The Journal of Neuroscience*; 26(9):2424 –2433.

Rodriguez PF, Aron AR, Poldrack RA. (2006) Ventral-striatal/nucleus-accumbens sensitivity to prediction errors during classification learning. *Hum Brain Mapp*. Apr;27(4):306-13.

Romo R, Schultz W. (1987) Neuronal activity preceding self-initiated or externally timed arm movements in area 6 of monkey cortex. *Exp Brain Res*. 67(3):656-62

Stamm J. (1969) Electrical stimulation of frontal cortex in monkeys during delayed-response performance. *J Comp Physiol Psychol* 67:535–546

Talairach J, Tournoux P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme, New York.

Van den Wildenberg WP, Van Boxtel GJ, Van der Molen MW, Bosch DA, Speelman JD, Brunia CH. (2006) Stimulation of the subthalamic region facilitates the selection and inhibition of motor responses in Parkinson's disease. *J Cogn Neurosci*. Apr;18(4):626-36.

Wessel K, Zeffiro T, Toro C, Hallett M. (1997) Self-paced versus metronome-paced finger movements: a positron emission tomography study. *J. Neuroimage* 7: 145–151.

Wiese H, Stude P, Nebel K, de Greiff A, Forsting M, Diener HC, Keidel M. (2004) Movement preparation in self-initiated versus externally triggered movements: an event-related fMRI-study. *Neurosci Lett.* Nov 23;371(2-3):220-5.

Worsley KJ, Liao CH, Aston J. (2002) A general statistical analysis for fMRI data. *Neuroimage*;15:1–15.

Chapitre 3

Discussion

L'objectif premier de cette étude était d'observer les patrons d'activation de certaines structures des ganglions de la base lors de mouvements d'origine interne et externe lors d'une tâche de mouvement de doigts. Notre première hypothèse était que le NST est impliqué lors des mouvements alternés par rapport aux mouvements répétés, puisqu'ils demandent la sélection d'un nouveau mouvement pour chaque essai et qu'il est nécessaire d'inhiber des événements moteurs concurrents qui résulteraient en une pesée d'un bouton différent.

Nous avons observé l'implication du NST lorsque nous avons comparé les conditions de mouvements d'origine interne alternés au contrôle pour les deux mains. Ce résultat confirme notre hypothèse de départ : lors de la condition de mouvements d'origine interne alternés, le participant doit choisir un bouton sur lequel il devra peser, ce qui implique la sélection d'un mouvement, tout en inhibant d'événements moteurs concurrents qui le pousseraient à peser sur un autre bouton, par exemple. Des études (Nambu et coll., 2002; Poldrack et coll., 2006) ont rapporté une augmentation de l'activité du NST lorsqu'un mouvement demande l'inhibition d'événements moteurs concurrents. En effet, Poldrack et coll. (2006), utilisant une tâche « Go/No-Go », ont observé une augmentation de l'activité du NST lors des essais pendant lesquels le participant devait arrêter son mouvement, donc l'inhiber ; plus l'inhibition devait être rapide, plus l'augmentation de l'activité du NST était significative.

Pour les conditions utilisant la main droite, les conditions de mouvements d'origine externe répétés n'impliqueraient pas le NST puisque le participant ne doit que peser sur un même bouton indiqué à l'écran, ce qui n'impliquerait pas autant d'inhibition d'événements moteurs concurrents. Cependant, certains participants ont avoué avoir été tentés de prédire le prochain bouton sur lequel peser lors des conditions de mouvements d'origine externe alternés; ces mouvements alternés pourraient possiblement impliquer le NST puisqu'ils demandent aux participants de changer de doigt lors de chaque essai. L'absence d'activité accrue dans le NST lorsque les mouvements d'origine externe alternés sont comparés au contrôle pourrait être expliquée par une augmentation d'activité non significative lors de ces conditions, mais assez importante pour réduire la significativité de

l'augmentation d'activité lors des contrastes avec les conditions de mouvements d'origine interne alternés. C'est possiblement pourquoi, lors de ces derniers, lorsque comparés au contrôle, une augmentation bilatérale d'activité significative a été observée, mais lorsque comparées aux conditions de mouvements d'origine externe alternés, ces conditions ne montraient pas d'augmentation significative d'activité.

Cependant, pour la main gauche, nous avons observé une augmentation d'activité bilatérale du NST lorsque, pour les mouvements alternés, la condition d'origine interne est comparée à la condition d'origine externe, ce qui n'était pas le cas pour les mouvements de la main droite. Nous supposons que cette activité accrue serait possiblement due à l'utilisation de la main non dominante : en effet, dans une étude de Mattay et coll. (1998), ils ont utilisé une tâche séquentielle simple de mouvement de doigts pour les deux mains, mais ont également utilisé une tâche séquentielle complexe de mouvement de doigts seulement pour la main droite. Ils ont observé que la tâche complexe de la main droite impliquait de façon similaire les structures corticales ou sous-corticales que lors de la tâche simple de la main gauche. Ils ont donc conclu que les mouvements fins de la main gauche, demandent davantage l'implication du striatum et de structures corticales puisque ces mouvements sont moins familiers, moins automatiques et plus complexes. Nous proposons ici que ce principe observé pour le striatum auparavant puisse aussi s'appliquer également au NST, demandant plus de ressources du NST quand la main non-dominante est sollicitée pour des mouvements alternés d'origine interne.

Monchi et al. (2006) ont également observé une augmentation de l'activité du NST lorsqu'un mouvement demandait l'exécution d'un doigt différent, mais pas lorsque le même doigt faisait le même mouvement. Leur étude, utilisant une tâche de classement de cartes (MCST), pourrait être considérée comme une tâche « d'origine interne » puisque le participant devait choisir la carte avec laquelle elle partageait une caractéristique commune, la règle n'étant pas présentée au sujet; leurs observations sont conformes avec nos résultats. Le MCST est essentiellement une version modifiée du WCST où le participant doit

comparer une carte avec quatre cartes contrôles avec lesquelles elle possède un attribut commun (couleur, forme, nombre), la seule différence étant que, lors du MCST, la règle n'est pas indiquée. Le participant doit, après avoir reçu la règle, choisir l'une des cartes contrôles selon l'attribut donné. Ils ont observé l'implication du NST lors des changements de règle ce qui est en accord avec nos résultats. Nous proposons donc que le NST soit impliqué dans les mouvements alternés qui demandent la sélection d'un mouvement et l'inhibition d'événements moteurs concurrents et que lorsque ces mouvements sont complétés par la main gauche non dominante, ils requièrent un apport bilatéral plus important.

