

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

**Mémoire de travail et mémoire procédurale dans la maladie  
de Parkinson: évaluation et entraînement**

présentée par :

Brigitte Gilbert

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

*Isabelle Peretz*.....  
président-rapporteur

*Sylvie Belleville*.....  
directeur de recherche

*Julien Dayon*.....  
membre du jury

*Anne-Marie Ergis*.....  
examineur externe

*Sylvie Hébert*.....  
représentant du doyen de la FES

BF

22

U54

2004

V. 015

## AVIS

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

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.

**ANNEXE I**

Accord des coauteurs

## ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DE L'ÉDITEUR

### A) Déclaration des coauteurs d'un article

Lorsqu'un étudiant n'est pas le seul auteur d'un article qu'il veut inclure dans son mémoire ou dans sa thèse, il doit obtenir l'accord de tous les coauteurs à cet effet et joindre la déclaration signée à l'article en question. Une déclaration distincte doit accompagner chacun des articles inclus dans le mémoire ou la thèse.

#### 1. Identification de l'étudiant et du programme

Brigitte Gilbert

Sigle : 3-220-1-2

Programme de psychologie recherche et intervention, option neuropsychologie.

#### 2. Description de l'article

Brigitte Gilbert, Sylvie Belleville, Louis Bherer & sylvain Chouinard. A study of verbal working memory in Patients with Parkinson's Disease. *Neuropsychology* (en révision).

#### 3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Brigitte Gilbert** inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre **Mémoire de travail et mémoire procédurale dans la maladie de Parkinson : évaluation et entraînement.**

Sylvie Belleville

Coauteur

Signature

13 NOV 2003  
Date

Louis Bherer

Coauteur

Signature

7-11 2003  
Date

Sylvain Chouinard

Coauteur

Signature

6 NOV 2003  
Date

11/05/2003 14:45

## ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DE L'ÉDITEUR

### A) Déclaration des coauteurs d'un article

Lorsqu'un étudiant n'est pas le seul auteur d'un article qu'il veut inclure dans son mémoire ou dans sa thèse, il doit obtenir l'accord de tous les coauteurs à cet effet et joindre la déclaration signée à l'article en question. Une déclaration distincte doit accompagner chacun des articles inclus dans le mémoire ou la thèse.

#### 1. Identification de l'étudiant et du programme

Brigitte Gilbert

Sigle : 3-220-1-2

Programme de psychologie recherche et intervention, option neuropsychologie.

#### 2. Description de l'article

Brigitte Gilbert, Sylvie Belleville & Elaine de Guise. Serial reaction time in Parkinson's disease: interaction with explicit memory performance (en préparation).

#### 3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que Brigitte Gilbert inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre Mémoire de travail et mémoire procédurale dans la maladie de Parkinson : évaluation et entraînement.

Sylvie Belleville  
Coauteur

[Signature]

Signature

13/05/2003  
Date

Elaine de Guise  
Coauteur

[Signature]

Signature

06/11/03  
Date

## ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DE L'ÉDITEUR

### *A) Déclaration des coauteurs d'un article*

Lorsqu'un étudiant n'est pas le seul auteur d'un article qu'il veut inclure dans son mémoire ou dans sa thèse, il doit obtenir l'accord de tous les coauteurs à cet effet et joindre la déclaration signée à l'article en question. Une déclaration distincte doit accompagner chacun des articles inclus dans le mémoire ou la thèse.

### 1. Identification de l'étudiant et du programme

Brigitte Gilbert

Sigle : 3-220-1-2

Programme de psychologie recherche et intervention, option neuropsychologie.

### 2. Description de l'article

Brigitte Gilbert et Sylvie Belleville. Speed and working memory training in persons with Parkinson's disease: A pilot study (en préparation).

### 3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Brigitte Gilbert** inclue cet article dans sa **thèse de doctorat** qui a pour titre **Mémoire de travail et mémoire procédurale dans la maladie de Parkinson : évaluation et entraînement**.

Sylvie Belleville

Coauteur

Signature

13 nov 2003

Date

Valérie Bergua

Coauteur

Signature

7 Oct 2003

Date

Louis Bherer

Coauteur

Signature

13 nov 2003

Date

Université de Montréal

**Mémoire de travail et mémoire procédurale dans la maladie  
de Parkinson: évaluation et entraînement**

par  
Brigitte Gilbert

Département de psychologie  
Faculté des arts et des sciences

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

novembre 2003

© Brigitte Gilbert, 2003



## Résumé

Il est maintenant bien documenté que la maladie de Parkinson idiopathique s'accompagne de troubles cognitifs. Les déficits les plus souvent rapportés sont une atteinte de la mémoire de travail et des fonctions exécutives, un ralentissement psychomoteur ainsi qu'une diminution de la mémoire procédurale. Les travaux de la présente thèse ont pour objectifs de préciser la nature du déficit en mémoire de travail verbale et d'analyser les liens susceptibles d'exister entre la mémoire explicite et la mémoire procédurale. Un troisième objectif est d'évaluer la faisabilité et le potentiel d'un entraînement cognitif ciblant le ralentissement psychomoteur et le déficit de la mémoire de travail.

Plusieurs études font état d'une atteinte de la mémoire de travail dans la maladie de Parkinson mais peu ont explicité la nature de ce déficit. Le premier article (chapitre 2) évalue la contribution de trois principaux facteurs susceptibles de contribuer au déficit en mémoire de travail verbale : une baisse des capacités de stockage, une atteinte de l'exécutif central et une diminution de la vitesse psychomotrice. De plus, cet article évalue l'hypothèse d'un fractionnement des processus de l'exécutif central (mise à jour et manipulation mentale) chez un même groupe de patients. Les résultats indiquent que les capacités de stockage et le ralentissement psychomoteur ne contribuent pas de façon significative au déficit en mémoire de travail verbale de ces personnes. Les résultats montrent également que, des deux processus exécutifs mesurés, seule la manipulation est déficitaire. Cette atteinte sélective corrobore l'hypothèse d'un fractionnement de l'exécutif central dans la maladie de Parkinson.

Certains modèles théoriques, ainsi que des données empiriques, suggèrent une participation de la mémoire explicite dans la réalisation de tâches de mémoire procédurale. Le second article (chapitre 3) évalue la possibilité qu'un déficit de la mémoire explicite contribue aux faibles performances de la mémoire procédurale dans la maladie de Parkinson. Les résultats mettent en évidence un déficit de l'apprentissage procédural d'une séquence visuomotrice. Aucune différence significative entre les

groupes n'est observée sur les mesures de mémoire épisodique alors qu'une atteinte de la mémoire de travail est présente. Les analyses qualitatives montrent que la relation entre mémoire de travail et mémoire procédurale est, dans l'ensemble, négligeable. Toutefois, la mémoire de travail apparaît jouer un rôle dans les tous premiers stades d'acquisition d'une séquence visuomotrice.

Enfin, le dernier article (chapitre 4) décrit les résultats d'une étude-pilote portant sur l'entraînement cognitif de personnes atteintes de la maladie de Parkinson. L'intervention proposée s'inspire des travaux réalisés chez les personnes âgées normales. Ces études montrent qu'il est possible d'améliorer la vitesse de traitement de l'information et l'efficacité de la mémoire de travail des aînés. Un entraînement hebdomadaire a été proposé à des personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Afin d'évaluer l'effet de l'intervention, des épreuves de vitesse et de mémoire de travail ont été administrées en pré et en post-traitement. Aucune différence significative n'est observée suite à l'entraînement. Toutefois, une proportion importante de sujets présente une amélioration sur des mesures de vitesse psychomotrice.

Mots clés : exécutif central, manipulation, mise à jour, fractionnement, ralentissement psychomoteur, mémoire explicite, temps de réaction sériels, mémoire épisodique, entraînement cognitif

## Summary

Cognitive impairment in idiopathic Parkinson's disease is well documented. Deficits in working memory, executive functions, procedural learning and psychomotor slowing are reported. Goals of the present thesis are to assess the nature of verbal working deficit, whether impairment in explicit memory contributes to these patients' performance on procedural learning and, to evaluate the feasibility of a training program aimed at improving speed and working memory capacity.

Several studies have reported that patients with Parkinson's disease perform poorly on a number of verbal working memory tasks. However, the exact nature of this deficit remains uncertain. The first paper tests whether decrements in performance are related to a storage deficit, to an executive impairment or whether an underlying reduction in psychomotor speed is related to the deficit. Moreover, dissociation within central executive processes (updating and manipulation) is explored in the same sample of patients. The results indicate that verbal storage capacities and psychomotor slowing do not explain the entire difference observed on verbal working memory task. Second, the executive deficit is selective: a decrease in performance is obtained on a task requiring manipulation process, however, normal performance is found on a test implicating updating processes.

There are arguments to support contributing effects of explicit memory to procedural learning. Given that persons with Parkinson's disease exhibit explicit memory difficulties, in addition to procedural impairment, the second paper (chapter 3) explores the relationship between these memory systems in this population. Procedural impairment is found on visuomotor sequence learning. Episodic measures are comparable between groups. A deficit is found on the working memory task and qualitative analysis suggests that this deficit may play a role in the impairment found on initial acquisition of a visuomotor sequence.

Finally, the last paper (chapter 4) describes a pilot-study assessing the feasibility and potential effect of a training program aimed at improving speed and working memory capacity in patients with Parkinson's disease. The cognitive training is based on related programs used with normal aged persons which have shown to have a beneficial effect. Weekly sessions are proposed to patients with Parkinson's disease. The effect of the intervention is assessed by pre and post-training measures of working memory and speed tasks. Performances are not improved by the intervention. However, examination of individual patients scores indicate that a substantial proportion of them perform better at post-intervention on the majority of speed tasks.

Key words : central executive, manipulation, updating, dissociation-psychomotor slowing, explicit memory, serial reaction time, episodic memory, cognitive training

## Table des matières

Identification du jury.....	ii
Résumé.....	iii
Résumé en anglais.....	v
Table des matières.....	vii
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures.....	x
Liste des abréviations.....	xi
Dédicace.....	xii
Remerciements.....	xiii
<b>CHAPITRE 1</b>	
Introduction générale.....	1
1.1 Maladie de Parkinson idiopathique.....	3
1.1.1 Description clinique.....	3
1.2 Mémoire de travail.....	6
1.2.1 Le modèle théorique de Baddeley & Hitch (1974).....	6
1.2.2 Mémoire de travail et maladie de Parkinson idiopathique.....	8
1.2.3 Le rôle du ralentissement psychomoteur dans le déficit de la mémoire de travail.....	12
1.2.4 Objectifs et hypothèses générales de la première étude.....	13
1.3 Mémoire procédurale.....	14
1.3.1 Apprentissage d'une séquence visuomotrice.....	14
1.3.2 Apprentissage d'une séquence visuomotrice et maladie de Parkinson idiopathique.....	16
1.3.3 Contribution de la mémoire explicite dans l'apprentissage d'une séquence visuomotrice.....	16
1.3.4 Contribution de la mémoire explicite dans l'apprentissage d'une séquence visuomotrice : impact pour l'étude de la maladie de Parkinson idiopathique.....	19

1.3.5 Objectifs et hypothèses générales de la deuxième étude.....	21
1.4 Interventions cognitives ciblant le ralentissement psychomoteur et les troubles de la mémoire de travail.....	22
1.4.1 Objectifs et hypothèses générales de la troisième étude.....	24

## CHAPITRE 2

<b>Article 1: A Study of Verbal Working Memory in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease.....</b>	<b>25</b>
---	-----------

## CHAPITRE 3

<b>Article 2: Serial Reaction Time in Idiopathic Parkinson's Disease: Interaction with Explicit Memory Performance.....</b>	<b>61</b>
---	-----------

## CHAPITRE 4

<b>Article 3: Speed and Working Memory Training in Persons with Idiopathic Parkinson's Disease: A Pilot Study.....</b>	<b>92</b>
--	-----------

## CHAPITRE 5

Conclusion générale.....	108
5.1 Nature du déficit de la mémoire de travail dans la maladie de Parkinson idiopathique.....	110
5.2 Contribution de la mémoire explicite à l'apprentissage d'une séquence visuomotrice dans la maladie de Parkinson idiopathique.....	114
5.3 Entraînement cognitif de personnes atteintes de la maladie de Parkinson idiopathique.....	119
Références générales.....	122
Annexe I : Accord des coauteurs.....	xiv

## Liste des tableaux

### CHAPITRE 2

Table 1. Means, Standard Deviations and Range of Demographic and Clinical Characteristics in Patients with idiopathic Parkinson's Disease (IPD) and Control Subjects.....	56
Table 2. Mean, Standard Deviations and Range of Motor Speed and Psychomotor Speed Variables in Patients with idiopathic Parkinson's Disease (IPD) and Control Subjects.....	57

### CHAPITRE 3

Table 1. Means, Standard Deviations and Range of Demographic and Clinical Characteristics in Patients with idiopathic Parkinson's Disease (IPD) and Control Subjects.....	85
Table 2. Mean percentage of correct response as a function of Group and Block.....	86

### CHAPITRE 4

Table 1. Mean, Standard Deviation, t Value and Gain for Working Memory Tasks, Psychomotor Tasks and Control Task.....	107
---	-----

## Liste des figures

### CHAPITRE 2

- Figure 1. Percentage of items correctly recalled by patients with IPD and Control subjects in conditions of direct and alphabetical recall.....59
- Figure 2. Percentage of items correctly recalled by patients with IPD and Control subjects as a function of updatings.....60

### CHAPITRE 3

- Figure 1. Mean of median response time (in ms) for IPD and Control groups as a function of blocks.....88
- Figure 2. Mean of median response time (in ms) for IPD and Control groups as a function of sequence in block 1.....89
- Figure 3. Mean of median response time (in ms) for IPD subgroups (low and high WM) and Control groups as a function of blocks.....90
- Figure 4. Mean of median response time (in ms) for IPD subgroups (WM low and high WM) and Control groups as a function of sequences in block 1...91

## Liste des abréviations

ACT\* : « *Adaptative Control of Thought* »

ae : *arithmetic equation*

ANCOVA : *Analysis of covariance*

ANOVA : *Analysis of variance*

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

DSST : *Digit Symbol Substitution Test*

EC : Exécutif central

GDS : *Geriatric Depression Scale*

IPD : *Idiopathic Parkinson's Disease*

M : *Mean*

MdeT : Mémoire de travail

MPI : Maladie de Parkinson idiopathique

MT : *Movement time*

n : *number*

RT : *Reaction time*

SD : *Standard deviation*

SDMT : *Symbol Digit Modalities Test*

SRT : *Serial reaction time*

vd : *visual detection*

WAIS : *Weschler Adult Intelligence Scale*

WM : *Working memory*

À Amélie et à Marc,  
Pour avoir été si magnifiquement le contreponds de cette thèse.

## Remerciements

Mes remerciements vont à Sylvie Belleville pour la direction de la thèse et le cheminement doctoral. Sa rigueur et son intégrité scientifique, ses commentaires constructifs, son « suivi » méticuleux (quelle mémoire épisodique !!!) m'auront été précieux au cours de ces années. Un merci tout particulier pour ta disponibilité et tes encouragements en fin de rédaction.

Des remerciements pleins de tendresse vont tout spécialement à ma famille élargie et mes quelques amis très précieux pour leur empathie, leur silence quant à mon cheminement en rédaction et le respect de mes indisponibilités. Un merci va à Louis pour son énergie contagieuse et le plaisir, il est vrai, qu'on a eu à travailler ensemble.

Ma gratitude va également à mes collègues de travail passés et présents (Jean, Sophie, Claudine, Adriana, Steve, Karine, Luce, Stéphanie) pour m'avoir, chacun à leur façon, prodiguer des conseils judicieux.

Merci au personnel de l'Hôpital de jour de l'IUGM et particulièrement à ceux qui étaient présents lorsque la Clinique Parkinson et troubles du mouvement existait (Manon Desjardins, Sylvain Chouinard, Hélène Boucher, Hélène Matteau et les autres).

Merci à tous ces gens qui m'ont offert leur collaboration à un moment ou l'autre de mon parcours académique: Valérie Bergua, Francine Giroux, Johane Landry, Marc Filaretos, Marianne Corre, Louise Bourbonnais, Louise Aubut et Bernard Bouchard.

Je remercie également le FRSQ pour la bourse d'étude.

Enfin, un merci incommensurable va aux personnes qui ont, si aimablement, accepté de participer à cette étude.

## **CHAPITRE 1**

### **Introduction générale**

Les maladies associées au vieillissement constituent une des priorités en matière de santé publique, et ce, en raison de l'augmentation significative de l'espérance de vie observée au cours des dernières décennies. Cette modification démographique incite les chercheurs et cliniciens des divers domaines de la santé à mieux cerner ces maladies dans le but de permettre un dépistage précoce et, ainsi, d'offrir rapidement un traitement pharmacologique et une prise en charge adaptée à ces différentes pathologies. La maladie de Parkinson idiopathique (MPI) est une des maladies neurodégénératives liées à l'âge dont l'évolution entraîne des limitations importantes au plan physique, cognitif et fonctionnel. À ce jour, il n'existe toujours pas de traitement curatif de cette maladie. Afin de répondre aux besoins des personnes atteintes de la MPI, certains milieux hospitaliers ont développé des programmes de prise en charge adaptés à cette clientèle. Cette prise en charge multidisciplinaire, conjointement au traitement pharmacologique, permet aux personnes atteintes de la MPI de s'adapter aux incapacités découlant de la maladie et de diminuer la situation de handicap vécue. La présente thèse s'inscrit dans cette perspective clinique en abordant la MPI du point de vue de la neuropsychologie.

Plus particulièrement, les travaux présentés dans cette thèse portent sur les troubles cognitifs associés à la MPI. Trois principaux objectifs sont poursuivis. Dans un premier temps, il s'agit de préciser la nature du déficit de la mémoire de travail (MdeT) verbale chez les personnes atteintes de la MPI (chapitre 2). Dans un deuxième temps, le rôle potentiel de la mémoire explicite dans l'apprentissage procédural d'une séquence visuomotrice est investigué auprès de cette population (chapitre 3). Le dernier objectif consiste à évaluer la faisabilité et le potentiel d'un entraînement cognitif ciblant le déficit de la MdeT et le ralentissement psychomoteur (chapitre 4).

Le premier chapitre de la thèse (Introduction) se divise en cinq principaux volets. D'abord, la MPI est décrite au plan clinique. Puis, le contexte théorique de chacun des trois articles constituant la présente thèse est présenté. D'abord le concept de MdeT est discuté, suivi de la notion de mémoire procédurale et de ses liens avec les systèmes de

mémoire explicite (mémoire épisodique et MdeT); enfin, la dernière partie traite de l'entraînement cognitif en y présentant quelques-unes des études pertinentes ayant contribué à élaborer notre intervention.

## 1.1 Maladie de Parkinson idiopathique

### 1.1.1 Description clinique

La MPI est une affection neurodégénérative qui se manifeste par la présence prédominante de troubles moteurs. L'incidence de la maladie augmente avec l'âge et sa prévalence est estimée à environ 100 000 cas au Canada (Société Parkinson du Québec). À ce jour, il n'existe toujours pas de marqueurs biologiques et le diagnostic clinique de la MPI repose habituellement sur la présence de deux des trois symptômes suivants: tremblements au repos, bradykinésie et rigidité musculaire.

La MPI résulte d'une dégénérescence massive des neurones dopaminergiques de la substance noire et d'un déficit concomitant de l'innervation du striatum (noyau caudé et putamen). Le complexe striatal est relié aux aires frontales par l'entremise de cinq circuits (Alexander, De Long & Strick, 1986), dont la boucle motrice (cortex frontal-putamen-globus pallidus-noyau ventro-latéral du thalamus-aire motrice supplémentaire) impliquée dans le mouvement volontaire. La dopamine exerce normalement un rôle facilitateur sur cette boucle par l'entremise de projections dopaminergiques issues de la substance noire qui se projettent au niveau du striatum. Le déficit en dopamine entrave de façon significative la réalisation des mouvements volontaires. La dopathérapie constitue toujours le traitement le plus utilisé pour pallier la déplétion dopaminergique et ainsi diminuer l'importance des troubles moteurs dans la MPI.

En raison du caractère dégénératif de la maladie, certaines échelles ont été élaborées dans le but de mieux préciser l'évolution des symptômes moteurs. L'échelle de Hoehn & Yahr (1967) constitue une des mesures couramment utilisées. Au stade initial (Stade I), les symptômes sont présents unilatéralement alors qu'au stade suivant (stade II), une manifestation bilatérale est observée. Le stade III se caractérise par une

instabilité posturale. Au stade IV, les troubles sont sévères, mais la marche demeure possible grâce à l'utilisation d'aides techniques (cane, marchette) alors qu'au stade V, la marche nécessite l'assistance d'un tiers.

Dans la plupart des cas, des troubles dysautonomiques, affectifs, dysarthriques et du sommeil apparaissent dans le décours de la MPI. Des troubles cognitifs sont présents dès le stade initial de la maladie. Les composantes cognitives les plus altérées sont la MdeT, les fonctions exécutives et la mémoire procédurale. La MPI s'accompagne également d'un ralentissement psychomoteur. De plus, une diminution de la mémoire épisodique est observée sur certaines épreuves. Cette baisse est interprétée, dans la majorité des cas, comme secondaire à une atteinte des fonctions exécutives (Taylor, Saint-Cyr & Lang, 1986).

Plusieurs variables telles l'âge d'apparition et la durée de la maladie ainsi que la présentation clinique des troubles moteurs peuvent moduler la sévérité des atteintes cognitives dans la MPI (Katzen, Levin & Llabre, 1998). En ce qui concerne la sévérité de la maladie, plusieurs études ne montrent pas de relation entre le déficit cognitif et l'évolution des symptômes moteurs. Il est possible que la sévérité de la maladie soit associée aux déficits neuropsychologiques mais que la mesure employée pour quantifier l'évolution soit peu sensible (re : Échelle de Hohen et Yahr, 1967). Alternativement, l'absence de relation pourrait suggérer que la déficience en dopamine affecte différemment les boucles fronto-striatales impliquées respectivement dans la motricité et la cognition, du moins dans les stades initiaux et intermédiaires de la maladie.

Par ailleurs, la médication dopaminergique n'apparaît pas jouer un rôle prédominant dans l'apparition des troubles cognitifs puisque des difficultés sont rapportées chez des sujets de novo non traités (Cooper, Sagar, Jordan, Harvey & Sullivan, 1991). De plus, les études comparatives sur les effets de la dopathérapie montrent généralement que celle-ci améliore spécifiquement les performances exécutives et de MdeT alors que les autres fonctions seraient peu affectées par cette

pharmacothérapie (Cooper et al., 1992; Fournet, Moreaud, Roulin, Naegele & Pellat, 2000; Growdon et al., 1998; Owen et al., 1995). Notons toutefois que d'autres anti-parkinsoniens, dont les anticholinergiques, entraînent une détérioration des fonctions exécutives (Bédard et al., 1999). Il importe donc de considérer l'impact potentiel de la médication lors de la réalisation d'études sur la cognition des personnes atteintes de la MPI.

La dépression, dont la prévalence est élevée dans la MPI, est susceptible d'exacerber les troubles cognitifs des personnes qui en sont atteintes. En effet, le profil neuropsychologique observé dans le cadre d'une dépression présente plusieurs similitudes avec celui normalement associé à la MPI (ex: Santamaria & Tolosa, 1992). La dépression constitue un autre facteur nécessitant d'être contrôlé dans les études cognitives réalisées auprès de ces personnes.

Enfin, une proportion de personnes atteintes de la MPI présente les symptômes cliniques d'une démence. La présence d'un syndrome démentiel constitue donc un autre facteur important à considérer dans les études portant sur la neuropsychologie de la MPI. L'opérationnalisation de ce concept est d'autant plus importante qu'il peut prendre deux formes distinctes au plan neuropsychologique: un tableau cognitif évocateur d'une atteinte sous-cortico-frontale (Bédard et al., 1999; Cummings & Benson, 1984) ou un tableau caractéristique d'une atteinte corticale (re : démence de type Alzheimer). L'examen clinique et l'emploi d'une mesure quantifiant le fonctionnement cognitif global permettent de déterminer, avec une relative assurance, si les troubles cognitifs sont compatibles avec le concept de démence (DSM-IV, 1994). La mesure choisie doit être suffisamment sensible et proposer des items évaluant entre autres les fonctions exécutives. En effet, un déficit important à ce niveau est caractéristique d'une atteinte sous-cortico-frontale, type de démence souvent associé à la MPI (Bédard et al., 1999; Cummings & Benson, 1984). D'ailleurs, les études longitudinales montrent généralement que la sévérité de l'atteinte des fonctions exécutives est un bon prédicteur

de la présence d'une démence lors du re-test (Jacobs et al., 1995; Woods & Troster, 2003).

En résumé, la MPI se caractérise par l'apparition précoce de troubles de la cognition qui paraissent se développer indépendamment des troubles moteurs, mais qui pourraient être modulés par le type de médication anti-parkinsonienne prescrite et par la présence ou non d'une dépression ou d'une démence. L'analyse de la littérature montre que la MdeT et la mémoire procédurale figurent parmi les composantes mnésiques qui sont souvent altérées dans la MPI. Les prochaines sections présenteront plus en détail les études ayant porté sur ces composantes mnésiques.

## 1.2 Mémoire de travail

### 1.2.1 Le modèle théorique de Baddeley & Hitch (1974)

La MdeT se définit comme un système permettant le maintien et le traitement temporaires de l'information. Elle serait sollicitée dans différentes activités cognitives telles que la compréhension verbale et le calcul mental. L'un des plus influents modèles de la MdeT est celui proposé par Baddeley & Hitch (1974). Selon ce modèle, la MdeT se divise en trois principales composantes, à savoir deux systèmes esclaves et un exécutif central (EC). Les deux premières composantes permettent le stockage temporaire d'informations verbales (via la boucle phonologique) ou visuo-spatiales (via le calepin visuo-spatial) alors que la troisième est modélisée comme un gestionnaire attentionnel impliqué notamment dans la coordination des systèmes esclaves.

Pour Baddeley (1996), l'EC présente plusieurs similitudes avec le système attentionnel de supervision (Norman et Shallice, 1986) et avec la notion de fonctions exécutives. Le système attentionnel de supervision entre en jeu dans les diverses situations requérant une attention délibérée, soit lors de l'apprentissage d'une nouvelle séquence d'actions, quand l'activité nécessite de la planification ou, encore, lorsqu'il est nécessaire d'inhiber des comportements inadéquats pour l'activité en cours.

Le modèle cognitif de la MdeT élaboré par Baddeley et Hitch (1974) demeure compatible avec certains modèles issus du courant neuroanatomique. Ainsi, Petrides (1995) suggère une organisation fonctionnelle de l'aire préfrontale, tributaire de la nature des processus sollicités par une tâche. L'aire dorsolatérale serait sollicitée par des tâches de nature exécutive (ex.: vérification et manipulation de l'information) alors que la région ventrolatérale serait davantage impliquée dans le maintien de l'information. Dans la même optique, D'Esposito et collaborateurs (1995) définissent la MdeT en termes d'interaction entre des processus mnésiques (stockage) et des processus extramnésiques (fonctions exécutives).

Au cours des dernières années, plusieurs chercheurs ont proposé un fractionnement de l'EC de la MdeT. Ainsi, Baddeley (1996) propose quatre processus distincts: la coordination de doubles tâches, l'attention sélective, l'alternance et la manipulation de l'information en mémoire. De leur côté, Miyake, Friedman, Emerson, Witzki, & Howerter (2000), en effectuant une analyse factorielle auprès d'un groupe de sujets normaux, ont montré une relative indépendance entre les processus de mise à jour, d'alternance et d'inhibition. Récemment, les travaux de Belleville, Rouleau, Van der Linden & Collette (2003) ont proposé de dissocier les composantes d'inhibition et de manipulation sur la base des performances obtenues auprès de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Enfin, des études en neuroimagerie fonctionnelle chez le sujet normal rapportent une dissociation fonctionnelle entre la manipulation et la mise à jour: la première impliquerait davantage la région dorsolatérale préfrontale (Collette et al., 1999) alors que la seconde recruterait de façon préférentielle la région orbitofrontale (Van der Linden et al. 1999).

En résumé, la plupart des modèles actuels de la MdeT distinguent les processus de stockage des processus exécutifs mis en jeu dans les tâches cognitives plus complexes. De plus, il existe actuellement un courant influent proposant un fractionnement de l'EC. Ce fractionnement implique que l'appréciation du fonctionnement de la MdeT peut difficilement reposer sur l'administration d'une seule tâche puisque plusieurs processus

exécutifs distincts peuvent rendre compte du fonctionnement de l'EC. Dans le cas de la MPI, deux des processus exécutifs de la MdeT mentionnés précédemment, soit la manipulation et la mise à jour, apparaissent particulièrement pertinents comme nous le verrons dans la prochaine section.

### 1.2.2 Mémoire de travail et maladie de Parkinson idiopathique

Le rôle important joué par la région préfrontale dans les tâches de MdeT et les liens privilégiés unissant le complexe striatal à ces mêmes aires corticales expliquent l'intérêt pour l'étude de la MdeT dans la MPI. Plusieurs travaux de recherche ont porté sur cet aspect et la plupart rapportent une baisse de performance chez les personnes atteintes sur des épreuves mesurant la MdeT de façon globale, c'est-à-dire sans tenter de dissocier les composantes atteintes (systèmes de stockage et EC).

Selon le modèle de Baddeley, le déficit en MdeT observé dans la MPI pourrait être la résultante de deux causes possibles. D'une part, une baisse des capacités de stockage pourrait entraîner des difficultés dans les tâches de MdeT (Belleville, Rouleau & Caza, 1998). D'autre part, la difficulté pourrait résider dans une altération de l'EC.

Selon l'hypothèse d'une baisse des capacités de stockage, le trouble de la MdeT devrait se manifester par une diminution des performances sur les tâches d'empan faisant appel à du matériel verbal et/ou visuo-spatial. En effet, les capacités de stockage sont évaluées classiquement par ce type d'épreuves qui consiste à rappeler sériellement une séquence d'items, dont la longueur augmente progressivement au cours des essais. L'empan équivaut à la séquence la plus longue correctement rappelée dans au moins 50 % des essais présentés pour une longueur donnée.

Plusieurs études ne montrent pas de baisse significative de l'empan visuo-spatial et verbal dans la MPI (Bradley, Welch & Dick, 1989; Cooper et al., 1991; Dalrymple-Alford, Kalders, Jones & Watson, 1994; Lange et al., 1992, Morris et al., 1988). Toutefois, quelques études rapportent un déficit des capacités de stockage pour du matériel verbal (Fournet et al., 1996; 2000; Moreaud, Fournet, Roulin Naegele & Pellat,

1997) en utilisant une méthodologie légèrement différente de la mesure d'empan classique. Ainsi, ces auteurs observent des difficultés marquées sur une tâche lorsque le rappel s'effectue après un délai de 4 secondes.

La deuxième hypothèse, quant à elle, suggère que l'EC de la MdeT serait atteint de façon sélective dans la MPI et que cette atteinte se répercuterait sur plusieurs épreuves classiques de MdeT. Cette hypothèse est compatible avec les études rapportant que les personnes atteintes de la MPI présentent des difficultés sur des épreuves cliniques mesurant les fonctions exécutives, ces dernières impliquant un contrôle attentionnel (ex.: planification, inhibition, etc.). Ainsi, une augmentation du temps de planification est notée à la Tour de Londres (Morris et al., 1988), le nombre de catégories est diminué au *Wisconsin Card Sorting Task* (WCST) et une baisse des performances est également rapportée aux épreuves de fluence verbale (Taylor et al., 1986). Enfin, une étude récente (Lewis et al., 2003) contribue à l'hypothèse du déficit de l'EC en montrant que les personnes touchés sur une épreuve de MdeT présentent également de faibles performances sur une des mesures de la Tour de Londres.

La plupart des études réalisées chez les personnes atteintes de la MPI mettent en évidence une dysfonction de l'EC de la MdeT impliquant du matériel visuo-spatial (Owen et al., 1993; Owen, Iddon, Hodges, Summers & Robbins, 1997). Cette tâche consiste à trouver des jetons camouflés parmi un nombre donné de caches visuellement présentées. Les jetons ne se retrouvent jamais cachés au même endroit pour un essai donné. Le nombre de jetons à découvrir correspond au nombre de caches présentées. La chasse aux jetons s'effectue séquentiellement de sorte qu'une cache auparavant vide contiendra éventuellement un jeton. Deux types d'erreurs sont considérées: le nombre de fois où une cache sans jeton est à nouveau explorée sans succès et le nombre de fois où une cache ayant déjà camouflé un jeton est visitée à nouveau. Les personnes atteintes de la MPI font plus d'erreurs que les contrôles sur cette dernière mesure.

Par ailleurs, les travaux ayant évalué l'EC de la MdeT avec du matériel verbal ne font pas consensus. Ces différentes études ont fait appel à des paradigmes extrêmement diversifiés. Certaines rapportent une atteinte (Bublak, Müller, Grön, Reuter & von Cramon, 2002; Cooper et al., 1991; Dalrymple-Alford et al., 1994; Gabrieli, Singh, Stebbins & Goetz, 1996; Robertson, Hazlewood & Rawson, 1996) en utilisant notamment des paradigmes de double tâche. Ainsi, les personnes atteintes de la MPI présentent une faible performance dans une condition où elles doivent exécuter une épreuve de poursuite visuelle d'une cible en mouvement parallèlement à une épreuve d'empan. Un déficit sur les tâches d'empan arithmétique et d'empan de phrases est également observé. Dans l'empan de phrases, le sujet doit retenir le dernier mot d'une série de phrases tout en répondant correctement à des questions portant sur chacune des phrases présentées. Une procédure similaire est utilisée pour l'empan arithmétique. Dans cette tâche, le sujet mémorise les derniers chiffres d'une série d'opérations arithmétiques, chacune devant être résolue. Enfin, les personnes atteintes de la MPI obtiennent des performances déficitaires sur des tâches d'empan à rebours ou de *digit reordering* où les items doivent être manipulés mentalement avant d'être rappelés dans un ordre donné.

Toutefois, Channon (1997) rapporte des performances comparables entre les personnes atteintes de la MPI et leurs contrôles sur une épreuve de mise à jour. Cette tâche consiste à rappeler sériellement les dernières lettres (ex.: les 5 dernières) de séquences visuellement présentées. Ces dernières varient aléatoirement quant aux nombres de stimuli les constituant (ex : 5, 7, 9 et 11). Les stimuli apparaissent séquentiellement de sorte que le sujet ne connaît pas la longueur de la séquence présentée. Pour réussir cette épreuve, le participant doit donc modifier constamment le contenu du système de stockage. Ainsi, dans le cas où les 5 derniers items d'une séquence de 7 lettres doivent être rappelés, le participant doit éliminer les deux premières lettres initialement stockées pour ajouter les items présentés en sixième et septième positions.

Les résultats contradictoires obtenus sur les épreuves de MdeT verbales pourraient s'expliquer par l'administration de tâches faisant appel à différents processus de l'EC. Dans une perspective de fractionnement de l'EC, l'analyse de la littérature suggère que les personnes atteintes de la MPI sont généralement touchées sur des paradigmes nécessitant la coordination de doubles tâches (poursuite visuelle et tâche d'empan, empan arithmétique et empan de phrases: Dalrymple-Alford et al., 1994; Gabrieli et al., 1996) ou la manipulation mentale de l'information en mémoire (empan à rebours, *digit ordering*: Bublak et al., 2002; Cooper et al., 1991) alors que la mise à jour paraît être intacte (Channon, 1997).

Les différents résultats obtenus pourraient donc être conciliés avec l'hypothèse d'un fractionnement de l'EC (Baddeley, 1996 ; Belleville et al., 2003 ; Miyake et al., 2000). Il est possible que la MPI laisse intacts certains processus tels que la mise à jour et entraîne par ailleurs une atteinte sélective de certains autres processus de l'EC comme la manipulation de l'information. La dissociation entre processus touchés et processus intacts pourrait être reliée à la dégénérescence dopaminergique observée dans la MPI, cette dernière affectant différemment les circuits cortico-striataux impliqués dans la cognition. Dans les premiers stades de la maladie, la boucle dorsolatérale préfrontale serait préférentiellement affectée (Gabrieli et al., 1996). Or, les études en neuroimagerie chez le sujet normal indiquent que la manipulation de l'information sollicite de façon préférentielle la région dorsolatérale (Collette et al., 1999) alors que le site orbitofrontal est davantage impliqué dans le processus de mise à jour (Van der Linden et al. 1999).