Notre seconde hypothèse était que le putamen aurait un rôle important lors de mouvements non routiniers d'origine interne par rapport à ceux d'origine externe et que ces derniers montreraient des augmentations d'activité plus importantes que les mouvements répétés d'origine externe. En effet, des études (Wiese et coll. 2004; Cunnington et coll., 2002) ont observé l'implication du putamen dans les mouvements d'origine interne alternés. De plus, une augmentation de l'activité dans le putamen a été impliquée dans l'exécution de mouvements non routiniers (Monchi et coll., 2006). Ces conclusions sont également supportées par l'étude de Jahanshahi et coll. (1995) qui ont observé de l'augmentation de l'activité du putamen lors de mouvements alternés, peu importe leur origine. Nos résultats sont en accord avec nos hypothèses : dans notre étude, nous avons observé une augmentation bilatérale du putamen lorsque les conditions de mouvements alternés sont comparées aux conditions contrôles de mouvements répétés, pour les conditions utilisant la main droite. Par définition, les mouvements alternés, peu importe l'origine, sont non routiniers puisqu'ils demandent un nouveau mouvement à chaque essai. Lors des conditions de mouvements d'origine interne alternés, les participants ne peuvent faire de séquences automatiques (ex. : 4-3-2-1) et sont donc obligés de faire des séquences aléatoires et non routinières. En principe, les mouvements alternés d'origine externe et interne sont similaires puisqu'ils sont non routiniers.

Lorsque les conditions alternées ont été comparées entre elles, les mouvements d'origine interne par rapport aux mouvements d'origine externe, une augmentation du putamen droit a été observée pour les conditions de la main droite alors qu'une augmentation bilatérale du putamen a été observée lors des conditions de la main gauche. Jenkins et coll. (2000) avaient observé une augmentation de l'activité du putamen droit lorsqu'ils ont utilisé une tâche de la main droite ayant des mouvements de doigts comparant des mouvements d'origine interne à des mouvements d'origine externe. Pour la main gauche, l'utilisation de la main non dominante demande l'implication de structures supplémentaires corticales et sous-corticales, tel que pour le NST. Ces résultats démontrent également que les mouvements d'origine interne demandent une implication plus importante dans la préparation et l'exécution que dans les mouvements d'origine externe du même type.

Cependant, lorsque les mouvements d'origine externe sont comparés, alternés par rapport aux répétés, lors des conditions utilisant la main gauche, nos résultats montrent qu'il n'y a pas d'augmentation significative de l'activité du putamen. Cette absence d'activité accrue peut possiblement être expliquée par le même phénomène que pour le NST : pour les conditions de la main dominante droite, la condition contrôle ne devrait pas impliquer des structures des ganglions de la base de façon significative. Cependant, considérant le principe établi dans l'étude de Mattay et coll. (1998) qui suppose que les mouvements simples de la main non dominante gauche demandent une implication plus importante du cortex et du striatum, nous proposons que même la condition contrôle, considérée comme étant des mouvements simples pour la main droite, demande une implication plus importante des structures corticales et sous-corticales, tel que le NST, lors de l'utilisation de la main non dominante gauche. Ce principe pourrait expliquer pourquoi lorsqu'en comparant les mouvements d'origine externe alternés aux mouvements d'origine externe répétés de la main gauche, nous n'avons pas observé d'augmentation significative de l'activité du putamen, puisque la tâche contrôle diminuerait la significativité des augmentations de l'activité lors de ce contraste. De façon générale, en utilisant la main non

dominante, nous proposons que le principe voulant que ces mouvements demandent l'implication de structures additionnelles corticales et sous-corticales lors de cette condition s'applique également pour le putamen, résultant en des augmentations d'activité moins importantes que pour les conditions utilisant la main droite. En effet, une tâche simple pour la main droite peut devenir plus complexe lorsque la main non dominante est utilisée, puisque des mouvements de cette dernière sont moins familiers, moins automatiques et plus complexes. La dominance de la main deviendrait donc plus importante que la condition.

L'augmentation de l'activité du putamen pourrait également être liée à des observations d'une étude d'enregistrements cellulaires de Schultz et Romo (1992) dans laquelle des neurones du putamen démontraient une augmentation de l'activité lors de mouvements d'origine interne stéréotypés. Relativement à notre étude, bien que les participants devaient faire des séquences aléatoires, les séquences de pesée peuvent devenir stéréotypées considérant le nombre restreint de boutons; leurs données sont donc conformes avec nos résultats. Des enregistrements cellulaires chez les singes ont également montré qu'il existe dans le putamen des neurones qui sont activés avant les mouvements de membres lors de tâches ayant des directives visuelles (Alexander et coll., 1990; Jaeger et coll., 1993), tel que dans notre étude.

Des études électrophysiologiques et lésionnelles (Divac et coll., 1967; Goldman et coll., 1971; Stamm, 1969) ont démontré l'implication du noyau caudé dans les processus cognitifs, tels que la mémoire de travail. Lors d'une étude plus récente, Lewis et coll. (2004) proposent que le noyau caudé soit lié à la manipulation de la mémoire de travail plutôt que son maintien ou sa récupération. Ils ont également proposé que le noyau caudé ait possiblement un rôle dans la transformation de l'information spatiale gardée dans la mémoire de travail, théorie soutenue par une étude chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson (Ketcham et coll., 2003).

Dans notre étude, nous avons observé, lorsque la main droite était utilisée, une augmentation de l'activité du noyau caudé lors de mouvements d'origine interne et externe par rapport au contrôle, mais aucune augmentation de l'activité n'a été observée lorsque, pour les mouvements alternés, les conditions d'origine interne ont été comparées aux conditions d'origine externe. Monchi et coll. (2006) ont observé une augmentation significative de l'activité du noyau caudé lors de la planification de nouveaux mouvements lors de mouvements d'origine interne, en utilisant une tâche de classement de cartes. Ce principe peut être appliqué aux mouvements d'origine interne de notre étude: chaque pesée est considérée un nouveau mouvement. De plus, les mouvements d'origine interne demandent un suivi : les participants doivent tenir compte du dernier bouton qui a été pesé afin de pouvoir peser sur un bouton différent. En accord avec les études de Lewis et Ketcham mentionnées précédemment, le noyau caudé possède, pour les mouvements d'origine interne, un rôle dans la transformation de l'information spatiale en mouvement, qui, dans notre cas, se traduirait par le geste de peser sur un bouton différent. Pour les mouvements d'origine externe, l'augmentation de l'activité dans le noyau caudé pourrait être causé par des erreurs de prédiction : certains participants ont avoué avoir tenté de deviner le prochain bouton à peser, même s'ils avaient reçu comme directive de ne pas le tenter. Dans une étude récente de Rodriguez (2006), une augmentation significative de l'activité dans le noyau caudé a été observée lors d'essais erronés dans une tâche de prédiction. Nous proposons que le processus cognitif impliqué afin de prédire le prochain bouton à peser et faire le suivi des boutons pesés précédemment est similaire que lors des mouvements d'origine interne, ce qui explique la présence d'activité significative du noyau caudé lors de ces conditions. Pour les conditions impliquant la main gauche, le même principe proposé pour la main droite peut être appliqué : peu importe la main, les mouvements d'origine interne nécessitent l'implication du noyau caudé pour la planification d'un nouveau mouvement et la manipulation de l'information dans la mémoire de travail.