Il est également possible que la divergence des résultats aux épreuves de MdeT s'explique par une différence entre les populations à l'étude. En effet, les personnes atteintes de la MPI constituent une population hétérogène, notamment sur le plan des facteurs tels que l'âge d'apparition de la maladie, la durée ainsi que la sévérité de la maladie, la présentation clinique des troubles moteurs, la présence d'une dépression ou d'une démence et le type de pharmacothérapie prescrit. Or, comme il a été mentionné plus haut, ces facteurs sont susceptibles de moduler la sévérité des atteintes cognitives

dans la MPI (Katzen et al., 1998). Différentes tâches ayant été administrées à des groupes distincts, il est possible que les résultats contradictoires résultent de différences reliées aux caractéristiques cliniques des sujets. L'étude simultanée de plus d'un processus de l'EC auprès d'un même groupe de personnes atteintes de la MPI permettra de confirmer l'une ou l'autre des hypothèses.

### 1.2.3 Le rôle du ralentissement psychomoteur dans le déficit de la mémoire de travail

Le ralentissement psychomoteur observé chez les personnes atteintes de la MPI a amené des chercheurs à proposer l'existence d'une relation entre ce ralentissement et le déficit aux épreuves de MdeT. Ainsi, Gabrieli et al. (1996) ont observé que la baisse de performance de la MdeT des parkinsoniens est corrélée à leur faible performance à une épreuve psychomotrice, le *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT). Dans cette tâche, le sujet doit transcrire, le plus rapidement possible, le chiffre associé à un symbole, ce dernier variant d'un chiffre à l'autre. Par ailleurs, aucune corrélation significative n'est obtenue entre les performances de MdeT et un test moteur (*Purdue Pegboard*).

Selon Gabrieli et ses collaborateurs (1996), les corrélations obtenues s'expliqueraient par le fait que la vitesse de traitement est une opération élémentaire sous-tendant la plupart des activités cognitives plus complexes, dont celles impliquant la MdeT. Dans le cas d'un ralentissement global, chacune des opérations impliquées dans les épreuves de MdeT disposerait donc de moins de temps pour être exécutée. Le traitement ainsi effectué serait moins efficace, ce qui expliquerait les faibles performances obtenues par ces sujets sur les épreuves de MdeT. Cette proposition s'apparente à l'hypothèse du ralentissement cognitif proposée pour expliquer les troubles cognitifs associés au vieillissement. Selon cette hypothèse, le ralentissement des personnes âgées est un facteur général pouvant expliquer les effets de l'âge sur de nombreuses épreuves cognitives (Salthouse, 1996).

Une limite importante dans l'étude de Gabrieli et al. est que la mesure de vitesse psychomotrice administrée (SDMT) pourrait être sensible à des atteintes de nature exécutive ou à des troubles de MdeT puisqu'elle exige de bonnes capacités d'alternance et que son exécution peut être facilitée par la capacité à maintenir les paires en mémoire. L'utilisation de tâches de vitesse classiques, par exemple, des épreuves de temps de réaction simple ou à choix, permettrait de préciser le rôle du ralentissement psychomoteur dans le déficit de la mémoire de travail. Étant donné l'importance du ralentissement psychomoteur dans la MPI, il apparaît primordial d'évaluer la possibilité que ce facteur sous-tende la baisse d'efficacité de la MdeT chez les personnes atteintes de la MPI.

#### 1.2.4 Objectifs et hypothèses générales de la première étude

L'objectif principal du premier article est de préciser la nature du déficit de la MdeT verbale en explorant les trois principales hypothèses précédemment décrites, à savoir une diminution des capacités de stockage, une atteinte de l'EC et une diminution de la vitesse psychomotrice. Les trois hypothèses seront évaluées chez un même groupe de personnes atteintes de la MPI. À notre connaissance, aucune étude n'a évalué ces hypothèses auprès d'un même groupe de patients. Les capacités de stockage seront évaluées à l'aide de tâches d'empan (chiffres, lettres et mots). L'EC sera évalué par une tâche de mise à jour et une tâche de manipulation de l'information en mémoire. L'épreuve de manipulation (Belleville et al., 1998) consiste en la présentation de séries de mots que le participant doit rappeler dans l'ordre alphabétique. Pour réussir cette tâche, le sujet doit modifier l'ordre des mots présentés en les manipulant activement en mémoire en fonction de l'ordre alphabétique. Des épreuves de vitesse motrice et psychomotrice (*Purdue Pegboard*, épreuves de temps de réaction et le DSST, tâche similaire au SDMT) permettront d'évaluer la contribution du ralentissement dans la genèse des déficits de la MdeT.

Un second objectif est d'évaluer l'hypothèse d'une atteinte sélective des processus de l'EC dans la MPI. À cette fin, deux tâches exécutives seront utilisées avec

l'hypothèse qu'elles impliquent des processus théoriquement et fonctionnellement distincts.

Compte tenu de la littérature, deux principales hypothèses sont émises: 1) la nature du déficit de la MdeT dans la MPI devrait résulter d'une atteinte de l'EC, 2) ce déficit de l'EC devrait être sélectif, la manipulation de l'information en mémoire devrait être touchée alors que la mise à jour devrait être intacte.

### 1.3 Mémoire procédurale

#### 1.3.1 Apprentissage d'une séquence visuomotrice

Selon certains modèles théoriques (Schacter & Tulving, 1994; Squire, 1992), la mémoire à long terme se subdivise en deux sous-composantes: la mémoire explicite (déclarative) et la mémoire implicite (non-déclarative). La mémoire procédurale ou mémoire des habiletés et habitudes constitue un des systèmes de mémoire implicite. Elle permet l'apprentissage d'habiletés sensorimotrices (par exemple, le patinage) ou cognitives (par exemple, l'apprentissage des règles de la grammaire d'une langue). L'acquisition s'effectue de façon graduelle par la répétition de l'activité (motrice ou cognitive) et s'exprime par une diminution significative des temps de réponse ou des erreurs avec la pratique. La réalisation d'épreuves de mémoire procédurale ne nécessite pas le rappel explicite du contexte d'apprentissage. Ce type de mémoire se distingue de la MdeT et de la mémoire épisodique, dont le rappel implique des processus de récupération explicite de l'information et du contexte d'apprentissage.

Le rôle joué par le striatum dans les tâches de mémoire procédurale a motivé un grand nombre de chercheurs à évaluer ce type de mémoire chez les personnes présentant une atteinte striatale dont la MPI. Dans l'ensemble, les résultats laissent croire que les parkinsoniens non déments, ne présentent pas de déficits sur la plupart des épreuves de mémoire procédurale, telles que la poursuite rotative, le tracé et la lecture en miroir (Bondi & Kaszniak, 1991; Heindel, Salmon, Shults, Walicke & Butters, 1989). Toutefois, une exception importante concerne l'apprentissage d'une

séquence visuomotrice tel qu'évalué par le paradigme de temps de réaction sériels (TRS: Nissen et Bullemer, 1987). En effet, cet apprentissage est généralement perturbé dans la MPI.

Classiquement, la tâche de TRS consiste à répondre le plus rapidement possible à l'apparition d'un stimulus visuel selon sa localisation spatiale à l'aide de clés de réponses correspondant aux différentes positions spatiales des stimuli présentés. À l'insu du sujet, les stimuli forment une séquence, laquelle est présentée de façon répétitive au cours d'un bloc d'essais. Plusieurs blocs contenant la séquence récurrente sont administrés au sujet. Un bloc, constitué cette fois de stimuli présentés pseudo-aléatoirement, est administré à la toute fin de la tâche. La diminution progressive des temps de réaction lors des blocs avec séquence répétée reflète à la fois un apprentissage visuomoteur, le sujet se familiarisant avec la tâche en associant la position spatiale des différents stimuli visuels à leur réponse motrice, et un apprentissage spécifique de la séquence récurrente. L'augmentation du temps de réaction observée entre l'avant-dernier bloc, composé de séquences récurrentes, et le dernier bloc, constitué d'items pseudo-aléatoires, est interprétée comme le reflet d'un apprentissage spécifique de la séquence. Cette comparaison permet d'épurer la mesure en éliminant la composante visuomotrice et peut donc renseigner sur le degré d'apprentissage des associations entre les stimuli adjacents constituant la séquence.

Afin de faciliter la présentation des études, le terme « apprentissage aux blocs répétés » sera utilisé dans les sections suivantes pour désigner l'apprentissage observé lors des blocs avec séquences récurrentes alors que l'expression « apprentissage de la séquence » sera employée pour décrire la différence de performance entre le dernier bloc (items présentés pseudo-aléatoirement) et le bloc précédent (séquence récurrente).

### 1.3.2 Apprentissage d'une séquence visuomotrice et maladie de Parkinson idiopathique

Les études menées auprès de personnes atteintes de la MPI font généralement état d'une diminution des performances à la tâche de TRS, que le paradigme implique une réponse motrice ou verbale (Ferraro, Balota & Connor, 1993; Jackson, Jackson, Harrison, Henderson & Kennard, 1995; Pascual-Leone et al. 1993; Westwater, McDowall, Siegert, Mossman & Abernethy, 1998). Plusieurs des études rapportent une diminution de l'apprentissage aux blocs répétés (Jackson et al., 1995 ; Westwater et al., 1998) et de l'apprentissage de la séquence (Ferraro et al., 1993 ; Jackson et al., 1995 ; Pascual-Leone et al. 1993; Westwater et al., 1998). Toutefois, quelques auteurs ne montrent pas de déficit à la tâche (Smith, Siegert & McDowall, 2001). Ainsi, Smith et collaborateurs rapportent un apprentissage (blocs répétés et séquence) normal à une tâche de TRS verbale.

Il a été montré (Doyon et al., 1997) que la sévérité de la MPI a un impact sur l'apprentissage d'une séquence visuomotrice, ce qui pourrait expliquer l'absence de déficit observée dans l'étude de Smith et collaborateurs (2001). En effet, la très grande majorité des sujets de cette étude (10/13) était classifiée au stade II (Hohen et Yahr, 1967), soit dans les stades les plus légers de la maladie. De plus, il est possible que la mémoire explicite ait facilité la performance de ces patients à la tâche de TRS. Dans la section qui suit, certains arguments suggérant une contribution de la mémoire explicite dans l'apprentissage d'une séquence visuomotrice seront présentés.

### 1.3.3 Contribution de la mémoire explicite dans l'apprentissage d'une séquence visuomotrice

La plupart des études portant sur les mémoires explicite et procédurale ont eu pour but de démontrer l'indépendance de ces deux systèmes mnésiques. Or, chez le sujet normal, divers résultats suggèrent que la mémoire explicite (MdET et mémoire épisodique) peut favoriser l'apprentissage d'une séquence visuomotrice et donc en contaminer la mesure. Nissen & Bullemer (1987) ont été les premiers à évaluer de

façon empirique le rôle de la MdeT dans l'apprentissage aux blocs répétés. Ces auteurs ont montré, à l'aide d'un paradigme d'attention divisée, que la réalisation d'une tâche de dénombrement de tonalité, concurremment à la tâche de TRS, atténue considérablement l'apprentissage aux blocs répétés et rend les performances comparables à celles obtenues dans une condition avec blocs constitués d'items pseudo-aléatoires.

Des arguments suggérant une contribution de la mémoire épisodique dans l'apprentissage aux blocs répétés sont rapportés par Perruchet & Amorin (1992). Ces auteurs ont analysé, chez le sujet normal, l'effet de la position sérielle des items constituant la séquence récurrente sur l'apprentissage aux blocs répétés après deux blocs d'essais. Ceux-ci notent que la portion de la séquence entraînant la plus importante diminution des temps de réaction est aussi celle qui est la plus souvent rappelée explicitement. De plus, subdivisant les participants en fonction des scores au rappel explicite de la séquence, McDowall, Lusting & Parkin (1995) montrent que les sujets obtenant les meilleurs scores présentent également de meilleures performances à l'apprentissage avec blocs répétés et lors de l'apprentissage de la séquence. Enfin, une relation entre la mémoire épisodique et l'apprentissage de la séquence est rapportée chez des personnes avec lésions préfrontales (Gomez Beldarrain, Grafman, Pascual-Leone & Garcia-Monco, 1999).

Ces résultats témoignent de l'importance de considérer l'apport de la mémoire explicite lors de l'apprentissage d'une séquence visuomotrice, particulièrement dans les travaux comparant des groupes susceptibles de se distinguer quant aux performances obtenues sur des épreuves de MdeT et de mémoire épisodique.

Les résultats empiriques faisant état d'une relation entre la mémoire explicite et l'apprentissage procédural d'une séquence visuomotrice sont compatibles avec certains modèles théoriques de l'apprentissage procédural. En effet, certains modèles suggèrent une relative dépendance de la mémoire procédurale vis-à-vis des autres systèmes

mnésiques lors de la phase d'encodage, soit lors de l'acquisition de ces procédures (Anderson, 1983; 1992). L'autonomie de la mémoire procédurale se manifesterait lors du rappel des procédures déjà bien automatisées et stockées en mémoire.

Ainsi, le modèle ACT\*, *Adaptive Control of Thought* (Anderson, 1983; 1992), bien qu'élaboré pour rendre compte de l'acquisition d'habiletés procédurales de nature cognitive, permet de schématiser les liens possibles entre ces systèmes mnésiques. Anderson distingue trois stades lors de l'acquisition d'une procédure. Durant la phase déclarative, le sujet extrait et traite les informations déclaratives associées à la tâche, soit les caractéristiques du matériel présenté et les consignes. À cette étape, la MdeT jouerait un rôle important en maintenant ces informations disponibles, permettant ainsi la réalisation des actions appropriées. Lors de la phase de compilation des connaissances, les informations déclaratives sont progressivement transférées de la MdeT vers la mémoire procédurale, éliminant éventuellement la nécessité de conserver les informations déclaratives en MdeT. La phase dite procédurale permettrait l'automatisation de la procédure de sorte qu'à cette étape, il deviendrait possible de réaliser la tâche concurremment à une seconde tâche, cette dernière n'affectant pas de façon significative les performances. Selon ce modèle, l'encodage en mémoire procédurale dépendrait prioritairement de la MdeT. La contribution de la mémoire épisodique n'est pas exclue mais n'apparaît pas capitale (Beaunieux, Desgranges & Eustache, 1998).

Il est intéressant de noter que les modèles contemporains du fonctionnement de la MdeT sont aussi compatibles avec un rôle de la MdeT dans l'apprentissage d'une séquence visuomotrice. Ainsi, dans le modèle de Baddeley (1996), l'EC serait sollicité dans les activités nécessitant un contrôle attentionnel de l'action (Norman et Shallice, 1986). Toute activité s'articulerait autour de la notion de schémas d'actions. Lorsque l'activité est routinière, le schéma permettant la séquence d'actions désirée pourrait être mis en branle automatiquement via un déclencheur approprié et sans que l'EC ne soit impliqué. Le modèle prévoit un système automatique d'activation/inhibition permettant

la résolution de conflits ou encore facilitant la coopération entre schémas. Toutefois, dans certaines conditions, dont l'apprentissage de nouvelles séquences d'actions, l'EC devrait intervenir pour favoriser la création de nouveaux schémas d'actions, s'assurer de leur activation au moment désiré et réduire la production d'erreurs. Ainsi, l'acquisition d'une nouvelle séquence visuomotrice pourrait nécessiter initialement les ressources attentionnelles de l'EC de la MdeT.

Il existe donc des arguments empiriques et théoriques indiquant que les systèmes de mémoire explicite et, en particulier, la mémoire de travail, pourraient contribuer à certaines étapes de l'apprentissage d'une séquence visuomotrice. En conséquence, les personnes présentant une atteinte de la MdeT et/ou de la mémoire épisodique devraient présenter des difficultés sur la tâche de TRS.

#### 1.3.4 Contribution de la mémoire explicite dans l'apprentissage d'une séquence visuomotrice: impact pour l'étude de la maladie de Parkinson idiopathique

La possibilité d'une contribution de la mémoire explicite dans l'apprentissage d'une séquence visuomotrice chez les personnes atteintes de la MPI a été peu explorée. Or, celles-ci présentent une baisse de la MdeT et, dans une moindre mesure, de la mémoire épisodique. Il apparaît donc essentiel de qualifier et de quantifier la contribution que peut avoir cette atteinte de la mémoire épisodique et de la MdeT dans leurs difficultés à apprendre une nouvelle séquence visuomotrice. Par exemple, l'hypothèse d'une contribution de la mémoire explicite lors de l'apprentissage d'une séquence pourrait expliquer les résultats obtenus par Smith et al. (2001). Cette étude est une des rares à n'avoir pas mis en évidence de déficit sur la tâche de TRS. Ces patients obtiennent des performances comparables à celles des sujets normaux au rappel explicite de la séquence. Il est possible que la connaissance explicite de la séquence, acquise en cours de réalisation de la tâche, ait contribué à améliorer leur apprentissage aux blocs répétés et lors de l'apprentissage de la séquence.

Les résultats de certaines études réalisées auprès des personnes atteintes de la MPI vont dans le sens d'une interaction entre mémoire explicite et apprentissage d'une séquence visuomotrice. Ainsi, Pascual-Leone et collaborateurs (1993) observent que les difficultés d'apprentissage aux blocs répétés augmentent avec la longueur de la séquence récurrente (8, 10 et 12 items). D'autres auteurs ont montré que les personnes atteintes de la MPI obtenant une bonne performance au WCST présentent également un apprentissage normal aux blocs répétés (Jackson et al., 1995). Ces résultats suggèrent une relation entre une diminution de la MdeT et les faibles performances sur la tâche de TRS, plus spécifiquement lors de l'apprentissage aux blocs répétés.

Plusieurs études ont évalué la contribution de la mémoire épisodique dans l'apprentissage d'une séquence visuomotrice chez les personnes atteintes de la MPI en évaluant avec différentes procédures si celles-ci pouvaient rappeler de manière explicite la séquence récurrente. Les résultats obtenus sont toutefois contradictoires. Westwater et collaborateurs (1998) ont demandé aux sujets de reproduire la séquence de façon explicite à la fin de l'apprentissage. Ils obtiennent des performances comparables entre les parkinsoniens et les contrôles, mais un effet plancher en limite l'interprétation. En utilisant la même procédure, Pascual-Leone et collaborateurs (1993) rapportent que la proportion de personnes atteintes de la MPI montrant un rappel explicite de la séquence est diminuée comparativement aux contrôles. Ce résultat pourrait suggérer que les personnes atteintes de la MPI sont désavantagées à la tâche de TRS parce qu'elles ne pourraient faire autant appel à leur connaissance explicite de la séquence lors de l'apprentissage aux blocs répétés.

Le rappel explicite de la séquence a également été testé avec une procédure de génération (Nissen & Bullemer, 1987). Celle-ci s'apparente à la tâche de TRS en ce sens que le sujet doit produire une réponse suite à la présentation des mêmes stimuli. Dans ce cas, toutefois, on demande au sujet de peser sur la clé correspondant à la localisation du stimulus suivant. En utilisant cette procédure, aucune différence

significative n'est rapportée entre le rappel explicite des contrôles et celui des personnes atteintes de la MPI (Jackson et al., 1995), ce qui suggère que la mémoire épisodique ne peut rendre compte de la difficulté de ces personnes à la tâche de TRS. Mentionnons toutefois que l'épreuve de génération a été l'objet de certaines critiques (Perruchet & Amorim, 1992), notamment parce qu'elle ne réfère pas à l'épisode d'apprentissage. Comme le format de la tâche de génération est très similaire à celui de sa version procédurale, il est possible que certains sujets (MPI et contrôles) la réalisent de façon implicite en se basant sur leur mémoire procédurale. Par conséquent, la question de la validité de cette épreuve, en tant que mesure explicite, peut se poser.

Les résultats divergents des personnes atteintes de la MPI au rappel explicite de la séquence peuvent s'expliquer par des différences quant à la procédure utilisée. Ils pourraient également s'expliquer par des différences entre les groupes quant au fonctionnement de la mémoire épisodique. En effet, la population de personnes atteintes de la MPI étant relativement hétérogène, il est possible que les groupes de patients des différentes études se distinguent sur cette mesure. Le profil mnésique des patients n'étant généralement pas disponible dans les études précitées, il est difficile de déterminer la valeur explicative de cette hypothèse.

#### 1.3.5 Objectifs et hypothèses générales de la deuxième étude

L'objectif de la deuxième étude, rapportée au chapitre 3, est d'évaluer la contribution de la mémoire explicite dans l'apprentissage d'une séquence visuomotrice chez les personnes atteintes de la MPI. Pour ce faire, le paradigme de TRS élaboré par Nissen & Bullemer (1987) a été administré de façon standard (quatre blocs avec séquences répétées et un dernier bloc constitué d'items pseudo-aléatoires). Le rappel explicite de la séquence récurrente a été évalué à l'aide de la procédure décrite par Willingham, Nissen & Bullemer (1989). Dans ce cas, il est demandé au sujet de reproduire explicitement la séquence visuomotrice présentée au préalable. De plus, des épreuves indépendantes ciblant la MdeT et la mémoire épisodique ont été administrées

afin de préciser le profil mnésique des patients et de le mettre en relation avec les performances obtenues au paradigme de TRS. Les hypothèses suivantes sont formulées: les personnes atteintes de la MPI présenteront une baisse de performance à la tâche de TRS et cette faible performance sera associée à une diminution de la mémoire explicite.

#### 1.4 Interventions cognitives ciblant le ralentissement psychomoteur et les troubles de la mémoire de travail

Les premières sections de la thèse ont permis de décrire les atteintes cognitives associées à la MPI. Celles-ci contribuent de façon importante à la situation de handicap vécue par plusieurs personnes atteintes de cette maladie. Depuis quelques années, les interventions cognitives réalisées auprès de sujets âgés normaux et de personnes atteintes de pathologies neurodégénératives sont l'objet d'un intérêt grandissant de la part des cliniciens et des chercheurs (pour une revue voir Van der Linden, Belleville et Juillerat, 2000). Ces interventions visent à réduire l'impact des modifications cognitives liées à la maladie et ainsi à améliorer la qualité de vie des patients. Le but de cette dernière partie est de présenter les études pertinentes justifiant une intervention cognitive auprès des personnes atteintes de la MPI.

Plusieurs études ont investigué l'impact d'une intervention cognitive, la plupart ciblant la mémoire explicite, chez différentes populations, dont des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer (Fontaine, 1995; Hill, Evankovitch, Sheikh & Yesavage, 1987; Vanhalle, Van der Linden, Belleville & Gilbert, 1997) ou encore des personnes âgées présentant ou non un trouble léger de la cognition (Belleville et al., 2003; en préparation; Verhaeghen, Marcoen & Goossens, 1992). Bien que l'impact de ces interventions dans le quotidien constitue toujours le talon d'Achille de ces études, ce type d'intervention est généralement efficace et pourrait suggérer l'existence d'une plasticité cérébrale, et ce, même en présence de maladies dégénératives.

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude ayant examiné les bénéfices potentiels d'un entraînement cognitif auprès des personnes atteintes de la MPI. Les quelques études

dédiées à la rééducation de ces personnes portent principalement sur les troubles moteurs (pour une revue, voir Gayraud, 2000). Or, comme il a été décrit précédemment, ces personnes présentent des troubles de la MdeT et un ralentissement psychomoteur et pourraient théoriquement bénéficier d'une intervention ciblant spécifiquement ces déficits.

En ce qui concerne le ralentissement psychomoteur, quelques études réalisées auprès de personnes atteintes de la MPI font état d'une amélioration des temps de réponse avec la pratique et sont donc compatibles avec l'idée que ces personnes puissent bénéficier d'une intervention à ce niveau. Ainsi, les travaux ayant porté sur la tâche de TRS montrent bien que ces sujets bénéficient dans une certaine mesure de l'aspect répétitif de la tâche. Utilisant ce paradigme, Doyon et al. (1997) rapportent une amélioration des performances d'une séance à l'autre. Enfin, des résultats intéressants sont notés par Press, Mechanic, Tarsy & Manoach (2002) au paradigme de Sternberg, ce dernier dissociant le temps moteur et le temps cognitif. Ces auteurs rapportent une amélioration du temps cognitif d'une séance à l'autre chez les personnes atteintes de la MPI. Ce résultat suggère que l'effet bénéfique de la pratique concerne spécifiquement la vitesse de traitement de l'information. En résumé, bien qu'aucune étude n'ait porté spécifiquement sur l'impact d'un entraînement cognitif chez les personnes atteintes de la MPI, certains résultats suggèrent un effet potentiellement bénéfique d'une telle intervention auprès de cette population.

Quelques études réalisées chez le sujet âgé normal et portant sur l'effet d'un entraînement ciblant la vitesse de traitement de l'information et la MdeT apparaissent pertinentes dans le contexte de la MPI. D'abord, Baron et Mattila (1989) ont obtenu des résultats intéressants avec un entraînement visant à augmenter la vitesse de traitement de l'information des sujets âgés. Le programme d'exercices consistait à mémoriser une liste de stimuli. Par la suite, les participants devaient signifier le plus rapidement possible si un stimulus présenté faisait partie ou non de la liste apprise. Les auteurs ont montré une amélioration substantielle de la vitesse, particulièrement dans une condition de contrainte

temporelle qui impose aux sujets un temps limite pour donner leur réponse, ce délai de réponse étant graduellement diminué au cours des essais.

De plus, Kramer, Larish et Strayer (1995) ont montré que les âgés normaux pouvaient améliorer significativement leur capacité d'attention divisée en apprenant à moduler leur attention. Les sujets faisant partie d'un premier groupe devaient partager leur attention de façon égale entre deux tâches pendant toute la durée de l'entraînement. Les sujets faisant partie du second groupe devaient au contraire privilégier, à différents degrés, l'une ou l'autre tâche selon les blocs d'essais. Les résultats montrent que ce sont ces derniers qui ont le plus bénéficié de l'entraînement. Cette amélioration suggère que les sujets ont pris conscience du contrôle qu'ils pouvaient exercer sur leur attention et de la manière la plus efficace d'exercer ce contrôle.

#### 1.4.1 Objectifs et hypothèses générales de la troisième étude

L'objectif de la troisième étude (rapportée au chapitre 4) était d'évaluer la faisabilité et le potentiel d'un entraînement cognitif ciblant spécifiquement les difficultés associées à la MPI à savoir, le ralentissement psychomoteur et le déficit de la MdeT. L'intervention élaborée s'inspire des travaux réalisés chez le sujet âgé normal. L'entraînement psychomoteur implique des exercices de temps de réaction et de recherche en mémoire avec contrainte temporelle. L'entraînement attentionnel consiste à réaliser une tâche d'attention divisée en variant la priorité accordée à chacune des sous-épreuves la constituant.

Nous formulons l'hypothèse que le taux de participation aux séances sera élevé et qu'une amélioration des performances sera observée suite à l'entraînement sur des mesures de mémoire de travail et de vitesse psychomotrice.

**CHAPITRE 2**

Article 1

**A Study of Verbal Working Memory in Persons with Idiopathic  
Parkinson's Disease**

Brigitte Gilbert, Sylvie Belleville, Louis Bherer & Sylvain Chouinard

*Neuropsychology (en révision)*

### Abstract

Verbal memory was examined in 14 non-demented persons with Parkinson's disease and 14 matched controls. Participants were administered a classical verbal span test, working memory tasks that required either updating or manipulation capacities, and motor and psychomotor speed tasks. Patients' performance was comparable to that of the control group on the verbal span test. Results of the working memory tasks indicated selective impairment: a deficit on the manipulation task was found, whereas performance on updating was intact. This finding challenges the notion of a pervasive working memory impairment in patients with Parkinson's disease. Motor and psychomotor speed were impaired in the patient group. However, performance on speed measures did not significantly account for the impairment observed in the manipulation task.

Idiopathic Parkinson's disease (IPD) is a neurodegenerative disorder characterized by resting tremors, rigidity, bradykinesia and postural instability. This neurological disease results in a loss of nerve cells in the substantia nigra, with a consecutive depleted dopamine level in the striatum, which is known to be heavily interconnected with frontal cortex (Alexander, DeLong & Strick, 1986). In recent years, working memory (WM) has been assessed extensively in non-demented patients with IPD. Interest in the study of WM in IPD is motivated by neuroimaging studies implicating the prefrontal lobe in WM (D'Esposito et al., 1995; Salmon et al., 1996) and showing that the disruption of pathways serving this cortical area results in a WM deficit (Owen, Doyon, Dagher, Sadikot & Evans, 1998). WM is broadly defined as a temporary system that stores and processes on-line information (Baddeley, 1986; Goldman-Rakic, 1995; Petrides, 1995). This memory system is involved in tasks that require attentional control functions similar to those classically defined as executive (Engle, 2002). There are different views concerning the functional organization of working memory within the prefrontal cortex, one of which proposes that distinct portions of the lateral prefrontal cortex are specialized for the WM of different types of information (ex: visuo-spatial, visual; Goldman-Rakic, 1995) and one that proposes a functional organization based on the nature of processing (Owen, 2000; Petrides, 1995). In this latter view, WM is fractionated in different processing capacities such as manipulation and monitoring, or second order memory processes more related to maintenance of information which would rely on the contribution of distinct lateral prefrontal regions respectively, the dorsolateral and the ventrolateral areas.

Several studies have indicated that patients with IPD perform poorly on a number of verbal WM tasks. However, the exact nature of this deficit remains uncertain. Three major hypotheses that attempt to account for this deficit will be assessed here. One widespread hypothesis is that the WM deficit of patients with IPD is related to an impaired executive component mediated by the dorsolateral prefrontal cortex. Evidence in support of this hypothesis has been provided in numerous clinical studies which found that to some extent, patients with IPD perform similarly to frontal lobe patients on

classical executive tasks (Gabrieli, Singh, Stebbins & Goetz, 1996; Morris et al., 1988; Taylor, Saint-Cyr & Lang, 1986; West, Ergis, Winocur & Saint-Cyr, 1998). Studies that used tasks derived from experimental psychology have reported impairments in WM tasks in medicated and unmedicated patients with IPD. A decreased performance relative to normal controls has been observed on the random generation task (Robertson, Hazlewood & Rawson, 1996), the dual-task paradigm (serial recall and visual tracking; Dalrymple-Alford, Kalders, Jones & Watson, 1994), the sentence and arithmetic spans (Gabrieli et al., 1996), and the digit backward and ordering tasks (Bublak, Müller, Grön, Reuter & von Cramon, 2002; Cooper, Sagar, Jordan, Harvey & Sullivan, 1991). Recently, Lewis et al. (2003) provided additional support for the executive hypothesis. In dividing their patients group according to their score on the Tower of London task, they found that only poor performers on the executive task were impaired on a WM manipulation paradigm where subjects had to recall 4 digits by rearranging them in an order different from that of the presentation order.

However, other studies have not found deficits in medicated patients with IPD on tasks that assess executive WM. For example, one study (Fournet, Moreaud, Roulin, Naegele & Pellat, 1996) failed to obtain a significant Group by Interference interaction on a modified version of the Brown-Peterson procedure. Furthermore, Channon (1997) did not observe an executive deficit in an updating task. The updating task involves the sequential presentation of lists of consonants that vary in length. Subjects are asked to report the last consonants on the list. However, as subjects are not aware of the length of the list in advance, they must update their memory content by removing the earlier consonants to leave space for subsequent items as the presentation proceeds. The longer the list, the more updating is required. Inefficient executive processes in a target group typically result in a Group by Number of update interaction (i.e., in a greater decrease in performance when the amount of updating increases; Van der Linden, Brédart & Beerten, 1994). Because Channon (1997) did not obtain such an interaction, there is little support in this study for the notion of impaired executive or updating processes in patients with IPD. Another possible source of the verbal WM deficit in IPD concerns reduced storage capacities. The majority of experiments conducted with medicated

patients with IPD reported normal verbal storage capacity with classical span measures (Bradley, Welch & Dick, 1989; Cooper et al., 1991; Dalrymple-Alford et al., 1994). However, some data suggest that there is an impaired storage capacity (Fournet et al., 1996; Channon, 1997). Procedural differences may account for the discrepancy observed across these two sets of studies. For example, a 4 s interval between item presentation and recall was used in the study conducted by Fournet et al. (1996), in which performance was impaired. Differences in patients' clinical characteristics may also account for the discrepancies in results between studies.

A somewhat different hypothesis regarding the nature of the WM deficit has been proposed by Gabrieli and collaborators (1996). They postulated that a dopaminergic dysfunction results in a reduction of psychomotor speed in patients with IPD, leading to a decrease in complex cognitive abilities such as those required by WM tasks. Evidence in favor of this hypothesis was provided in an experiment in which the authors (Gabrieli et al., 1996) found that the performance of patients with IPD on sentence and arithmetic spans, both WM tasks, was positively correlated with performance on the Symbol Digit Modalities Test (SDMT: Smith, 1968), a test of psychomotor speed. WM measures were not influenced by motor speed, as evaluated with the Purdue Pegboard test (Purdue Research Foundation, 1948).

Based on current empirical evidence, it is difficult to draw firm conclusions about the nature of the verbal WM impairment generally reported in patients with IPD because the data are discrepant in some cases and scant in others. One explanation for the discrepant data may pertain to the fact that researchers have not tested these hypotheses within the same sample of patients with IPD. For instance, the samples under study varied according to severity of the disease, medication condition, presence of depression and cognitive status. Alternatively, it is possible that executive processes are fractionable and that different WM tasks actually require different executive processes (Baddeley, 1996; Belleville, Rouleau, Van der Linden & Collette, 2003; Miyake et al, 2000; Owen, 2000; Petrides 1995; Stuss, Shallice, Alexander & Picton, 1995). Some of these processes may be preserved, while others may be disrupted in the IPD population.

Updating (Miyake et al., 2000) and manipulation processes have been proposed as cognitively and functionally separable executive functions (Belleville et al., 2003; Collette & Van der Linden, 2002). Thus, divergent results obtained in IPD may be related to the fact that not all WM tasks measure the same WM executive component. This can be tested by measuring different components in a single set of patients rather than relying on comparisons across different groups. Finally, the presence of an impairment in storage capacity, albeit in only a portion of the population, may contribute to a higher order impairment in WM tasks (Belleville, Rouleau & Caza, 1998; Salthouse, 1996).

The goal of the present study was to assess verbal WM in medicated patients with IPD and to test whether decrements in performance are related to a storage deficit or to an executive impairment. A second goal was to determine whether an underlying reduction in psychomotor speed was related to the deficit. The present study addressed a number of critical methodological issues. First, this is the only study to test the three hypotheses in the same sample of non-demented patients with IPD. Second, the executive tasks were constructed so as to control for storage capacity by testing subjects at their own capacity level. Third, we included two executive tasks, one that tapped processes that are putatively preserved and one that possibly tapped impaired processes. This allowed us to explore whether the WM deficit in patients with IPD can be selective, as suggested by some studies (Channon, 1997; Fournet et al., 1996).

To test for a possible verbal storage deficit, a classical verbal span measure was administered. Executive processes were tested with a manipulation task and with updating. Based on previous research findings, we hypothesized that the former, but not the latter, would be impaired. Manipulation is defined as a process that enables modification of the content of WM. Such a modification implies the permutation of stored information. The manipulation task chosen was alphabetical recall, a test that has good construct validity (Belleville et al., 1998). This task involves presenting series of words that subjects have to re-arrange and produce in alphabetical order. Updating refers to removing non-essential information from WM to leave space for new

information that needs to be registered. The task administered here was a modified version of the updating task used by Channon (1997). It involves asking subjects to report the last items of a series of consonants of varying lengths. Finally, the contribution of motor and psychomotor speed was measured using tasks similar to those used by Gabrieli and collaborators (1996): the Purdue Pegboard and the SDMT tasks. We also used reaction time tasks as measures of psychomotor and motor speed.

## Method

### *Participants*

The present study included 14 French patients (9 women, 5 men) with idiopathic IPD. The demographic and clinical characteristics of the patients are presented in Table 1. Patients with IPD were recruited primarily from the Parkinson and movement disorder clinic of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal. None of the patients were hospitalized except for one IPD patient. This patient was hospitalized for rehabilitation following a broken pelvis.