Le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) a souvent été lié au suivi d'événements dans la mémoire de travail (Monchi et coll., 2001; Petrides et coll., 1993a, 1993b). Ces observations ont également été confirmées lors de nombreuses études utilisant des modalités différentes (Owen, 1997; Petrides, 2000) ainsi que des études lésionnelles chez les singes (Petrides, 1991, 1995). Dans notre étude, nous avons observé de l'augmentation de l'activité dans le DLPFC dans les contrastes utilisant la main gauche lorsque les mouvements d'origine interne alternés sont comparés avec les mouvements d'origine externe, qu'ils soient alternés ou répétés. Ceci indiquerait une plus grande difficulté à effectuer le suivi des mouvements précédents pour la main gauche que pour la main droite d'après cette théorie. De plus, dans une étude utilisant la Tour de Londres, Owen et al. (1996) ont observé des augmentations de l'activité dans le DLPFC et le noyau caudé lors d'une condition complexe de planification par rapport à une condition contrôle alors que, lorsque cette même condition complexe est comparée à la condition simple de planification, une augmentation de l'activité peut seulement être observée dans le noyau caudé. Nous proposons que, les composantes cognitives sollicitées lors de mouvements d'origine interne de la main gauche puissent être du même ordre de complexité que ceux nécessaires lors de la planification de tâches complexes, dans lesquelles il y a la présence d'activation significative du DLPFC et du noyau caudé. Ces structures sont impliquées dans la boucle préfrontale dorsolatérale. L'utilisation de la main gauche non dominante est probablement l'origine de ce résultat : en effet, contrairement aux conditions utilisant la main droite, les mouvements de la main gauche demandent plus d'implication de régions corticales et sous-corticales chez les humains droitiers, tel qu'observé préalablement au niveau du striatum lors de cette étude. Il est également intéressant de noter que les composantes de cette boucle présentent une augmentation de l'activité seulement lors des mouvements d'origine interne par rapport au contrôle, confirmant l'existence d'une composante cognitive propre à cette condition, probablement associée à la préparation et la sélection des mouvements.

En comparant les mouvements alternés d'origine interne à ceux d'origine externe, certaines régions corticales sont exclusivement impliquées dans celles-ci : les cortex

cingulés antérieurs et moteurs (BA 24, 32), ainsi que le cortex insulaire (BA 13). Une augmentation de l'activité dans le cortex cingulé a été rapportée dans des études utilisant des tâches motrices complexes demandant une génération interne (Picard et Strick, 1996; Wessel et coll., 1997; Deiber et coll., 1999) et, selon une étude de Ball et coll. (1999), le cortex cingulé est impliqué lors de la préparation d'un mouvement. Des études ont également proposé que le cortex cingulé rostral est impliqué lors de la sélection d'une action par rapport à plusieurs mouvements concurrents (Paus et al., 1993), ce qui est le cas lors de nos conditions d'origine interne. L'augmentation de l'activité dans l'insula (BA 13) a été observée lors de mouvements volontaires des membres supérieurs (Colebatch et coll., 1991; Jahanshahi et coll., 1995; Boecker et coll., 1998), ce qui, dans notre étude, correspond aux mouvements de doigts lors des pesées de boutons lorsque les conditions d'origine interne sont comparées aux conditions d'origine externe. De plus, une étude utilisant l'EMG (Obhi et coll., 2004) a d'ailleurs observé une activité accrue lors de mouvements d'origine interne par rapport à des mouvements d'origine externe, confirmant que ces mouvements demandent un plus grand niveau de préparation.

Certaines augmentations de l'activité corticale sont communes aux conditions de mouvements alternés des deux origines : le cortex sensitif primaire (BA 1, 2, 3), le cortex pariétal postérieur (BA 7, 40) ainsi que l'aire motrice supérieure (SMA) (BA 6). L'activité accrue dans le cortex sensitif primaire n'est guère surprenante : les stimuli visuels et l'orientation spatiale pour la pesée de boutons sont une composante essentielle de la tâche. Une augmentation de l'activité dans le cortex pariétal postérieur a été observée lors d'une étude de Deiber et coll. (1996), lors de la préparation de mouvements, peu importe si l'on demande explicitement aux participants de répondre aux stimuli ou non, ce qui est en accord avec nos résultats. La SMA a également été impliquée lors des deux conditions de mouvements alternés : cette région a une implication connue lors de mouvements simples dirigés visuellement (Picard et coll., 2003).

Finalement, notre dernière hypothèse était que, de façon générale, les conditions de

la main gauche demanderaient une plus grande implication des structures ipsilatérales et striatales par rapport aux conditions de la main droite. En relation avec l'étude de Mattay et coll. (1998), nos résultats démontrent qu'en effet, les conditions de la main gauche non dominante, lorsque comparées avec celles de la main droite dominante, sont plus nombreuses et montrent une significativité plus élevée, tant au niveau striatal (NST, putamen, noyau caudé) qu'au niveau cortical.

Des études physiologiques (Graybiel et coll., 1994) et neurochimiques (Aosaki et coll., 1994; Apicella et coll., 1992) ont d'ailleurs observé l'implication des ganglions de la base lors de l'apprentissage moteur. Une étude plus récente en neuroimagerie (Jenkins et coll., 1994) a observé que le striatum possède un rôle essentiel lors des dernières phases de l'apprentissage moteur pendant lesquelles l'automatisation se produirait (Laforce et Doyon, 2001). Dans une étude plus récente, Lehéricy et coll. (2005) ont observé une augmentation de l'activité de certaines régions des ganglions de la base, incluant le putamen, le globus pallidus ainsi que le NST lors des premiers stades de l'apprentissage moteur. Il serait également intéressant de déterminer l'importance de l'apport de l'apprentissage moteur pour ces structures lors de mouvements d'origine interne et externe.

Finalement, les temps de réaction montrent que les conditions de mouvements alternés d'origine externe étaient plus longs que les conditions de mouvements d'origine interne. Alors que ces derniers demandent plus de préparation au niveau des régions corticales et sous-corticales, les conditions externes de mouvements alternés ont des temps de réaction plus élevés car les participants doivent attendre le stimulus avant de peser alors que les conditions d'origine interne ne dépendent pas d'attentes externes et sont donc plus fluents et plus rapides. Les conditions contrôles sont comparables en terme de temps de réaction aux temps des conditions d'origine interne puisque contrairement aux conditions d'origine externe de mouvements alternés, le prochain bouton à peser est implicite. Il serait intéressant d'étudier ces mêmes conditions chez des patients atteints de la maladie de Parkinson de façon à vérifier comment les patrons d'activation sont modifiés par cette maladie

Chapitre 4

Conclusion

Le but de cette étude était de déterminer les patrons d'activation des structures des ganglions de la base lors de mouvements alternés d'origine interne et externe par IRMf 3 Teslas chez des adultes sains en utilisant une tâche des mains dominante et non-dominante de mouvements de doigts et investiguer nos hypothèses concernant les rôles des noyaux impliqués dans de tels mouvements. Une des hypothèses soutenues était que le NST serait impliqué lors de mouvements alternés par rapport aux mouvements répétés, puisqu'ils demandent un nouveau mouvement pour chaque essai et nécessiteraient l'inhibition d'événements moteurs concurrents qui seraient dirigées à peser un bouton différent que celui choisit. De plus, le putamen serait plus impliqué lors de mouvements d'origine interne par rapport aux mouvements d'origine externe, puisqu'ils demandent une préparation supplémentaire. De façon générale, les mouvements alternés montreraient également une augmentation de l'activité par rapport aux mouvements répétés puisque, comme mentionné dans la littérature, une augmentation de l'activité du putamen a souvent été liée à l'exécution de mouvements non routiniers. Finalement, les conditions utilisant la main gauche non dominante demanderaient une plus grande implication des structures ipsilatérales et striatales, car ces mouvements sont souvent moins familiers et plus complexes que pour la main droite dominante.

Nous pouvons conclure que nos résultats sont en accord avec nos hypothèses initiales. Pour la main droite, une augmentation de l'activité du NST a été observée lors de mouvements alternés d'origine interne par rapport au contrôle : nous supposons qu'en fait, seuls les mouvements d'origine interne alternés impliqueraient de façon significative le NST, puisque l'inhibition d'événements moteurs concurrents est essentielle à cette condition. Cependant, l'absence d'une telle activation lorsque ces mouvements sont comparés à ceux d'origine externe pour la main droite peut possiblement être expliquée par une implication non significative de ce noyau lorsque certains participants tentaient de deviner le prochain bouton à peser, ce qui implique l'inhibition d'événements moteurs

concurrents, mais assez significative pour diminuer la significativité du contraste pour cette structure. Pour la main gauche, des augmentations significatives de l'activité dans le NST présentes seulement dans les contrastes comparant les mouvements d'origine interne à ceux d'origine externe seraient possiblement dues à l'utilisation de la main non dominante, ce qui rend ces mouvements moins familiers et plus complexes, demandant ainsi une implication supérieure du NST, tout en demeurant impliqué de façon non significative lors des mouvements alternés d'origine externe.

Par définition, les mouvements alternés pour chaque main sont non routiniers, puisqu'ils demandent un nouveau mouvement à chaque essai. Les augmentations de l'activité du putamen lorsque les conditions de mouvements alternés sont comparées aux mouvements répétés sont donc prévisibles, exception faite du contraste comparant les mouvements d'origine externe alternés aux répétés : nous supposons que ce résultat est dû à l'utilisation de la main gauche qui, pour des mouvements pourtant considérés comme simples, demande l'implication de structures additionnelles, tel le putamen, puisque des mouvements de la main non dominante, comme mentionné précédemment, sont moins familiers et plus complexes. La présence de putamen en comparant les deux conditions de mouvements alternés est un reflet du niveau de préparation que demandent les mouvements d'origine interne par rapport aux mouvements d'origine externe.

Finalement, les conditions utilisant la main gauche non dominante ont généralement impliqué des structures striatales et corticales plus nombreuses et de façon plus significative que pour la main droite. L'implication d'aires sous-corticales et d'aires corticales bilatérales et ipsilatérales additionnelles est une indication du niveau plus élevé de complexité que demandent les mouvements de la main gauche par rapport à la main droite.

Il faut aussi noter que la présente étude a également certaines limitations : les mouvements de la main non dominante gauche impliquant des structures additionnelles tant corticalement que sous-corticalement, les conditions contrôles pour les conditions de cette

main étaient complexes, ce qui a diminué la significativité de certains contrastes. Il serait important de déterminer une condition contrôle adaptée à l'utilisation de la main gauche. De plus, la tendance de certains participants de tenter de prédire le prochain bouton, même s'ils avaient reçu la directive de ne pas le tenter, lors des conditions de mouvements alternés d'origine externe a possiblement ajouté une composante cognitive à ces conditions.

Cette étude a permis de mieux comprendre l'implication de certaines structures des ganglions de la base lors de mouvements des deux origines, interne et externe. En effet, les personnes atteintes de la maladie de Parkinson ont une atteinte de ces structures et comprendre leur rôle dans les participants sains est un élément essentiel à la création possible de nouveaux médicaments ou techniques permettant de possiblement diminuer les symptômes dus à cette maladie. Il serait essentiel de continuer cette étude en comparant les résultats observés ici à des résultats chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, sous médication anti-Parkinson et sans, afin de déterminer la variation des patrons d'activité des ganglions de la base et percevoir l'effet réel des médicaments sur leur activité. De plus, considérant l'asymétrie de la physiopathologie chez certains patients atteints de la maladie de Parkinson, la tâche utilisée ici pourrait être utilisée chez ces patients pour mieux comprendre la progression consécutive de la maladie de manière bilatérale.

Bibliographie

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. (1986) Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annu Rev Neurosci.* 9:357-81. Review.

Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. (1990) Basal ganglia- thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res.* 85:119-46. Review.

Aosaki T, Tsubokawa H, Ishida A, Watanabe K, Graybiel AM, Kimura M. (1994) Responses of tonically active neurons in the primate's striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning. *Journal of Neuroscience*, 14, 3969-3984.

Apicella P, Scarnati E, Ljungberg T, Schultz W. (1992) Neuronal activity in monkey striatum related to the expectation of predictable environmental events. *Journal of Neurophysiology*, 68, 945-960.

Ball T, Schreiber A, Feige B, Wagner M, Lucking CH, Kristeva-Feige R. (1999) The role of higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution EEG and fMRI. *Neuroimage.* Dec;10(6):682-94.

Benecke R, Rothwell JC, Day BL, Dick JP, Marsden CD. (1986) Motor strategies involved in the performance of sequential movements. *Exp Brain Res.*;63(3):585-95.

Benecke R, Rothwell JC, Dick JP, Day BL, Marsden CD. (1987) Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain.* Apr;110 (Pt 2):361-79.

Boecker H, Dagher A, Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Samuel M, Friston KJ, Poline J, Dettmers C, Conrad B, Brooks DJ. (1998) Role of the human rostral supplementary motor area and the basal ganglia in motor sequence control: investigations with H₂ 15O PET. *J Neurophysiol.* Feb;79(2):1070-80.

Brooks, DJ. (1995) The role of the basal ganglia in motor control: contributions from PET. *J Neurol Sci.* Jan;128(1):1-13. Review.

Chevalier G, Deniau JM. (1990) Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends. Neurosci* ;13:277-80.

Colebatch JG, Deiber MP, Passingham RE, Friston KJ, Frackowiak RS. (1991) Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J Neurophysiol.* Jun;65(6):1392-401.

Crutcher MD, DeLong MR. (1984b) Single cell studies of the primate putamen. II. Relations to direction of movements and pattern of muscular activity. *Exp. Brain Res.* 53 : 244-58

Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, Moser E. (2002) The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *Neuroimage*, 15(2), 373-85

Dieber MP, Ibanez V, Sadato N, Hallett M. (1996) Cerebral structures participating in motor preparation in humans: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol.* Jan;75(1):233-47.

Dieber MP, Manabu H., Vicente I, Norihiro S, Hallett M. (1999) Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate. *J. Neurophysiol.* 81: 3065–3077.

DeLong MR, Georgopolous AP. (1981) Motor functions of the basal ganglia. *Handbook of Physiology, Section 1, The Nervous System, vol. 2.* Bethesda: American Physiological Society, pp. 1017-1061.

Denny-Brown D, Yanagisawa N. (1976) The role of the basal ganglia in the initiation of movement. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 55:115-49.