---

Table 1

---

Patients were diagnosed by a neurologist specializing in movement disorders (S.C. for the majority of them). Patients who underwent neurosurgery to reduce movement disorders were not included in the study. The mean duration of the disease was 7.29 years ( $SD = 4.53$ , range 2-19). The severity of the illness was rated with the Hoehn and Yahr scale (1967). Three patients were classified at stage I, 6 at stage II and 5 at stage III. Eleven patients were receiving L-Dopa only or in combination with other medications, and two patients were taking an anticholinergic drug.

At the time of testing, the thirteen medicated patients were on stable anti-parkinsonian medications. One IPD patient who suffered from unilateral IPD was not on medication. All medicated patients were assessed within 1 to 2 hours after taking anti-parkinsonian medication, in their on-state. Moreover, the time of day was considered

when testing patients by asking each of them at which part of the day (AM or PM) they felt cognitively more alert.

Each patient was paired with a normal control, matched as closely as possible on the demographic variables (see Table 1). These participants (9 women, 5 men) were selected from a pool of community members who volunteered to participate in research on aging and cognition. In both groups, persons with dementia were excluded by using the cut-off score of the Mini-Mental State Examination (Folstein, Folstein & McHugh, 1975). All participants scored above 26. The mean difference between the groups on this measure was not significant,  $t(26) = .16, p > .05$  (see Table 1). The possibility of dementia was also ruled out using the Mattis Dementia Rating Scale (Mattis, 1976; for normative data see Lucas et al., 1998). No Group differences were found on this measure,  $t(26) = -1.16, p > .05$  (See Table 1). Participants also completed the Geriatric Depression Scale (GDS, Yesavage et al., 1982, french adaptation: Bourque, Blanchard & Vézina, 1990) to measure depressive symptoms often associated with IPD. Not surprisingly, patients with IPD scored significantly higher than the control group on this scale,  $t(26) = 2.60, p < .05$ . Five patients with IPD and one control participant presented mild depressive symptoms (scores between 11 and 20), however, none of the subjects showed clinical signs of depression (DSM-IV, 1994) on the basis of a medical interview. To correct for the group differences on the GDS scale, scores on this scale were used as a covariate in the data analysis. None of the participants were institutionalized and medical histories were taken to exclude persons for whom there was evidence of stroke, head injury, alcoholism, major psychiatric disorders or other neurological problems. None of the control subjects were taking medication known to affect cognitive functions. Participants' consent was obtained and they received financial compensation for their expenses.

### *Materials and Procedure*

#### *Storage Task*

*Digit span.* This task is an adapted version of the digit forward subtask of the WAIS (see Belleville, Peretz & Malenfant, 1996, for more details). Subjects were

instructed to report orally sequences of digits that were drawn randomly from the digits 1 to 9. The examiner read aloud the sequence of digits from the screen of a Macintosh computer that was hidden from the participant's view. The items were presented at a rate of one digit per second. Sequences began with two digits, and up to four trials were provided for a sequence length. Participants were asked to recall the sequence in the same order in which it was presented. A sequence was considered correct if all digits were provided in their correct order. If subjects correctly recalled the first two sequences, series of one item longer were administered. In cases in which at least one error was made, two additional sequences were provided. Sequences one item longer were presented if participants were correct on two of the four trials. The procedure was terminated when subjects failed to report correctly at least two sequences of digits of a given length. The span corresponded to the longest sequence recalled correctly on at least half of the trials.

#### *Executive Tasks*

*Alphabetical recall test.* This task has been described in detail elsewhere (Belleville et al., 1998). Two hundred and eleven monosyllabic French words were selected that met the criteria for frequent and imaginable substantives and that were unambiguous with respect to the print-to-sound correspondence of their first letter. Word sequences of varying length (from 2 to 8 items) were constructed with 20 different sequences for each length, 10 to be administered in the direct condition and 10 to be used in the alphabetical condition. Words that were included in a sequence never began with the same letter and shared no phonological or semantic similarity. Moreover, special attention was devoted to control for manipulation requirements of the sequences of words in the alphabetical condition and to make the manipulation equivalent for the different sequence lengths. This was accomplished by controlling three factors: the distance between the first letter of the words in a sequence, the position of the letters in the alphabet and the total number of manipulations performed in a sequence. The mean word frequency was equivalent across sequence length, as well as between the direct and alphabetical condition for a given length. Finally, a word was never repeated across different sequences for a given length.

As a first step, short-term memory capacity for words was assessed using a classical span measure. The stimuli differed from those selected for the experimental lists, but were chosen according to the same general criteria. The procedure was similar to that used for the digit span measure. The words were read at a rate of one item per second and subjects were required to report the string of words orally in serial order. The length of the sequence began with two words and was increased by one item every two trials. However, if an error occurred on one of these two trials, participants were given two additional trials. The testing was terminated if subjects failed to report two of the four sequences correctly. Otherwise, it continued until less than two of four sequences at a particular length were reported. The span was defined as the longest sequence recalled correctly on at least 50% of the trials of a sequence length.

Following the span measure, participants were tested in two conditions, a direct recall condition and an alphabetical recall condition. The number of words to be recalled in each condition corresponded to the subject's word span as measured previously. Items were read at the rate of one per second and participants were required to report the words orally. The direct condition consisted of recalling items in the same order in which they were presented. In the alphabetical condition, subjects were asked to rearrange the words and recall them in alphabetical order. Thus, in the latter condition, the sequence "route, nappe, poivre" should be recalled "nappe, poivre, route". In the alphabetical condition, participants were allowed to point to a printed question mark in place of a forgotten word to preserve the alphabetical order of the words. Ten sequences were presented in each condition, with an example provided prior to the alphabetical condition. The order of presentation of the conditions followed an ABBA design, starting with the direct condition. This was done to control for possible effects of fatigue or practice. Prior to the experiment, a short test was performed to ensure that subjects knew the alphabet. The proportion of correct items recalled, expressed as a percentage, was chosen as the dependent variable.

*Updating memory task.* This task was adapted from Morris and Jones (1990). The 19 monosyllabic consonants of the alphabet (W and Y were excluded as they are

bisyllabic in French) were used to construct sequences of consonants. Each sequence was constructed according to the following criteria: 1) a letter was never repeated, 2) two letters that followed one another in alphabetical order never appeared after one another, 3) the letter "z" never appeared in the last position, 4) two rhyming letters were never presented in the same sequence, 5) letters with names starting with the same phoneme were not presented sequentially (in French, Q-K, J-G), and, 6) consecutive letters sounding like words, acronyms or abbreviations were avoided. Letter sequences of four varying lengths (8, 10, 12 and 14 letters) were created, with five different trials for each length. This corresponded to the maximum lengths to be administered. Shorter strings of letters were made by deleting the initial letters of each original sequence.

As a first step, the procedure involved a measure of span for visually presented consonants. The stimuli were presented on a Macintosh monitor, in the center of the screen. The remainder of the procedure was similar to that described above. The items were shown sequentially at a rate of one consonant per second and participants were asked to report the sequence of letters orally in serial order. The span was defined as the longest sequence recalled correctly on at least 50% of the trials for a sequence length.

Subjects were then tested on the experimental task. They were presented with a series of letters and asked to recall the final letters of the series in the same order in which they were presented. The number of letters to be recalled corresponded to their consonant span as measured previously. For example, a participant with a consonant span of 5 was asked to recall the last five letters of the presented sequences. Subjects were told that four different sequence lengths would be presented. These lengths were again determined on the basis of the participant's span and corresponded to their span, span plus 2 items, span plus 4 items and span plus 6 items. In the example above (subject with a span of 5), the sequences presented would contain 5, 7, 9 or 11 consonants. However, in all cases, the subject was asked to report the last five items (five corresponding to his/her span). Thus, to perform the task, subjects had to continuously remove consonants that they would not be required to recall. The number of consonants to remove (or the amount of updating) increases with the size of the

sequence from zero updates when the sequence is at span size, to 6 updates when the sequence is at span +6. As mentioned previously, the number of items to be recalled was the same in all of the updating conditions and corresponded to the subject's span. Importantly, the different lengths were presented randomly. Thus, when performing a particular trial, participants could not anticipate the length of the sequence and were thus required to perform online updating.

Each letter was presented sequentially in capital form. The duration of the presentation was one second with a 15 ms inter stimulus interval. A visual signal (a question mark) informed the participants to report orally the stimuli. As in the previous task, a printed question mark could be used to indicate that a letter was forgotten, in order to respect the sequence order. Four practice trials (one trial corresponding to each of the four sequence lengths) were administered to familiarize participants with the task. Practice was followed by 20 randomly presented sequences, 5 for each of the four updating conditions. The percentage of correct items recalled was used as the dependent variable.

#### *Motor and Psychomotor Tests*

*Purdue Pegboard test* (Purdue Research Foundation, 1948). This test evaluates manual speed and dexterity. It consists of placing, as rapidly as possible, round pegs into a series of vertically aligned holes in a board. Three 30 s trials were conducted: one with the right hand, one with the left hand and one with both hands. Subjects' scores consisted of the total number of pegs placed for all trials.

*Digit Symbol Substitution Test* (DSST, Echelle d'Intelligence Ottawa-Wechsler, 1953). This task evaluates psychomotor speed. Participants were presented with a printed key consisting of numbers ranging from 1 to 9, with each digit matched to a different geometrical symbol. Above the key, there were strings of numbers with the corresponding symbol missing. The task consisted of drawing, as quickly as possible, the appropriate symbol under each number. The key was always in view of the participant. The score consisted of the total number of correctly completed targets realized in 90 s.

*Reaction time tasks.* The reaction time tasks were under the control of Psyscope 1.0.1 (Cohen, MacWhinney, Flatt & Provost, 1993) which ran on a Power Macintosh 7100/80. The warning signal was a sine wave tone of 1000 Hz at 80 to 85 dB. A black circle (diameter of 4 cm) served as an imperative signal. Participants initiated the trials and made their response on a three-button response box (Psyscope Button Box). The three buttons were of different colors (left to right: red, yellow and green) and were aligned linearly on a 17 cm by 13 cm panel separated by 3 cm. The button box allowed for measurement to the nearest ms.

Participants were seated in front of a computer screen. The task started with the letters "O.K." appearing in the center of the computer screen. This indicated to participants that they could start the trial. To do so, they pressed the central button (the yellow one). At this point, an auditory warning signal occurred. Participants were required to press the central button until the occurrence of the imperative signal (the black circle). Participants reacted by quitting the home key and pressing the response button. In the simple condition, the black circle appeared in the center of the screen. Participants reacted by quitting the home key and pressing the right response key as quickly as possible. Halfway through the block, they were instructed to respond to the left button. In the choice condition, the target occurred to the right or left of the center of the screen and the participant reacted by quitting the home key and pushing down the corresponding response key to the right or left of the home key. After 5 practice trials on both tasks, 30 trials were completed in the simple condition and 60 in the choice condition. Both the simple and choice conditions were completed twice within a single experimental session. Testing times were separated by a 20 to 30 minute delay.

Three speed scores were used based on this task: reaction time score (RT), movement time score (MT) and a slowing score that compared the simple and choice conditions (see below). RT was an initiation RT (Jahanshahi, Brown & Marsden, 1992) and corresponded to the time that elapsed from the occurrence of the imperative signal to the moment when participants removed their finger from the home key. RT was

considered a psychomotor measure. The time taken to move from the home key to the response key was taken as MT. It corresponds to the remaining portion of the global response time when RT is removed (Global response time – RT = MT). It is assumed that MT indexes motor speed. An additional psychomotor speed was used, the slowing score, motivated by the fact that patients with IPD are known to have specific disturbances in initiating movement. To control for this initiation deficit, we took advantage of the fact that both simple and choice RT scores implicate initiation, but that choice RT involves additional processing. Thus, by subtracting simple RT from choice RT with the formula (choice RT - simple RT) / simple RT, it was believed that the initiation component of the task was removed to leave only the additional psychomotor processes involved in choice RT. Trials were not included in the analyses if RT was shorter than 100 ms, or if global response time was longer than 3000 ms. Trials on which there were anticipatory responses (leaving the home key before the imperative signal) were rejected. The median RT and MT were used in the analysis.

*Design.* The patients with IPD and control subjects were part of a larger study on the effect of IPD on memory functions. In general, the neuropsychological battery and Purdue test were administered in session 1. One WM task was conducted in session 2 and the other in session 3. The speed tasks were administered in session 3.

## Results

### *Storage Task*

*Digit span.* Patients with IPD had an average digit span of 6.86 ( $SD = 1.51$ ), whereas the average digit span for control subjects was 7.00 ( $SD = 1.11$ ). This small difference between the two groups was not statistically significant,  $t(26) = -0.29, p > .05$ .

### *Executive Tasks*

*Alphabetical Recall test.* A preliminary analysis was conducted to compare the word span of the IPD and control groups as measured in the pre-experimental section of this task. The mean span of the two groups was comparable (IPD:  $M = 4.36, SD = 1.01$ ;

Controls:  $M = 4.64$ ,  $SD = 0.74$ ) as confirmed by a Student  $t$ -test,  $t(26) = -0.85$ ,  $p > .05$ . A second preliminary analysis indicated that the order of presentation of the recall conditions (ABBA design) had no impact on performance. Thus, neither fatigue nor practice effects influenced the results. The data from these two orders of presentation were thus pooled in subsequent analyses.

Figure 1 shows the mean percentage of items recalled correctly by the IPD and control groups in both conditions. An inspection of the figure indicates that the alphabetical condition yielded lower recall than the direct condition, and that this effect was larger in the patients with IPD. This was confirmed by an ANOVA with repeated measures performed on the data using Recall condition (direct, alphabetical) as a within-subject factor and Group (IPD, control) as a between-subject factor. The analysis revealed a significant main effect of Recall,  $F(1, 26) = 82.39$ ,  $p < .0001$ . Importantly, there was a significant Group  $\times$  Recall interaction,  $F(1, 26) = 11.18$ ,  $p < .01$ . Simple effects indicated that the groups performed comparably in the direct condition ( $F < 1$ ), but that patients with IPD had reduced scores relative to controls in the alphabetical recall condition,  $F(1, 26) = 5.67$ ,  $p < .05$ . Moreover, the effect size of the recall decrement incurred by the alphabetical condition was larger in patients with IPD,  $F(1, 26) = 77.14$ ,  $p < .0001$ ; effect size:  $\eta^2 = 0.75$ , than in controls,  $F(1, 26) = 16.43$ ,  $p < .001$ ; effect size:  $\eta^2 = 0.39$ . As mentioned in the Method section, the IPD group had higher scores on the Geriatric Depression Scale. Thus, we assessed whether this factor influenced performance on alphabetical recall. The correlations between the GDS and the recall scores (direct and alphabetical) were not significant,  $r = -.22$ ,  $p > .05$  and  $r = -.20$ ,  $p > .05$  respectively. Moreover, the ANOVA was repeated as an ANCOVA using the GDS score as a covariate. This analysis did not modify the results. Finally, a new ANOVA was conducted excluding the 5 patients scoring above 11 on the GDS and this yielded results that were comparable to those obtained with the entire sample.

---

Figure 1

---

*Updating memory test.* One IPD patient (the one who was hospitalized) was not tested on the updating task because he was discharged from hospital prior to the end of testing. The analysis was thus performed on 26 participants (the control participant matched with the discharged patient was also excluded from the analysis). A preliminary analysis was conducted to compare the consonant span sizes of each group and this analysis indicated that they were comparable (IPD:  $M = 5.46$ ,  $SD = 1.27$ ; Control:  $M = 5.38$ ,  $SD = 0.87$ ),  $t(24) = 0.18$ ,  $p > .05$ .

Figure 2 shows the mean percentage of items correctly recalled by the IPD and control groups on the updating task. As can be seen in this Figure, recall decreased as a function of the number of updates. However, the amount of decrease with the number of updates was parallel in both groups. This was confirmed by an ANOVA with repeated measures using Updating conditions (0, 2, 4 and 6) as a within-subject factor and Group (IPD, control) as a between-subject factor. This analysis showed that neither the main effect of Group nor the Group by Updating interaction reached significance ( $F < 1$  in both cases), however, the main effect of Updating was highly significant,  $F(3, 72) = 17.20$ ,  $p < .0001$ . Post-hoc comparison tests indicated that recall was higher in updating 0 relative to all other conditions and that recall was higher in updating 2 relative to conditions 4 and 6.

---

Figure 2

---

#### *Motor and Psychomotor Speed Measures*

A preliminary analysis of the order of presentation of both reaction time conditions (simple and choice) for RT and MT indicated neither a main Order effect, nor any interaction between this variable and the other factors. Thus, the data from the two orders were pooled (for both RT and MT) in the subsequent analysis.

The amount of motor slowing was tested by comparing the performance of both groups on the Purdue task and on MT. These analyses indicated motor slowing in patients with IPD (see Table 2). There was a significant group difference on the Purdue,  $t(26) = -5.47, p < .0001$ . Moreover, an ANOVA with repeated measures using MT conditions (simple, choice) as a within-subjects factor and Group (IPD, control) as a between-subjects factor revealed a main effect of Group,  $F(1, 26) = 15.51, p < .001$ . A main effect of MT was also found,  $F(1, 26) = 39.93, p < .0001$ , as MT was faster in the simple than choice condition. There was no Group x Condition interaction,  $F < 1$ . The group differences remained significant for both tasks when the results were adjusted for depression scores (ANCOVA with GDS as covariate).

Slowing was also found in patients with IPD when performance on the psychomotor speed measures (DSST, RT and slowing scores) were analyzed (see Table 2). Patients with IPD performed worse than controls on the DSST, although this difference only approached statistical significance,  $t(26) = -1.91, p = .07$ . A repeated measures ANOVA was conducted using RT conditions (simple, choice) as a within-subjects factor and Group (IPD, control) as a between-subjects factor. A Group effect was obtained,  $F(1, 26) = 10.71, p < .01$  as well as a main effect of RT, as responses were slower in the choice than the simple condition,  $F(1, 26) = 81.75, p < .0001$ . There was no Group by Condition interaction ( $F < 1$ ). When using the slowing score as a dependent variable, there was no difference between the control ( $M = 0.233, SD = 0.134$ ) and IPD ( $M = 0.157, SD = 0.106$ ) groups,  $t(26) = -1.67, p > .05$ , suggesting that an initiation deficit may account for psychomotor slowing in patients with IPD. The analysis was repeated as an ANCOVA with GDS score as a covariate. RT continued to differ across groups,  $F(1, 25) = 6.48, p < .05$ .