Laforce R Jr, Doyon J. (2001) Distinct contribution of the striatum and cerebellum to motor learning. *Brain Cogn.* Mar;45(2):189-211.

Divac I, Rosvold HE, Szwarcbart MK. (1967) Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus. *J Comp Physiol Psychol.* Apr;63(2):184-90.

Eagle DM, Baunez C, Shahl AP, Lehmann O, Robbins TW (2004) Inhibitory control in rats performing a stop-signal reaction time task: differential effects of lesions of the orbitofrontal cortex, infralimbic cortex and subthalamic nucleus. *Soc Neurosci Abstr* 30:781.12.

Fox, PT, Raichle, ME. (1984) Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography. *J Neurophysiol.* May;51(5):1109-2

0.

Friston KJ, Zarahn E, Josephs O, Henson, RN, Dale AM. (1999) Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage.* Nov;10(5):607-19.

Georgopoulos AP, DeLong MR, Crutcher, MD (1983) Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. *J. Neurosci.* 3 : 1586-98

Goldman PS, Rosvold HE, Vest B, Galkin TW (1971) Analysis of the delayed-alternation deficit produced by dorsolateral prefrontal lesions in the rhesus monkey. *J Comp Physiol Psychol* 77:212–220

Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M. (1994) The basal ganglia and adaptive motor control, *Science*, 265, 1826-1831.

Haaland, YK, Delaney HD (1981) Motor defects after left or right hemisphere damage due to stroke or tumor. *Neuropsychologia* 19, 17-27.

Hallett M, Khoshbin S. (1980) A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain*. Jun;103(2):301-14.

Halsey JH Jr, Blauenstein UW, Wilson E.M., Wills EH. (1979) Regional cerebral blood flow comparison of right and left hand movement. *Neurology* 29, 21-28.

Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. (2004) The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain*, 127, 4-20. Review.

Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. (2002) Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst.* 2002 Aug;18(8):386-404. Epub Jul 26. Review.

Hikosaka O, Wurtz RH. (1989) The basal ganglia. *Rev Oculomot Res.* 3:257-81. Review.

Jaeger D, Gilman S, and Aldridge JW. (1993) Primate basal ganglia activity in a precued reaching task: preparation for movement. *Exp Brain Res* 95: 51–64.

Jahanshahi M, Jenkins H, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. (1995) Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease patients. *Brain* 118, 913–933.

Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RSJ, Passingham RE. (1994) Motor sequence learning: A study with positron emission tomography. *The Journal of Neuroscience*, 14, 3775–3790.

Jenkins IH, Jahanshahi M, Jueptner M, Passingham RE, Brooks DJ. (2000) Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain*. Jun;123 (Pt 6):1216-28

Kawashima R, Yamada K, Kinomura S, Yamaguchi T, Matsui H, Yoshioka S. (1993) Regional cerebral blood flow changes of cortical motor areas and prefrontal areas in humans related to ipsilateral and contralateral hand movement. *Brain Research* 623, 33–40.

Ketcham CJ, Hodgson TL, Kennard C, Stelmach GE. (2003) Memory-motor transformations are impaired in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*. Mar;149(1):30-9.

Kim SG, Ashe J, Hendrich K, Ellerman JM, Merkle H, Ugurbil K. (1993) Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science* 261, 615–617.

Kimura D. (1973) The asymmetry of the human brain. *Scientific American* 288, 70–78.

Le Bihan D. Imagerie par Résonance Magnétique. Masson, editor. Paris: Masson; 1985. 170 p.

Lehericy S, Benali H, Van de Moortele PF, Pelegriani-Issac M, Waechter T, Ugurbil K, Doyon J. (2005) Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Aug 30;102(35):12566-71.

Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. (2004) Striatal contributions to working memory: a functional magnetic resonance imaging study in humans. *Eur J Neurosci.*, Feb;19(3):755-60.

Liles, SL. (1985) Activity of neurons in putamen during active and passive movements of wrist. *J. Neurophysiol.* 53: 217-36

Marsden CD. (1989) Slowness of movement in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1989;4 Suppl 1:S26-37. Review.

Mattay VS, Callicott JH, Bertolino A, Santha AK, Van Horn JD, Tallent KA, Frank JA, Weinberger DR. (1998) Hemispheric control of motor function: a whole brain echo planar fMRI study. *Psychiatry Res.* Jul 15;83(1):7-22.

Mink JW.(1996) The Basal Ganglia: Focused Selection and Inhibition of Competing Motor Programs. *Progress in Neurobiology*, Vol. 50, pp.381 to 425.

Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. (2001) Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci.* 2001 Oct 1;21(19):7733-41.

Monchi O, Petrides M, Doyon J, Postuma R, Worsley K, Dagher A. (2004) Neural Bases of Set-shifting Deficits in Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience* 24(3), 702-710.

Monchi O, Petrides M, Strafella A, Worsley K, Doyon J. (2006) Functional Role of the Basal Ganglia in the Planning and Execution of Actions. *Ann Neurol.* 59:257–264.

Mushiake H, Inase M, Tanji J. (1991) Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J Neurophysiol.*; Sep;66(3):705-18.

Mushiake H, Strick PL. (1995) Pallidal neuron activity during sequential arm movements. *J Neurophysiol.*; Dec;74(6):2754-8.

Nambu A, Hironobu T, Masahiko T. (2002) Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience Research* 43. 111-117.

Nass RD, Gazzaniga MS. (1987) In: Geiger, S.R., Plum, F., Mountcastle, V.B. Eds., *Handbook of Physiology. The Nervous System.* American Physiological Society, Bethesda, MD

Obhi S, Haggard P. (2004) Internally generated and externally triggered actions are physically distinct and independently controlled. *Exp Brain Res*, 156: 518–523.

Owen AM, Doyon J, Petrides M, Evans AC. (1996) Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. *Eur J Neurosci.* 1996 Feb;8(2):353-64.

Owen AM. (1997) The functional organization of working memory processes within the human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci* 9:1329–1339

Passingham R. (1993) *The Frontal Lobes and Voluntary Action*, Oxford Psychology Series 21 (New York).

Paus T, Petrides M, Evans AC, Meyer E (1993) Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol* 70:453-469

Petrides M. (1991) Monitoring of selections of visual stimuli and the primate frontal cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 246:293–298

Petrides M, Alivisatos B, Evans AC, Meyer E. (1993a) Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:873–877.

Petrides M, Alivisatos B, Meyer E, Evans AC. (1993b) Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:878–882.

Petrides M. (1995) Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *J Neurosci* 15:359–375

Petrides M. (2000) The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp Brain Res*. Jul;133(1):44-54. Review.

Picard N, Strick PL. (1996) Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb. Cortex* 6: 342–353.

Picard N, Strick PL. (2003) Activation of the supplementary motor area (SMA) during performance of visually guided movements. *Cereb Cortex*. Sep;13(9):977-86.

Poldrack RA, Aron AR. (2006) Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus. *The Journal of Neuroscience*, March 1, 2006 • 26(9):2424 –2433.

Rodriguez PF, Aron AR, Poldrack RA. (2006) Ventral-striatal/nucleus-accumbens sensitivity to prediction errors during classification learning. *Hum Brain Mapp*. Apr;27(4):306-13.

Romo R, Schultz W. (1987) Neuronal activity preceding self-initiated or externally timed arm movements in area 6 of monkey cortex. *Exp Brain Res*. 67(3):656-62.

Roy CS, Sherrington CS. (1890) On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol*. Jan;11(1-2):85-158.17.

Stamm J. (1969) Electrical stimulation of frontal cortex in monkeys during delayed-response performance. *J Comp Physiol Psychol* 67:535–546

Sokoloff L. (1977) Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system. *J Neurochem*. Jul;29(1):13-26. Review.

Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Nakamura Y, Goto Y, Kira J, Tobimatsu S. (2003) Reappraisal of the motor role of basal ganglia: a functional magnetic resonance image study. *J Neurosci*.; Apr 15;23(8):3432-8.

Talairach J, Tournoux P (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme, New York.

Thaler DE, Rolls ET, Passingham RE (1988) Neuronal activity of the supplementary motor area (SMA) during internally and externally triggered wrist movements. *Neurosci Lett.*; Nov 11;93(2-3):264-9.

Thaler D, Chen YC, Nixon PD, Stern CE, Passingham RE. (1995) The functions of the medial premotor cortex. I. Simple learned movements. *Exp Brain Res.* 1995;102(3):445-60.

Van den Wildenberg WP, Van Boxtel GJ, Van der Molen MW, Bosch DA, Speelman JD, Brunia CH (2006) Stimulation of the subthalamic region facilitates the selection and inhibition of motor responses in Parkinson's disease. *J Cogn Neurosci.* Apr;18(4):626-36.

Wessel K, Zeffiro T, Toro, C, Hallett M. (1997) Self-paced versus metronome-paced finger movements: a positron emission tomography study. *J. Neuroimage* 7: 145–151.

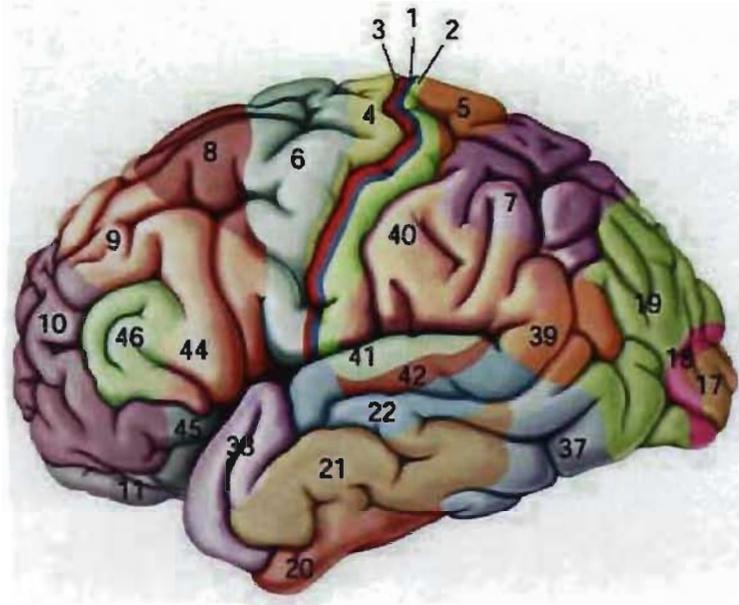
Wiese H, Stude P, Nebel K, de Greiff A, Forsting M, Diener HC, Keidel M. (2004) Movement preparation in self-initiated versus externally triggered movements: an event-related fMRI-study. *Neurosci Lett.* Nov 23;371(2-3):220-5.

Worsley KJ, Liao CH, Aston J. (2002) A general statistical analysis for fMRI data. *Neuroimage*;15:1–15.

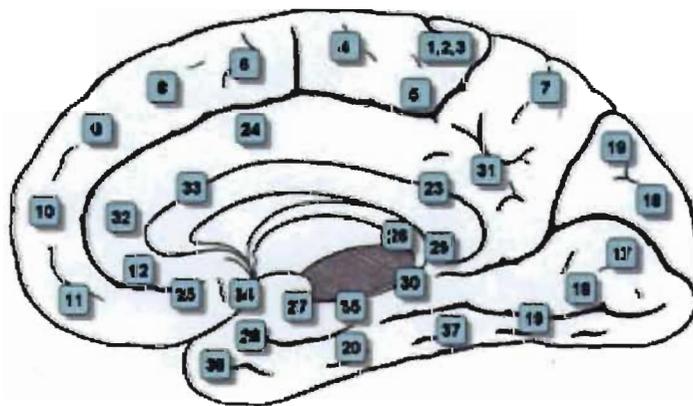
Références électroniques

fMRI at the BIC – McGill University, Mike Ferrera, <http://www.bic.mni.mcgill.ca/~mferre/>

Annexe I – Aires de Brodmann

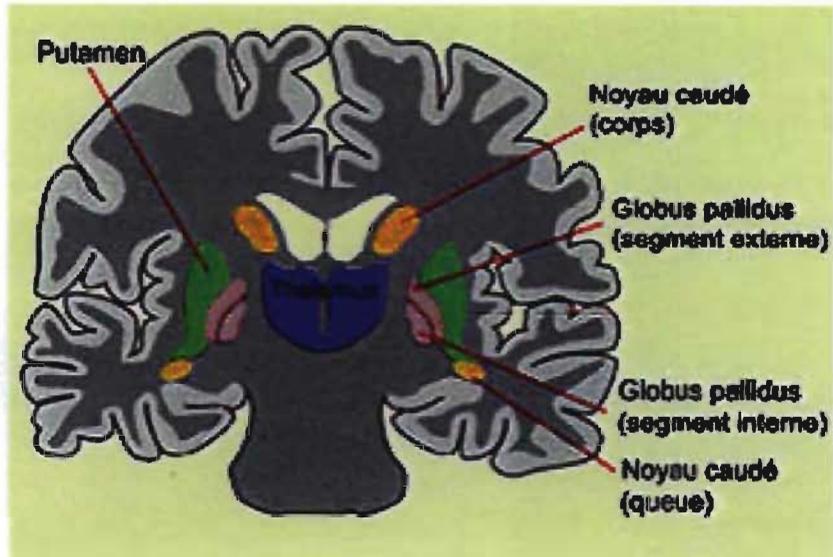


Source : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/images/outil_jaune05_img02.jpg



Source : <http://images.wikia.com/psychology/images/thumb/5/58/Gray727-Brodman.png/300px-Gray727-Brodman.png>

Annexe II – Les ganglions de la base



Source : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_06/d_06_cr/d_06_cr_mou/d_06_cr_mou_2b.jpg

Annexe III – Formulaire de consentement



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT
À MA PARTICIPATION À UN PROJET DE RECHERCHE

*(RÉSONANCE MAGNÉTIQUE 3 TESLAS UNITÉ DE NEUROIMAGERIE
FONCTIONNELLE DE L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE GÉRIATRIE DE MONTRÉAL)*

TITRE DU PROJET DE RECHERCHE

- Distinction des rôles du putamen et du noyau sous-thalamique lors de l'exécution de mouvements complexes d'origines internes et externes

RESPONSABLE DU PROJET DE RECHERCHE

- Oury Monchi, Ph.D. Chercheur, CRIUGM et Université de Montréal (514) 340-3540 #4013
- Félix-Etienne François-Brosseau, B.Sc. étudiant à la maîtrise, CRIUGM, (514) 340-3540 #4700

Centre de recherche de l'institut gériatrique de Montréal
4565, chemin Queen Mary
Montréal
H3W 1W5

ORGANISME SUBVENTIONNAIRE

Société Parkinson Canada

PRÉAMBULE

Nous vous demandons de participer à un projet de recherche en neuroimagerie. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet de recherche, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire de consentement vous explique le but de cette étude, les procédures, les avantages, les risques et inconvénients, de même que les personnes avec qui communiquer au besoin.