Correlational analyses were performed to test whether psychomotor slowing could account for a reduced verbal working memory. Specifically, we assessed whether the reduced performance on the alphabetical recall task for the IPD group was specifically related to psychomotor speed measures. To test this hypothesis, a manipulation cost score was derived according to the following formula: (Direct score - Alphabetical

score) / Direct score. A relation between this manipulation cost score and psychomotor speed measures is expected if the psychomotor slowing account is true. In turn, no such relation should be found with motor measures. The correlations between the manipulation cost score, and the DSST, RT performances and the slowing score were in the right direction and some were moderately high. However, they failed to reach significance ( $r = -.44$ ,  $r = .25$ ,  $r = .49$  and  $r = .34$ ,  $ps > .05$ , for the DSST, the simple and choice conditions and the slowing score, respectively). There was no significant correlation between the manipulation cost score and motor speed measures (Purdue:  $r = -.19$ ; simple MT:  $r = .26$ ; choice MT:  $r = -.02$ ,  $ps > .05$ ). Finally, an ANCOVA on the alphabetical recall task (Group as a between-subjects factor and Recall as a within-subjects factor) with the different psychomotor measures used as a covariate did not change the results.

---

Table 2

---

*Working Memory Task Performance, Disease Severity Age and Medication*

Because it has been suggested that the severity of IPD contributes to the extent of WM impairment (Owen, Iddon, Hodges, Summers & Robbins, 1997), we performed a corollary analysis by separating patients into two subgroups, according to the Hoehn et Yahr scale (1967). The mild to moderate group (stage I-II) and the severe group (stage III) included 9 and 5 patients, respectively (8 and 5 for the updating task). An ANOVA performed on the alphabetical recall task revealed no main effect of Group,  $F < 1$ ; nor a Group by Recall interaction,  $F(1, 12) = 1.88$ ,  $p > .05$ . A similar pattern of results was obtained with an ANOVA conducted on the updating task, Group effect:  $F(1, 11) = 3.33$ ,  $p > .05$ ; Group x Updating:  $F < 1$ .

The patients with IPD were also divided according to age using a median-split: Group 1 ( $n = 7$ , mean age = 56.86) and Group 2 ( $n = 7$ , mean age = 75.71 and for the updating task:  $n = 6$ , mean age = 74.33). An ANOVA conducted on the alphabetical recall task revealed no main effect of Group,  $F(1, 12) = 3.28$ ,  $p > .05$ , and no Group x

Recall interaction,  $F < 1$ . Finally, neither Group nor the Group by Updating interaction was significant,  $F_s < 1$ , when an ANOVA was conducted on the updating task.

Finally, as two patients were receiving anticholinergic medication, ANOVA on the alphabetical recall task was repeated with the exclusion of these patients to assess the potential negative impact of this medication. The results remained unchanged, as the interaction was still significant,  $F(1, 24) = 13.24, p < .001$  with no Group effect ( $F < 1$ ).

### Discussion

The goal of this study was to assess the nature of the verbal WM deficit in persons with IPD. The major findings can be summarized as follows. First, the results indicate that our group of patients with IPD has intact verbal short-term storage, as measured with a typical span task. Second, an executive deficit in performance was evident on a task that controlled for storage capacity. Third, this executive deficit is selective: a decrease in performance was obtained on a task requiring manipulation processes, however, normal performance was found on a test implicating updating processes. Fourth, psychomotor and motor speed were decreased in the IPD participants as compared to the control group.

These results are unrelated to dementia, depression or age. None of our patients showed significant cognitive deterioration on two tests of mental status (MMS and Mattis Dementia Rating Scale). Furthermore, although an increase in GDS scores was present in patients with IPD, none of them were clinically depressed. Covarying this factor with alphabetical recall or psychomotor speed did not modify the results of these analysis. Finally, because the patients with IPD were matched to control participants on age and educational level, it is unlikely that these factors influenced the results obtained on the executive tasks. In addition, statistical analyses did not reveal an impact of disease progression on executive measures. The present data will be discussed in light of three main hypotheses regarding the nature of WM impairment: a limitation of storage capacity, a decrease in psychomotor speed and a deficit in the executive component of WM.

The hypothesis that a WM deficit is related to a decrease in short-term capacity is inconsistent with the current findings. As a group, patients with IPD did not show evidence of a reduced storage capacity. This finding was obtained using different types of material: digits, consonants and words. The majority of studies that assessed verbal short-term capacity have reported normal storage capacity in patients with IPD (Bradley et al., 1989; Cooper et al., 1991, Dalrymple-Alford et al., 1994). Thus, our results are consistent with these findings. One exception to this rule concerns the results obtained in a study conducted by Channon (1997). A Group by Serial position effect was obtained on the updating task: patients with IPD were more impaired than controls on the last items of a series, which may be indicative of a phonological storage deficit<sup>1</sup>. Unfortunately, because our paradigm involved adjusting lists to subjects' span, an analysis of the serial position effect was not possible in this study.

Fournet et al. (1996) also reported storage deficits in mild to moderate patients with IPD. However, span was not evaluated in a standard manner in this study, as an interval of 4 s preceded the recall. It is possible that the classical span measures used here lack the sensitivity to reveal subtle storage deficits, or rapid forgetting, which can only be found in delayed conditions. It is also possible that the task used by Fournet et al. (1996) involved executive capacities that may be necessary to hold or rehearse digits during the interval (Belleville et al., 1996; Morris, 1986; Rypma, Prabhakaran, Desmond, Glover & Gabrieli, 1999). Thus, the deficit observed may reflect an executive impairment as opposed to an impairment in basic storage.

A second hypothesis proposes that a decrease in psychomotor speed underlies the WM impairment of patients with IPD (Gabrieli et al., 1996). The present study partially supports this assertion. There were correlations between the manipulation cost score and the psychomotor speed measures, however, these failed to reach significance. The fact that we adjusted WM performance for storage capacity may have prevented us from obtaining strong correlations between manipulation cost scores and psychomotor speed

---

<sup>1</sup> Though this was not interpreted as such by Channon, Morris and Jones (1990) have shown that the phonological loop is implicated in the serial recall of the updating task.

scores if it acts on storage capacities. Equating WM tasks on the basis of patients' storage capacity has been conducted to control for a potential contribution of impaired elementary processes on tasks assessing higher-level processes such as executive ones. Psychomotor speed may have been one of these elementary processes. Moreover, lack of power related to the small number of patients may have prevented correlations to reach significance level, particularly for the TRC and DSST speed tasks.

Importantly, the possibility that a general speed factor is linked to some of the WM performance in IPD does not preclude the contribution of more specific factors. Some researchers (Salthouse, 1996; Keys & White, 2000) have suggested that general factors (e.g., speed) may co-exist with specific ones (e.g., executive). Interestingly, manipulation capacities remained impaired in subjects with IPD after experimental control for basic storage and (possibly) speed. Furthermore, statistically controlling for psychomotor speed by using it as a covariate did not modify the Group by Condition interaction on alphabetical recall. Thus, it is probably reasonable to conclude that if psychomotor speed is related to WM performance, this factor cannot on its own explain the entire difference observed on the manipulation task. The presence of an executive component deficit in WM tasks may be one of the specific factors that also explain verbal WM deficits in IPD.

A major hypothesis concerning the WM deficit in patients with IPD is that the executive component is impaired in this population (Bublak et al., 2002; Cooper et al., 1991; Dalrymple-Alford et al., 1994; Gabrieli et al., 1996; Owen et al., 1993; Owen et al., 1997; Owen et al., 1992; Robertson et al., 1996). Our study partially confirms this hypothesis, as impaired performance was found in the manipulation condition of the alphabetical recall task. Importantly, and in contrast to the majority of studies, the present executive tasks were adjusted to suit individuals' short-term storage capacity, a procedure that isolates the specific contribution of the executive component. Our results confirm and complement recent findings indicating that patients with IPD are impaired on WM tasks requiring manipulation of information (Bublak et al., 2002; Cooper et al., 1991). Yet, our results also reveal that updating mechanisms are unaffected by the

disease. This is consistent with Channon's results (1997), which are also indicative of normal updating capacities in patients with IPD when individual performance is not adjusted to span capacities. These results indicate that the lack of an updating deficit in patients with IPD is unrelated to procedural issues or differences in populations.

Taken together, results on the manipulation and updating tasks reveal a dissociation within executive WM processes. The present study is the first to report an executive WM dissociation in a single group of patients with IPD. This is important because it indicates that the executive problem of patients with IPD is not pervasive: there are components of the WM executive system that are less vulnerable to the disease process. The dissociation observed here is compatible with current knowledge about the neuropathological basis of IPD. According to Alexander et al. (1986) five distinct pathways connect the frontal cortex to the basal ganglia. Among these, the dorsolateral pathway, has been implicated in cognitive functions and is thought to be damaged early in IPD (Gabrieli et al., 1996). Results from brain mapping studies are consistent with the hypothesis that manipulation and updating tasks involve neurologically distinct systems. The bilateral prefrontal dorsolateral cortex has been implicated in alphabetical recall, which is impaired in patients with IPD (Collette et al., 1999). In contrast, updating activity, which is preserved in patients with IPD, predominantly implicates the left frontopolar cortex (Van der Linden et al., 1999).

At a theoretical level, the dissociation between these two processes in IPD tends to support the conceptual view that the executive component is fractionable both at a neural and cognitive level (Baddeley, 1996; Belleville et al., 2003; Miyake et al., 2000; Owen, 2000; Petrides 1995; Shallice & Burgess, 1993; Stuss et al., 1995). Similar partial impairment has been found on classical tests of executive function in this population (Gurd, 1995; Richards, Côté & Stern, 1993) and it remains to be determined whether this is related to the particular dissociation observed here.

Although the selective impairment of executive processes that leads to the present dissociation may be promising in terms of explaining the cognitive deficits related to

IPD, methodological limitations of the data must be considered. For example, it is possible that differences in task sensitivity can explain the observed dissociation. Indeed, one could argue that the two tasks measure the same WM component, but that the updating task is easier than the manipulation task. This interpretation would be coherent with Brown and Marsden's suggestion (1991) that these patients suffer from reduced attentional resources and that their deficit is largely determined by the attentional demand of the tasks.

Although the argument of task sensitivity cannot be refuted completely, it is unlikely. If the updating task is simply an easier test than alphabetical recall, performance should always be less impaired than it is on the manipulation task, irrespective of the population. There are empirical data showing that this is not the case. In similar paradigms, normal elderly persons showed impaired updating capacities (Van der Linden et al., 1994) and intact alphabetical recall (Belleville et al., 1998). One must also acknowledge the fact that only one task was used to assess each putative functional component. Even though we replicated Channon's data, using a slightly different or more ecological version of an updating task might have resulted in impaired performance in IPD.

One may argue that adjusting the storage level of the executive tasks changed the nature of the task demands. This methodological control was motivated by the possibility of a storage deficit in patients with IPD and also by the importance of obtaining as pure an executive measure as possible. Modest storage reduction can substantially modify the pattern of results even if the groups obtained comparable means on span measures (Belleville et al., 1998). Thus, this methodological constraint was necessary to isolate the executive component in these WM tasks.

Finally, the potential role of medication must be considered. First, removing from the analyses the two patients who were taking an anticholinergic medication had no effect on the outcome. Second, the majority of our patients were receiving L-Dopa and studies have demonstrated that dopaminergic medication can improve WM

performance (Cooper et al., 1992; Costa et al., 2003; Fournet, Moreaud, Roulin, Naegele & Pellat, 2000). Our data suggest that the beneficial effect of dopaminergic therapy does not improve all WM components equally. Importantly, manipulation capacities of WM remained impaired in spite of the fact that patients were medicated. This may be related to Gabrieli's study (1996) of unmedicated patients, which revealed impairments in these individuals on sentence and arithmetic WM span tasks. In these tasks, subjects are required to perform validity judgments on sentences (syntactic judgments) or arithmetic problems (arithmetic judgment) while maintaining information in WM. Thus, these tasks may be akin to our manipulation condition in which subjects have to maintain and manipulate the presented sequence. It is unknown whether updating processes are impaired in unmedicated patients. If unmedicated patients have impaired updating, the absence of such a deficit in our medicated patients suggests that L-Dopa has a selective action on WM by normalizing some, but not all, WM tasks. This again would support the notion that these tasks rely on different neurobiological mechanisms.

## References

- Alexander, G. E., De Long, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience, 9*, 357-381.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.
- Baddeley, A. D. (1986). *Working Memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Baddeley, A. D. (1996). Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, 49(A)*, 5-28.
- Belleville, S., Peretz, I., & Malenfant, D. (1996). Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia, 34(3)*, 195-207.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Caza, N. (1998). Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Memory & Cognition, 26(3)*, 572-583.
- Belleville, S., Rouleau, N., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology, 17*, 69-81.
- Bourque, P., Blanchard, L., & Vézina, J. (1990). Etude psychométrique de l'Échelle de dépression gériatrique. *Canadian Journal of Aging, 9*, 348-355.
- Bradley, V. A., Welch, J. L., & Dick, D. J. (1989). Visuospatial working memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 52*, 1228-1235.
- Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1991). Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain, 114*, 215-231.
- Bublak, P., Müller, U., Grön, G., Reuter, M., & von Cramon, D. Y. (2002). Manipulation of working memory information is impaired in Parkinson's disease and related to working memory capacity. *Neuropsychology, 16*, 577-590.
- Channon, S. (1997). Impairment in deductive reasoning and working memory in Parkinson's disease. *Behavioural Neurology, 10*, 1-8.

- Cohen, J. D., MacWhinney, B., Flatt, M., & Provost, J. (1993). PsyScope: A new graphic interactive environment for designing psychology experiments. *Behavioral Research Methods, Instruments, and Computers*, 25(2), 257-271.
- Collette, F., Salmon, E., Van der Linden, M., Chicherio, C., Belleville, S., Degueldre, C., Delfiore, G., & Franck, G. (1999). Regional brain activity during tasks devoted to the central executive of working memory. *Cognitive Brain Research*, 7, 411-417.
- Collette, F., & Van der Linden, M. (2002). Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 105-125.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Doherty, S. M., Jordan, N., Tidswell, P., & Sullivan, E. V. (1992). Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. *Brain*, 115, 1701-1725.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Jordan, N., Harvey, N. S., & Sullivan, E. V. (1991). Cognitive impairment early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*, 114, 2095-2122.
- Costa, A., Peppe, A., Dell'Agello, G., Carlesimo, G. A., Murri, L., Bonucelli, U., & Caltagirone, C. (2003). Dopaminergic modulation of visual-spatial working memory in Parkinson's disease. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*, 15, 55-66.
- Dalrymple-Alford, J. C., Kalders, A. S., Jones, R. D., & Watson, R. W. (1994). A central executive deficit in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57, 360-367.
- D'Esposito, M., Detre, J. A., Alsop, D. C., Shin, R. K., Atlas, S., & Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 378, 279-281.
- Echelle d'Intelligence Ottawa-Wechsler (1953). *Manuel et normes de l'Echelle d'Intelligence Ottawa-Wechsler*. Ottawa: Editions de l'Université d'Ottawa.
- Engle, R. W. (2002). Working memory capacity as executive attention. *Current directions in psychological science*, 11, 19-23

- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research, 12*, 189-198.
- Fournet, N., Moreaud, O., Roulin, J. L., Naegele, B., & Pellat, J. (1996). Working memory in medicated patients with Parkinson's disease: The central executive seems to work. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 60*, 313-317.
- Fournet, N., Moreaud, O., Roulin, J. L., Naegele, B., & Pellat, J. (2000). Working memory functioning in medicated Parkinson's disease patients and the effect of withdrawal of dopaminergic medication. *Neuropsychology, 14*(2), 247-253.
- Gabrieli, J. D. E., Singh, J., Stebbins, G. T., & Goetz, C. G. (1996). Reduced working memory span in Parkinson's disease: Evidence for the role of a frontostriatal system in working and strategic memory. *Neuropsychology, 10*(3), 322-332.
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Annals of the New York Academy of Sciences, 769*, 71-83.
- Gurd, J. M. (1995). Frontal dissociations: Evidence from Parkinson's disease. *Journal of Neurolinguistics, 9*(1), 55-68.
- Hoehn, M., & Yahr, M. (1967). Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology, 17*, 427-442.
- Jahanshahi, M., Brown, R. G., & Marsden, C.D. (1992). Simple and choice reaction time and the use of advance information for motor preparation in Parkinson's disease. *Brain, 115*, 539-564.
- Keys, B. A., & White, D. A. (2000). Exploring the relationship between age, executive abilities, and psychomotor speed. *Journal of the International Neuropsychological Society, 6*, 76-82.
- Lewis, S. J. G., Cools, R., Robbins, T. W., Dove, A., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia, 41*, 645-654.
- Lucas, J. A., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Bohac, D. L., Tangalos, E. G., Kokmen, E., Graff-Radford, N. R., & Peterson, R. C. (1998). Normative data for the Mattis Dementia Rating Scale. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 20*(4), 536-547.

- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In L. Bellack, & T. B. Karasu (Eds.) *Geriatric psychiatry* (pp. 77-121). New York: Grune & Stratton.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*, 49-100.
- Morris, R. G. (1986). Short-term forgetting in senile dementia of the Alzheimer's type. *Cognitive Neuropsychology*, *3*, 77-97.
- Morris, R. G., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Evenden, J. L., Heald, A., & Robbins, T. W. (1988). Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *51*, 757-766.
- Morris, N., & Jones, D. M. (1990). Memory updating in working memory: The role of the central executive. *British Journal of Psychology*, *81*, 111-121.
- Owen, A. M. (2000). The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: The contribution of functional neuroimaging. *Experimental Brain Research*, *133*, 33-43.
- Owen, A. M., Beksinska, M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., Quinn, N. P., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1993). Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *31*(7), 627-644.
- Owen, A. M., Doyon, J., Dagher, A., Sadikot, A., & Evans, A. C. (1998). Abnormal basal-ganglia outflow in Parkinson's disease identified with Positron Emission Tomography: implications for higher cortical functions. *Brain*, *121*, 949-965.
- Owen, A. M., Iddon, J. L., Hodges, J. R., Summers, B. A., & Robbins, T. W. (1997). Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *35*(4), 519-532.
- Owen, A. M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., Quinn, N. P., Lange, K. W., & Robbins, T. W. (1992). Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*, *115*, 1727-1751.

- Petrides, M. (1995). Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 85-96.
- Purdue Research Foundation (1948). *Examiner's manual for the Purdue Pegboard*. Chicago: Science Research Associates.
- Richards, M., Côté, L. J., & Stern, Y. (1993). Executive function in Parkinson's disease: Set-shifting or set-maintenance? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15(2), 266-279.
- Robertson, C., Hazlewood, R., & Rawson, M. D. (1996). The effects of Parkinson's disease on the capacity to generate information randomly. *Neuropsychologia*, 34(11), 1069-1078.
- Rypma, B., Prabhakaran, V., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. E. (1999). Load-dependent roles of frontal brain regions in the maintenance of working memory. *NeuroImage*, 9, 216-226.
- Salmon, E., Van der Linden, M., Collette, F., Delfiore, G., Maquet, P., Degueldre, C., Luxen, A., & Franck, G. (1996). Regional brain activity during working memory tasks. *Brain*, 119, 1617-1625.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403-428.
- Shallice, T., & Burgess, P. W. (1993). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114, 727-741.
- Smith, A. (1968). The Symbol Digit Modalities Test: A neuropsychological test for economic screening of learning and other cerebral disorders. *Learning Disabilities*, 3, 83-91.
- Stuss, D. T., Shallice, T., Alexander, M. P., & Picton, T. W. (1995). A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 191-211.
- Taylor, A. E., Saint-Cyr, J. A., Lang, & A. E. (1986). Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*, 109, 845-883.
- Van der Linden, M., Brédart, S., & Beerten, A. (1994). Age-related differences in updating working memory. *British Journal of Psychology*, 85, 145-152.

- Van der Linden, M., Collette, F., Salmon, E., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Franck, G. (1999). The neural correlates of updating information in verbal working memory. *Memory*, 7, 549-560.
- West, R., Ergis, A-M., Winocur, G., & Saint-Cyr, J. (1998). The contribution of impaired working memory monitoring to performance of the self-ordered pointing task in normal aging and Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 12(4), 546-554.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and evaluation of geriatric depression screening scale. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 37-49.

### Acknowledgements

This research was supported by a student fellowship from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec to Brigitte Gilbert and Louis Bherer and grants from the IRSC and FRSQ to Sylvie Belleville. We are extremely grateful to the participants for their time, to Marc Gauthier for assistance and to the staff of the Parkinson and movement disorder clinic of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal (in particular Manon Desjardins and Hélène Boucher) for their help and support. We thank Dr. Hélène Masson for providing access to some of the patients who participated in the present study and Janet Boseovski for editing the text.

Table 1

*Means, Standard Deviations and Range of Demographic and Clinical Characteristics in Patients with idiopathic Parkinson's Disease (IPD) and Control Subjects*

Variable	Patients with IPD ( <i>n</i> = 14)			Controls ( <i>n</i> = 14)		
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Range</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Range</i>
Age (years)	66.29	11.08	47-84	65.79	10.33	46-82
Education (years)	12.21	4.14	5-19	12.14	2.32	9-16
MMSE	29.14	1.29	27-30	29.07	1.00	27-30
MDRS	138.29	3.52	132-144	139.86	3.63	134-144
GDS	7.93	4.95	2-17	3.86	3.11	0-11

*Note.* MMSE = Mini Mental Status Examination (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975); MDRS = Mattis Dementia Rating Scale (Mattis, 1976); GDS = Geriatric Depression Scale (Yesavage et al., 1982).

Table 2

*Mean, Standard Deviations and Range of Motor Speed and Psychomotor Speed Variables in Patients with idiopathic Parkinson's Disease (IPD) and Control Subjects*

Variable	Patients with IPD ( <i>n</i> = 14)			Controls ( <i>n</i> = 14)		
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Range</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Range</i>
<b>Motor speed</b>						
Purdue	35.07	8.70	17-48	50.50	5.96	39-58
<b>Reaction times tasks (MT)</b>						
Simple	268.79	90.71	148-492	159.96	65.04	78-301
Choice	339.11	93.23	184-478	217.18	75.67	83-318
<b>Psychomotor speed</b>						
DSST	38.93	16.16	9-68	49.07	11.54	25-60
<b>Reaction times tasks (RT)</b>						
Simple	405.21	78.57	296-547	313.71	61.19	250-488
Choice	464.68	76.18	337-599	384.43	70.80	276-571

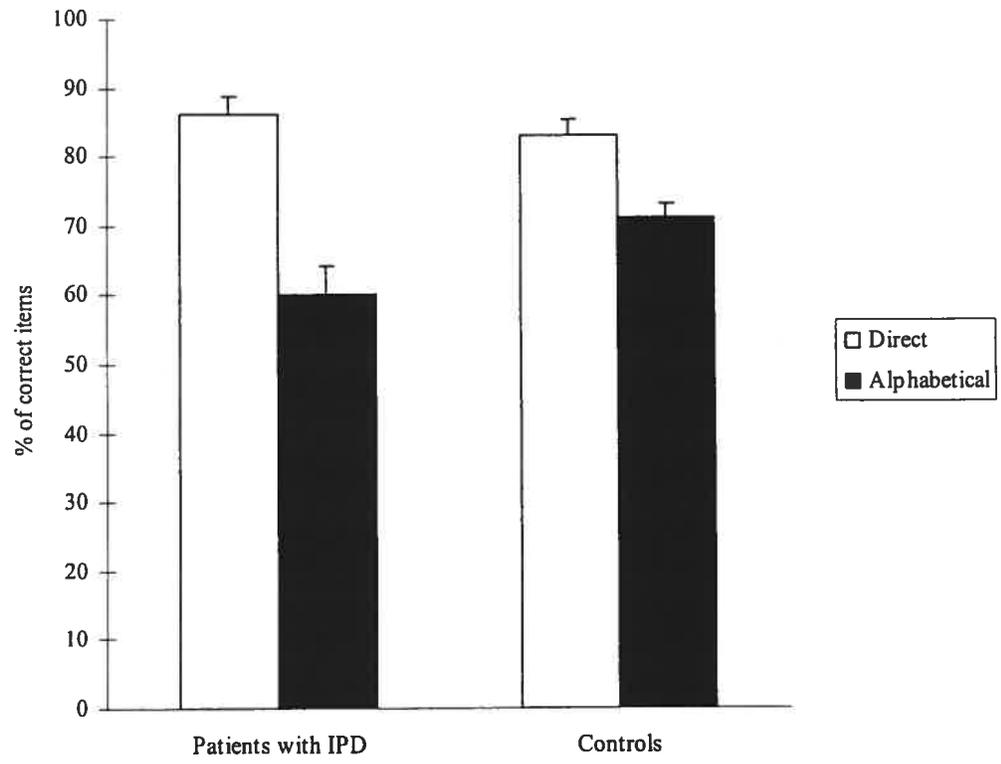
*Note.* DSST = Digit Symbol Substitution Test.

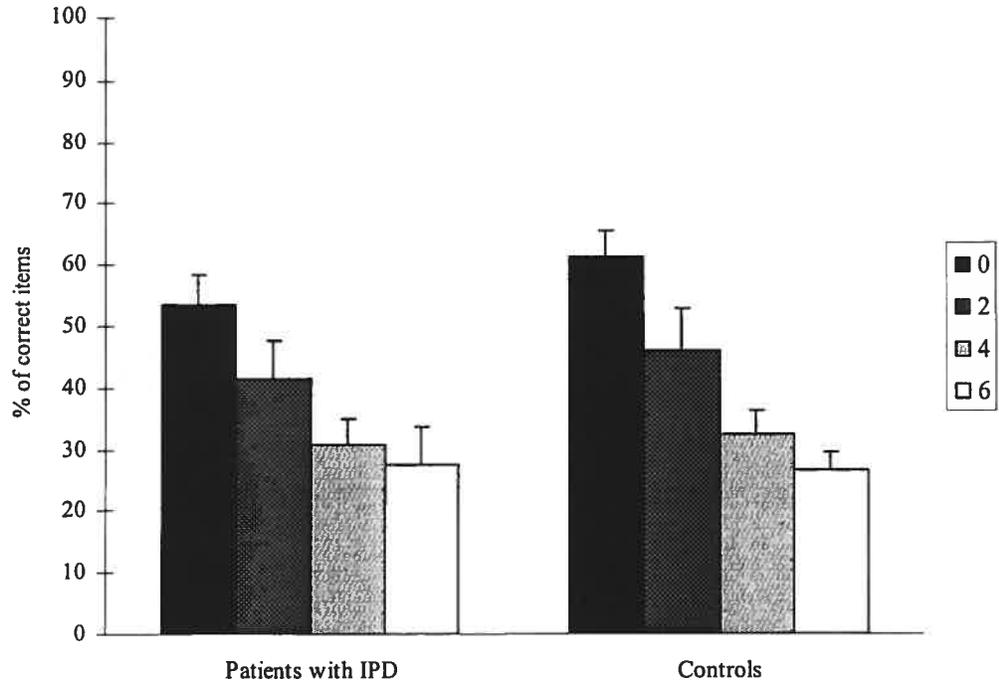
---

### Figure Captions

*Figure 1.* Percentage of items correctly recalled by patients with IPD and Control subjects in conditions of direct and alphabetical recall.

*Figure 2.* Percentage of items correctly recalled by patients with IPD and Control subjects as a function of updatings.





**CHAPITRE 3**

Article 2

**Serial Reaction Time in Parkinson's Disease: Interaction  
with Explicit Memory Performance**

Brigitte Gilbert, Sylvie Belleville & Elaine de Guise

(en préparation)

### Abstract

The contribution of explicit memory to procedural learning was examined in 10 non-demented persons with idiopathic Parkinson's disease and in matched controls. The serial reaction time task, and episodic recall of the repeated sequence were administered as well as independent episodic (Selective Reminding Task) and working memory (Alphabetical recall) tests. Impairment of serial reaction time learning was found in Parkinson's disease patients on repeated sequences (blocks 1 to 4) and on the switch between the last repetitive block and presentation of pseudorandom stimuli (blocks 4 to 5). Episodic measures were comparable between groups. A deficit was found on the working memory task and qualitative analysis suggests that this deficit may play a role in the impairment found on serial reaction time initial acquisition.

Procedural memory or skill learning is described as the gradual acquisition and retention of cognitive and sensorimotor skills occurring with repeated practice (Schacter & Tulving, 1994; Squire, 1992). Acquisition is expressed by a significant reduction in reaction time (RT) or errors over trials. Procedural memory is usually defined as an implicit memory system and is contrasted with episodic memory, which corresponds to the memory for events that are encoded within their spatio-temporal context and which recall is accompanied by awareness of the learning episode. It is also contrasted with working memory (WM), which corresponds to a temporary system that stores and processes on-line information. These two explicit memory systems are typically conceived as independent from procedural learning and related to distinct cerebral regions. However, it is being increasingly evident that tasks that are designed to measure these memory capacities are not pure and can be determined to some extent by contribution of other memory systems. A procedural learning deficit is often envisioned as one of the key features of cognitive impairment among patients with idiopathic Parkinson disease (IPD). The contribution of explicit memories to procedural learning has been little studied in IPD in spite of the fact that these patients exhibit both WM and, to a lesser extent, episodic memory deficits (Bublak, Müller, Grön, Reuter & von Cramon, 2002; Faglioni, Saetti & Botti, 2000; Gabrieli, Singh, Stebbins & Goetz, 1996; Gilbert, Belleville, Bherer & Chouinard, in revision; Taylor, Saint-Cyr & Lang, 1990). In this context, the goal of this work is to assess whether deficits in explicit memories contribute to these patients' performance on procedural learning.

The serial reaction time (SRT) task (Nissen & Bullemer, 1987) has been extensively used in assessing procedural learning. The SRT is a four-choice visuospatial RT task in which subjects have to press as fast as possible the key corresponding to an asterisk's spatial position presented on a computer screen. Typically, a series of blocks containing sequences of positions is administered to participants. Unknown to subjects, the first blocks contain the repeated presentation of a sequence of positions, while in the last block, the locations of the stimuli are determined pseudorandomly. The decrease in RT observed across the first blocks is

regarded as reflecting general practice effect, as subjects become familiar with the task, in addition to learning of the repeated sequence. The increased RT on the last block compared to RT on the preceding block has been interpreted as mostly reflecting learning of the sequence. Learning of the sequence can thus be expressed as the difference between RT on the last block and RT on the repeated sequence that occurred just prior to the last block.

Typically, SRT is impaired by cerebellar (Pascual-Leone et al., 1993) and striatal dysfunctions (Ferraro, Balota & Connor, 1993; Jackson, Jackson, Harrison, Henderson & Kennard, 1995; Knopman & Nissen, 1991; Pascual-Leone et al., 1993; Vakil, Kahan, Huberman, & Osimani, 2000; Westwater, McDowall, Siegert, Mossman & Abernethy, 1998; but see Smith, Siegert & McDowall, 2001). The SRT task has been broadly used with IPD patients. These patients suffer from a nigro-striatal degeneration incurred by dopamine depletion. A sequence learning deficit was found in most studies that have examined this effect in IPD patients (Ferraro et al., 1993; Jackson et al., 1995, Pascual-Leone et al., 1993; Westwater et al., 1998). Comparison of the decreased RT across blocks containing recurrent sequences (non-specific learning) often reveals smaller RT reduction in IPD patients (Jackson et al., 1995; Westwater et al., 1998;) than controls to the exception of one study that found comparable RT reduction across blocks in IPD relative to controls (Ferraro et al., 1993).

One important question regarding this literature relates to the extent to which the SRT deficit found in IPD patients is mediated or modulated by impairment of other forms of memory. As stated by Perruchet and Gallego (1993), SRT is probably not a pure measure of implicit knowledge and no study to date has explored such an implication in IPD, although these patients exhibit explicit memory impairments. This is particularly crucial: if healthy subjects benefit from other memory capacities when performing the task this would place IPD patients at a disadvantage and increase their impairment on the task for reasons other than ones related to a procedural learning defect.

Studies in normal subjects have reported an association between SRT learning and explicit recall of the same sequence. For instance, Perruchet and Amorim (1992), in analysing the serial position of the 10 items sequence, reported that the portion of the sequence showing the greatest RT improvement was also better recalled on an explicit recall task of the repeated sequence. This relation was found after only two blocks of training. Moreover, SRT learning differs according to explicit recall performance, participants classified as being aware of the repetitive sequence, showing a significant RT decrease in block 4 and a greater rebound between block 4 to 5 than unaware subjects (McDowall, Lustig & Parkin, 1995). It is thus possible to propose that explicit knowledge of the sequence can be used to improve performance on the SRT task (Perruchet & Amorim, 1992).

In brain-damaged patients, Gomez Beldarrain, Grafman, Pascual-Leone and Garcia-Monco (1999) found a relationship between poor sequence learning performance and poor episodic memory scores as assessed by the Rey Auditory Verbal Learning Test. Episodic memory deficit is thus a component that may contribute to the SRT deficit in IPD. As was the case for normal subjects, one manner in which the contribution of episodic memory to the SRT task was assessed in IPD patients was to directly measure their explicit knowledge of the sequence. This methodology has generated conflicting results regarding the explicit recall abilities of the repeating sequence in IPD patients and this may relate to procedural differences in measuring this effect. In two studies, explicit recall was tested by asking subjects to reproduce the sequence (Pascual-Leone et al., 1993; Westwater et al., 1998). Westwater and colleagues (1998) found equivalent explicit recall between IPD and controls but a floor effect limited its interpretation. Using the same procedure, Pascual-Leone et al. (1993) reported explicit recall impairment in patients with IPD relative to controls. Explicit recall was also tested with a generation task which is more akin to the SRT. In this procedure, subjects are presented with the same set up as in the procedural learning task but, instead of pressing the key corresponding to the visually presented asterisk, they are told to press the key where they thought the next stimulus would appear. When using this procedure, comparable explicit recall

performance was obtained between patients and controls suggesting that in the actual context of the task, both groups benefited equally from episodic knowledge of the sequence (Jackson et al., 1995).

However, the generation task has been criticized (Perruchet & Amorim, 1992) because the instructions do not mention reproducing the prior sequences. Thus subjects unaware of the repeated sequence may perform the task by relying on their procedural knowledge particularly since the setting is the same as that used for procedurally measuring the SRT. An additional problem relates to the fact that patients with IPD are a heterogeneous population and that differences in episodic memory abilities across groups could also account for the contradictory results obtained across studies with explicit recall of the sequence. The extent to which these contradictory results reflect differences in episodic memory capacities in different IPD groups is unknown as prior studies rarely documented or reported episodic memory independently from the SRT procedure. Thus, the question of whether impaired SRT learning in IPD patients is related to poor episodic performance remains to be clarified.

Turning now to WM, there are reasons to believe that this explicit memory system should also be considered when assessing SRT learning in IPD patients. For instance, performing SRT in a condition of divided attention attenuates the RT improvement across blocks of repeated sequence in normal controls (McDowall et al., 1995; Nissen & Bullemer, 1987) suggesting that WM contributes to SRT learning. Theoretical models have suggested that WM might be involved in procedural acquisition (Anderson, 1983; 1992; Norman & Shallice, 1986). In their model of attentional control of action, Norman & Shallice proposed the existence of a supervisory attentional system activated in circumstances when deliberate attentional resources are required to achieve the desired behaviour. One such situation concerns learning of novel sequences of actions similar to that involved in SRT. It can thus be hypothesized that WM is an important mediator in SRT learning.

Additional arguments to the importance of WM for SRT deficits in IPD are provided by Pascual-Leone and collaborators (1993). In their study, IPD patients showed less RT improvement than controls across blocks 1 to 4, this deficit was related to the length of the repeating sequence (8, 10, 12) with larger deficits found on longer sequences. This is in accordance with the observation that IPD impairs components of WM (Bublak et al., 2002; Gabrieli et al., 1996; Gilbert et al., in revision) and also suggests that this WM impairment contributes to the pattern and severity of the SRT impairment in this population. Finally, Jackson and collaborators (1995) showed that good procedural learners (RT improvement between repetitive blocks) among IPD patients were those who performed best on the WCST, a test sensitive to executive dysfunctions. Together, these results support the importance of relating SRT learning to WM.