Le présent formulaire de consentement peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur et aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

QU'EST-CE QU'UNE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE?

L'examen par résonance magnétique est une technique médicale qui donne des images de grande qualité du corps, du cerveau ainsi que de leur fonctionnement. Cette technique fait appel à une force naturelle présente autour de nous: le magnétisme. Ce champ magnétique intense est créé par un aimant.

La résonance magnétique permet également des examens par résonance magnétique fonctionnelle. Dans ce cas, l'appareil permet de voir les zones du cerveau qui deviennent actives lorsqu'on demande à une personne d'effectuer une tâche précise. Cette tâche peut être motrice, par exemple, lorsque l'on demande à la personne de bouger un doigt ou bien elle peut être cognitive, par exemple lorsque l'on demande à la personne d'effectuer un calcul mental, lire un mot ou encore regarder des photographies. Lorsqu'on demande à une personne d'effectuer une tâche, il y a augmentation de l'arrivée de sang dans la partie du cerveau qui contrôle cette activité. L'arrivée du sang provoque un changement dans le signal émis par le cerveau et cette modification de signal peut être détectée par l'appareil de résonance magnétique.

Présentation du projet de recherche et de ses objectifs

Vous êtes invité à participer à un projet de recherche en neuroimagerie qui vise à mieux comprendre le rôle des ganglions de la base, une région du cerveau endommagée dans les désordres du mouvement telle la maladie de Parkinson. Nous nous intéressons plus spécifiquement à son rôle lors de l'exécution de mouvements complexes comme composer un numéro de téléphone sur un clavier, par exemple.

Ce projet a pour but de distinguer la contribution spécifique de deux noyaux appartenant aux ganglions de la base : le noyau sous-thalamique (NST) et le putamen dans la production de nouveau mouvement d'un membre. Le rôle du NST chez les humains est encore méconnu. Son action est généralement associée au contrôle moteur.

L'implication du putamen dans les fonctions motrices est bien connue, mais sa fonction

exacte par rapport à la préparation et l'exécution d'un mouvement reste obscure.

Au sein de ce projet, nous utiliserons une nouvelle tâche de mouvement de doigts. Cette tâche comprendra trois conditions: une condition d'origine interne de mouvement alternés, une condition d'origine externe de mouvement alternés et ainsi qu'une de mouvement répétés. Quinze jeunes adultes, en bonne santé, droitiers âgés entre 18 et 30 ans seront étudiés à l'IRMf 3T au CRIUGM durant la performance de cette tâche. Ce projet nous permettra de mieux comprendre les rôles du putamen et du noyau sous-thalamique, ce qui pourrait à long terme nous aider dans le diagnostic précoce des désordres du mouvement.

NATURE ET DURÉE DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Ce projet de recherche se déroulera à l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal.

Votre participation à ce projet de recherche consistera en une séance d'entraînement dans un simulateur d'IRM pour vous habituer à l'environnement et vous enseigner la tâche. Le simulateur ressemble à un scanner réel et produit un bruit similaire, mais donc n'acquiert aucune image. Cette période d'entraînement durera entre 30 et 45 minutes. Par la suite, vous passerez un examen d'imagerie par résonance magnétique. Durant les premières quinze minutes, des images précises de votre cerveau seront prises sans que vous n'ayez à faire de tâche. Dans un deuxième temps, on vous demandera d'effectuer la tâche sur laquelle vous aurez été entraîné pour six séries de six minutes chacune. La période totale que vous passerez dans l'IRM sera donc d'environ une heure.

▪ Description des tâches

Vous devrez, en premier lieu, appuyer sur les boutons de la boîte utilisant les quatre doigts de chaque main, excluant le pouce, selon trois conditions. Lors de chaque série, chaque bouton de la boîte est représenté par un carré affiché à l'écran et vous serez demandé de, selon la série que vous faites, définir l'ordre dans lequel vous appuierez sur les boutons ou simplement de suivre l'ordre défini par l'ordinateur.

Pour l'examen d'imagerie par résonance magnétique, vous serez allongé sur une table qui sera lentement glissée dans un grand tube. Le tube est ouvert aux deux extrémités, il est muni d'une excellente aération et très bien éclairé. Un système d'interphone vous permettra de communiquer avec le technicien au besoin. Pour votre confort, on vous demandera de porter soit un casque d'écoute, soit des bouchons protecteurs qui seront installés dans vos oreilles, et ce, afin de diminuer les bruits importants qui sont émis par l'appareil. Pendant que l'appareil fonctionne, il est important que vous demeuriez immobile. Pour ce faire, un coussinet sera placé autour de votre tête afin d'assurer votre immobilité. Aucune substance ne vous sera injectée.

AVANTAGES POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Il n'y a aucun avantage direct pouvant découler de votre participation au projet de recherche. Cependant, les connaissances acquises permettront de contribuer à l'avancement des connaissances scientifiques.

INCONVÉNIENTS POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Les conditions imposées par l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique peuvent entraîner un certain inconfort du fait de devoir rester immobile pendant l'examen et un inconfort pourrait également être associé au bruit que génère le fonctionnement de l'appareil. Vous pourriez aussi ressentir un certain stress ou une sensation de claustrophobie.

RISQUES POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Selon les connaissances actuelles, votre participation à un examen d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ne vous fera courir, sur le plan médical, aucun risque si vous ne présentez aucune contre-indication.

Par ailleurs, à cause de la puissance de ce champ magnétique émis par l'appareil, il est nécessaire de prendre certaines précautions. C'est pourquoi vous devez obligatoirement remplir un questionnaire détaillé afin de détecter toute contre-indication à la passation de cet examen, par exemple, la présence d'un stimulateur cardiaque, d'un clip d'anévrisme, de prothèse métallique, de prothèse ou clip valvulaire cardiaque, de présence de métal dans l'œil ou sur le corps, de tatouage, de piercing, de broches dentaires ou si vous souffrez de claustrophobie aiguë. Les femmes enceintes et celles qui allaitent ne devraient pas passer un examen d'imagerie par résonance magnétique (voir questionnaire en annexe).

La vérification rigoureuse de la présence de contre-indication sera assumée par le technologue en fonction à l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle.

INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE

Si, dans le cadre de votre participation à l'étude, vous deviez subir quelque préjudice que ce soit, vous recevrez tous les soins médicaux nécessaires, sans frais de votre part.

COMPENSATION FINANCIÈRE

Vous recevrez une compensation financière de 50 dollars pour votre participation au projet de recherche.

INFORMATION CONCERNANT LE PROJET DE RECHERCHE

Nous répondrons à votre satisfaction à toute question que vous poserez à propos du projet de recherche auquel vous acceptez de participer.

REFUS OU RETRAIT DE VOTRE PARTICIPATION AU PROJET DE RECHERCHE

Il est entendu que votre participation au projet de recherche est tout à fait volontaire, et que vous restez à tout moment libre de mettre fin à celle-ci sans avoir ni à motiver votre décision ni à subir de préjudice de quelque nature que ce soit. Le retrait de votre participation n'affectera d'aucune façon les services, les soins ou les traitements actuels ou ultérieurs qui vous sont offerts.

En cas de retrait, les informations et les images qui vous concernent pourront être détruites à votre demande.

ARRÊT DU PROJET DE RECHERCHE PAR LE CHERCHEUR

Le projet de recherche peut être interrompu par le chercheur pour différents motifs ou certaines circonstances, par exemple, des contre-indications d'ordre éthique ultérieures, l'établissement de nouveaux critères de sélection auxquels le participant ne répondrait plus.

RETOUR D'INFORMATION ET AUTORISATION DE TRANSMETTRE LES RÉSULTATS

Les scans de recherche ne font pas l'objet d'un examen neuroradiologique. Cependant, l'examen d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle peut mettre en évidence des problèmes jusque-là ignorés. C'est pourquoi, en présence de toute particularité dans les scans, vous serez invité à passer un nouvel examen avec un appareil de 1.5 tesla pour vérification. Advenant, la confirmation d'une anomalie, un neurologue transmettra ces données à votre médecin traitant ou vous assurera un suivi.

J'autorise la personne responsable de ce projet de recherche à transmettre les résultats de mon évaluation à mon médecin traitant si l'examen révèle une condition nécessitant un suivi:

Oui Non

Nom et adresse de mon médecin traitant:

CONFIDENTIALITÉ

Toutes les informations recueillies dans ce projet de recherche seront gardées confidentielles dans les limites prévues par la loi. Les renseignements personnels (nom, adresse ou toute autre indication) seront codifiés et gardés à CRIUGM dans un classeur sous clé auquel seuls les responsables du projet auront accès. En cas de présentation des résultats de cette recherche ou de publication dans des revues spécialisées, rien ne permettra de vous identifier ou de vous retracer.

Une exception sera faite dans les cas où votre dossier devrait être révisé par un comité de déontologie, le comité d'éthique de la recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal ou par les organismes qui subventionne cette recherche. Les membres de ces comités sont tenus de respecter les exigences de confidentialité.

Les images de résonance magnétique seront conservées et archivées dans une banque de données pour une période de dix ans après la fin de ce projet de recherche et pourraient être utilisées dans d'autres études. Par ailleurs, les renseignements personnels (nom, adresse ou toute autre indication) vous concernant seront détruits 10 années après la fin de l'étude.

DROITS LÉGAUX

En signant le présent formulaire, vous ne renoncez à aucun de vos droits légaux ni ne libérez le chercheur et l'établissement où se déroule cette étude de leur responsabilité civile et professionnelle.

FINANCEMENT

Le chercheur a reçu des fonds de la Société Parkinson Canada pour effectuer cette recherche. Les fonds reçus couvrent les frais reliés à cette recherche.

CONSENTEMENT DU PARTICIPANT

Je déclare avoir lu le présent formulaire de consentement, particulièrement quant à la nature de ma participation au projet de recherche et l'étendue des risques qui en découlent. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à toutes mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens librement et volontairement à participer à ce projet. On me remettra une copie signée du présent formulaire.

Nom du participant

Signature du participant

DÉCLARATION DU CHERCHEUR

Je, soussigné(e) _____, certifie :

Avoir expliqué au signataire intéressé les termes du présent formulaire, avoir répondu aux questions qu'il m'a posées à cet égard, avoir clairement indiqué qu'il reste à tout moment libre de mettre un terme à sa participation au projet de recherche décrit ci-dessus. Je lui remettrai une copie signée du présent formulaire de consentement.

Nom du chercheur ou de son représentant

Signature du chercheur ou de son représentant

Fait à _____, le _____.

ACCÈS AUX CHERCHEURS

Oury Monchi P, Chercheur, CRIUGM, (514) 340-3540 #4013
Félix-Etienne François-Brosseau, étudiant, CRIUGM, (514) 340-3540 #4700

Si vous avez des questions concernant le projet de recherche ou si vous croyez que vous éprouvez un problème de santé relié à votre participation au projet de recherche ou si vous avez des questions sur les soins médicaux qui vous sont offerts dans le cadre de ce projet de recherche, vous pouvez communiquer avec le chercheur responsable de l'étude (514) 340-3540 #4700

PROCÉDURES D'URGENCE (Si applicable)

Veillez noter que le personnel de l'UNF a été formé pour répondre dans l'éventualité d'une urgence médicale. Dans le cas d'une urgence médicale sévère, un médecin de garde et/ou coordonnateur aux soins infirmiers se rendra sur les lieux.

EN CAS DE PLAINTE

Pour tout problème concernant les conditions dans lesquelles se déroule votre participation à ce projet, vous pouvez, après en avoir discuté avec la personne responsable du projet, faire part de vos préoccupations à la responsable des plaintes de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal à l'adresse suivante : madame Denyse Marier, Commissaire locale à la qualité des services, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, 5325, avenue Victoria, Montréal (Québec) H3W 2P2. Tél. : (514) 340-3558
Courriel : [REDACTED]

INFORMATION SUR LA SURVEILLANCE ÉTHIQUE

Le comité d'éthique de la recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal a approuvé ce projet de recherche et s'assure du respect des règles éthiques durant tout le déroulement de la recherche. Pour toute information, vous pouvez rejoindre le secrétariat du comité d'éthique de la recherche au (514) 340-2800, poste 3250.

Annexe IV – Edinburg Handedness Inventory

CODE : _____

	G	D
1. ÉCRIRE	_____	_____
2. DESSINER	_____	_____
3. LANCER UNE BALLE	_____	_____
4. UTILISER DES CISEAUX	_____	_____
5. UTILISER LA BROSSE À DENTS	_____	_____
6. COUPER AVEC UN COUTEAU (SEUL)	_____	_____
7. TENIR UN BALAI (MAIN D'EN HAUT)	_____	_____
8. FROTTER UNE ALLUMETTE	_____	_____
9. TENIR LA CUEILLÈRE (SOUPE)	_____	_____
10. OUVRIR UN POT DE CONFITURE (MAIN QUI TIENT LE CONVERCLE)	_____	_____

Mettre ++ si la main exclusive
Mettre + si la main préférentielle
Mettre + dans chaque colonne si les deux mains sont utilisées indifféremment

TOTAL D () – TOTAL G () X 100 = _____

TOTAL D + G ()

**GAUCHER
ABSOLU**

AMBIDEXTRE

**DROITIER
ABSOLU**

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Indiquer quels sont les membres de la proche famille qui sont gauchers ou ambidextres

Père ____ Mère ____ Fratrie No. ____ Total ____