In summary, there are arguments to support contributing effects of WM and episodic memory to SRT learning especially in the non-specific learning phase (across blocks containing recurrent sequences). Given that persons with IPD exhibit explicit memory difficulties, in addition to SRT impairment, the aim of this study was to assess the existence of such deficits and the relationship between these memory systems in this population. SRT was evaluated using the classical paradigm elaborated by Nissen & Bullemer (1987). Episodic memory of the repeated sequence was evaluated with the procedure described by Willingham, Nissen & Bullemer (1989). Subjects were asked to reproduce the sequence presented. The score corresponded to the longest consecutive positions correctly reproduced. Proportion of patients achieving explicit knowledge of the sequence was also considered. In addition, episodic memory was evaluated independently with the Selective Reminding Task (Grober & Buschke, 1987). WM was assessed using the alphabetical recall procedure where subjects are asked to report a word sequence in its alphabetical order (Belleville, Rouleau & Caza, 1998). The contribution of explicit memory deficits (WM and/or episodic memory) to SRT learning was assessed by dividing patients according to their scores on explicit tasks (high or low).

## Method

### *Participants*

A total of twenty community-dwelling French speaking subjects participated in this study. There were 10 non-demented subjects with idiopathic IPD and 10 normal controls. The majority of patients with IPD were recruited from the Clinique Parkinson et troubles du mouvement of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal. The mean duration of IPD disease was 6.10 years ( $SD = 2.85$ , range 3-10). The severity of the illness was rated with the Hoehn and Yahr scale (1967). Three patients were classified at stage I, 5 at stage II and 2 at stage III. All IPD patients were medicated except one. Six patients were receiving L-Dopa alone or in combination with other medication, two patients were taking an anticholinergic drug. At the time of testing, all patients were on stable anti-parkinsonian medications.

Normal subjects were selected from a pool of community members who volunteered to participate in research on aging and cognition. They were individually matched to patients according to sex (7 women, 3 men), age and educational level. Demographic and clinical characteristics of the participants are presented in Table 1. Groups were comparable on demographic variables. They also obtained comparable performance on clinical tests except for the Geriatric Depression Scale (GDS: Yesavage et al., 1982, adapted French version: Bourque, Blanchard & Vézina, 1990). On this scale, a score indicating mild depressive symptoms (between 11 and 20) was presented in five IPD patients and in one control subject. However, no subject showed clinical signs of depression as defined by the DSM-IV (1994). In order to account for differences on the GDS, this score was treated as a covariate in our analyses.

---

Table 1

---

The study was approved by the ethics committee of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal. Subjects' consent was obtained and they received financial compensation for their participation.

## *Materials and procedure*

### *Explicit memory tasks*

*Selective Reminding Task* (adapted French version: Ergis, Van der Linden & Deweer, 1994). This is a verbal episodic memory task with free and cued recall of sixteen words belonging to 16 different semantic categories. In the encoding phase, words were presented visually in groups of 4 words. Subjects were asked to read aloud each item as prompted by the examiner according to its semantic category. When the four words of a card were read, the card was removed and participants were asked to recall the item corresponding to the semantic cue provided by the examiner. If an error occurred, the card was presented again with the corresponding cue(s) for the item(s) missing. Cued recall for the missed items was again provided. The same procedure was repeated for the remaining words. The recall phase followed a 20 sec backward counting interval. Subjects were first asked to recall the words without cues (free recall). Semantic cues were then provided for those items that were missed during the 2 min free recall period. The same free and cued recall procedure was repeated three times with an interference inter-trial interval of 20 s. The dependent variables corresponded to the number of words retrieved in the free recall condition and to the total items recalled (free and cued recalls).

*Alphabetical recall test.* This WM task measures the subjects' ability to manipulate a series of words so as to report them in their alphabetical. The procedure has been described in detail elsewhere (Belleville et al., 1998). First, word span was assessed in a preliminary phase in order to determine individually the length with which each subject will be tested. This was done using the classical verbal span procedure with stimuli that were comparable to those that would be later used in alphabetical recall. The span of a subject was defined as the longest sequence recalled correctly on at least 2 out of four trials of a sequence length.

Following the span measure, participants were tested in two conditions, a direct recall and an alphabetical recall condition. In each condition, the number of words to be recalled corresponded to the subject's word span as described previously. Items were

read at the rate of one per second and participants were asked to report the words orally. The direct condition consisted of recalling items in their serial order. In the alphabetical condition, subjects were required to recall them in their alphabetical order. For example, in the latter condition, the sequence " route, nappe, poivre " should be recalled " nappe, poivre, route ". In both conditions, the items were monosyllabic frequent and imaginable substantive French words that were unambiguous with respect to the print-to-sound correspondence of their first letter.

There were 10 trials in the direct condition and 10 trials in the alphabetical condition. The order of presentation of the conditions followed an ABBA design, starting with the direct condition. Prior to the experiment, a short test was performed to ensure that subjects knew the alphabet. The percentage of correct items was chosen as the dependent variable for both the direct and alphabetical conditions. The WM data has been presented elsewhere as part of a larger data set on WM in IPD (Gilbert et al., in revision).

#### *Procedural memory task*

*Serial reaction time.* The SRT was derived from the original Nissen & Bullemer task (1987) and administered on a PC computer with a color screen of 48 cm diameter. Below the screen, four keys of the keyboard, those corresponding to the numbers 5 to 8, were used as key responses. The numbers were individually hidden and the subject only saw the 4 buttons as other part of the keyboard was hidden by a rigid and opaque cover. The stimulus was a white star presented visually on a blue background. The stimulus appeared on four possible locations on the horizontal axis. The center-to-center distance between each location was about 2 cm and the first stimulus was presented at 12 cm from the left and 11 cm from the bottom part of the screen. Each of the locations was aligned to one of the four key responses.

Participants were seated in front of the screen monitor with the index and middle finger of both hands rested on the four buttons. The subjects were instructed to press as accurately and as quickly as possible the key corresponding to the position of the star as

it appeared on the screen. The star remained on the screen until the subjects pressed the correct corresponding key response.

Five blocks of 100 trials each were administered. Delay between stimuli presentation (500 or 1000 ms) was randomly assigned across subjects. This was done to assess if different delays would influence RT on procedural learning. The blocks were separated by a resting pause of about 2 minutes. Unknown to the participants, the first four blocks were composed of a fixed sequence of ten positions repeated 10 times in a block. The sequence from the left to right keys was as follows: 4-2-3-1-3-2-4-3-2-1. There was no cue at the end or beginning of the sequence. In the fifth block the location of the star was determined randomly with the exception that two consecutive stars ever appeared in the same location. For each participant median RT per sequence was computed and the mean of those median scores was calculated for each block. This was based on correct responses only and errors were recorded separately.

In order to assess explicit memory of the repeating sequence, participants were asked at the end of the fifth block, if they had noticed something special about the task. If the notion of a repetitive sequence was mentioned, subjects were asked to reproduce it by pressing the corresponding keys. If participants did not mention anything about the presence of a sequence, they were asked if they were aware that a repeated sequence was presented in blocks 1 to 4. If the answer was positive, they were asked to reproduce it. This way of measuring explicit knowledge was proposed by Willingham et al. (1989). The explicit memory score corresponded to the longest number of correct consecutive positions reproduced by the subject.

## Results

### *Explicit memory tasks*

*Selective Reminding Task.* There was no significant Group differences on the free recall score ( $M = 27.90$ ,  $SD = 7.05$  and  $M = 32.60$ ,  $SD = 5.66$  in IPD patients and controls respectively),  $t(18) = -1.64$ ,  $p > .05$ , or on the total recall score ( $M = 44.30$ ,  $SD$

= 3.97 and  $M = 45.20$ ,  $SD = 3.43$  for the IPD and control groups respectively),  $t(18) = -0.54$ ,  $p > .05$ .

*Alphabetical Recall task.* A preliminary analysis was conducted to compare the word span of the IPD and control groups as measured in the pre-experimental phase of this task. The mean span of the two groups was comparable (IPD:  $M = 4.30$ ,  $SD = 1.16$ ; Controls:  $M = 4.60$ ,  $SD = 0.84$ ),  $t(18) = -0.66$ ,  $p > .05$ . A second preliminary analysis indicated that the order of presentation of the recall conditions (ABBA design) had no impact on performance. The data from the two blocks were thus pooled in subsequent analyses.

The alphabetical recall condition yielded lower recall than the direct condition, and this effect was larger in IPD patients ( $M = 84.41$  and  $M = 58.40$ , for the direct and alphabetical conditions, respectively) than in controls ( $M = 85.80$  and  $M = 73.23$ , for the direct and alphabetical conditions, respectively). This was confirmed by a 2 (Group: IPD, control)  $\times$  2 (Recall: direct, alphabetical) ANOVA. The ANOVA indicated a significant main effect of Recall,  $F(1, 18) = 74.65$ ,  $p < .0001$ , due to poorer performance in the alphabetical condition than in the direct condition as well as a significant Group effect  $F(1, 18) = 4.54$ ,  $p = .05$ . Importantly, there was a significant Group  $\times$  Recall interaction,  $F(1, 18) = 9.07$ ,  $p < .01$ . Simple effects indicated comparable recall level in the direct condition ( $F < 1$ ), but lower recall by IPD patients than controls in the alphabetical condition,  $F(1, 18) = 8.68$ ,  $p < .01$ . Using the GDS score as a covariate did not change the results.

#### *Procedural memory task*

*Serial reaction time task.* A preliminary analysis was conducted in order to test if delay between stimuli presentation (500 or 1000 ms), affected RT. No main effect, nor interaction with any of these variables was significant. The data from these two interval conditions were thus pooled in the subsequent analysis.

In order to assess whether the IPD and the control groups had comparable initial RT, a t-test was performed on the mean of median RT obtained in block one. Median RT was 643 ms ( $SD = 186$  ms) for the IPD group and 526 ms ( $SD = 125$ ) for the control group. This was not significantly different,  $t(18) = 1.65, p > .05$ .

Figure 1 shows the response time of both groups as a function of blocks. As can be seen from the Figure, RT of both groups decreased gradually from blocks 1 to 3 with no substantial reduction from block 3 to 4. The RT reduction over the first blocks appears larger for the control group than for the IPD participants. Switch to pseudorandom locations (block 4 to block 5) increased the RT and the magnitude seems larger for the control group.

---

Figure 1

---

These effects were tested using two separate ANOVAs. Log transformed RTs were used in order to reduce skewness in the distribution. One ANOVA compared RT across the blocks where the sequence was repeated (1 to 4) and one ANOVA compared RT when the sequence was converted to pseudorandom locations (4 to 5). A 2 (Group) x 4 (Block) ANOVA on blocks 1 to 4 showed a main effect of Group,  $F(1, 18) = 7.38, p = .01$ , and of Block,  $F(3, 54) = 29.19, p < .0001$ , with a significant Group by Block interaction,  $F(3, 54) = 5.65, p < .01$ . Inspection of Figure 1 indicates a RT reduction in both groups but of a smaller magnitude in IPD patients. Simple effects confirmed that the block effect was significant in both group,  $F(3, 54) = 4.87, p < .01$  and  $F(3, 54) = 30.01, p < .0001$  for the IPD and control groups respectively). Pairwise comparisons (Tukey,  $\alpha = .05$ ) indicated that all points were different in controls except between blocks 3 and 4. In IPD, only the differences between blocks 1 and 3 and between blocks 1 and 4 were significant. The two groups were comparable on block 1,  $F(1, 18) = 2.54, p > .05$  but controls were faster than IPD on block 2,  $F(1, 18) = 6.48, p < .05$ , 3  $F(1, 18) = 9.65, p < .01$ , and on block 4,  $F(1, 18) = 10.36, p < .01$ . Comparable results were

obtained when the ANOVA was repeated as an ANCOVA using the GDS score as a covariate.

Response time in blocks 4 and 5 were submitted to A 2 (Group) x 2 (Block) ANOVA. This analysis also indicated presence of a main effect of Group,  $F(1, 18) = 7.87, p = .01$  and of Block  $F(1, 18) = 83.70, p < .0001$  as well as a significant Group by Block interaction,  $F(1, 18) = 13.49, p < .01$ . Both groups showed a significant Block effect,  $F(1, 18) = 82.01, p < .0001$ , and,  $F(1, 18) = 14.97, p < .001$ , in controls and patients respectively. However, the switch from block 4 to 5 resulted in a larger RT increase for the control group ( $M = 136, SD = 51$ , effect size  $\eta^2 = .82$ ) than for the IPD group ( $M = 77, SD = 41$ , effect size  $\eta^2 = .45$ ). Simple effects also indicated that the groups differed on block 4,  $F(1, 18) = 10.36, p < .01$  and block 5,  $F(1, 18) = 4.50, p < .05$ . Again, an ANCOVA using the GDS score as a covariate did not modify the results.

Accuracy was also analyzed with mean of total correct response by blocks. Table 2 shows the mean percentage of correct responses of each group as a function of blocks. A 2 (Group) by 5 (Block) ANOVA suggests that performance of IPD patients was reduced compared to controls although the effect was only marginally significant,  $F(1, 18) = 3.88, p = .06$ , and that mean number of correct responses differed across blocks,  $F(4, 72) = 2.89, p < .05$ . Post-hoc analysis indicates less accuracy in block 1 than in block 4. The interaction did not reach significance  $F < 1$ .

---

Table 2

---

Number of participants with an explicit knowledge of the sequence was computed according to the criteria of Willingham et al. (1989). Participants who could reproduce at least 4 consecutive items were judged as being aware of the repetitive sequence. Otherwise, participants were not considered as having such an explicit knowledge. In our sample, 6 IPD and 7 controls could reproduce at least 4 consecutive items. One IPD and 3 controls failed to identify more than three positions and, 3 IPD patients said that they

had not noticed a sequence. These 7 participants were judged as not aware of the repetitive sequence. Proportion of aware and not aware participants was comparable across groups,  $\chi^2 (N = 20) = 0.22, p > .05$ . Moreover, the mean of total of consecutive item correctly recalled by the IPD ( $M = 3.7, SD = 2.95$ ) and control participants ( $M = 4.3, SD = 1.49$ ) did not differ,  $t(18) = -.57, p > .05$ .

Additional analyses were performed to assess whether severity of IPD symptoms as measured by Hoehn et Yahr scale (1967) was associated with performance on the SRT. The mild group (stage I) and the moderate to severe group (stage II- III) included 3 and 7 patients, respectively. A 2 (Group: mild, moderate to severe) x 5 (Block) ANOVA revealed no Group effect:  $F(1, 8) = 2.63, p > .05$  and no interaction:  $F < 1$ . A similar pattern emerged using a median-split for age.

Finally, performance within Block 1 was examined to assess the profile of SRT acquisition on the earliest trials of the repeating sequence. Figure 2 presents RT performance for each of the ten sequences presented within the first block of trials. RT changes within block 1 was analysed with a 2 (Group) by 10 (Sequence) mixed-factor ANOVA. There was no Group effect,  $F(1, 18) = 2.87, p > .05$ , but a main effect of Sequence,  $F(9, 162) = 16.8, p < .0001$ , as well as a Group by Sequence interaction,  $F(9, 162) = 2.09, p < .05$ . Inspection of Figure 2 shows that both groups were equivalent on the very first sequence but that controls have steeper RT reduction across sequences than IPD patients. The group difference reached significance on sequences 7,  $F(1, 18) = 4.90$ , and 9,  $F(1, 18) = 7.04, ps > .05$ .

---

Figure 2

---

*Relation between explicit memory system and SRT performance*

Given that IPD patients exhibited a WM deficit, contribution of this impairment to SRT performance, was assessed by dividing patients according to their individual performance on the WM task (alphabetical recall). This was done by using a median-

split on a manipulation cost score derived according to the following formula: (Direct recall- Alphabetical recall) / Direct recall. The low and high WM IPD subgroups did not differ regarding age, years of disease duration, scores on the Mattis Dementia Rating Scale or score on the Geriatric Depression Scale. SRT learning across blocks for low and high WM patients along with that of controls is presented in Figure 3. Although the small number of subjects prevents performance of statistical tests, qualitative analysis of the slope suggests that high WM patients have faster RT than low WM patients but that both learning slopes are parallel and differ from that of controls.

---

Figure 3

---

In order to investigate whether the Group by Sequence interaction found within block 1 was related to differences in WM efficiency across groups, performance on Block 1 was also compared across WM subgroups. Results of high and low WM subgroups are plotted in Figure 4 along with those of controls. Although the small number of subjects prevents performance of statistical tests, the pattern of performance differed between IPD groups: high WM showed faster RTs and a steeper learning slope than patients with low WM scores. Of note is the fact that RT reduction of high WM patients parallels that obtained from the control group.

---

Figure 4

---

### Discussion

The results of the present study can be summarized as follows: First, IPD patients showed a procedural learning impairment with smaller RT reduction than controls in the non-specific learning phase (1 to 4) and a sequence learning deficit as evidenced by a reduced RT difference between block 4 to 5. Second, procedural learning impairment was already evident in the very first trials of the task. Third, IPD patients showed normal episodic memory as measured by a typical episodic memory test (Selective Reminding

Test) and by explicit knowledge of the repetitive sequence suggesting that episodic memory does not contribute to the deficit observed on procedural learning. Fourth, there was only modest evidence of a WM contribution to non specific learning though a contribution to the initial acquisition phase (within block 1) is suggested by the data comparing low to high WM patients. These results were found in a group of non-demented IPD patients and GDS score used as a covariate did not modify the results.

Our results indicate unequivocal procedural learning deficit in our group of IPD patients. The finding of an impairment in the learning slope across the blocks containing the repetitive sequence confirms findings reported previously by other researchers (Jackson et al., 1995; Westwater et al., 1998). The decreased latency of RT in blocks 1 to 4 is usually considered to reflect a general practice effect in addition to sequence learning. Our finding of a smaller cost when reverting to a pseudorandom sequence on block 5 indicates that this impairment reflects sequence learning deficit. This confirms previous findings of a sequence learning deficit in IPD patients as measured with the SRT paradigm (Ferraro et al., 1993; Jackson et al., 1995) or its verbal adaptation (Westwater et al., 1998 but see Smith et al., 2001). The present results further confirm that procedural learning of a specific visuomotor sequence is impaired in IPD and is in line with the notion that striatal area and possibly its striato-frontal pathways contribute to this aspect of procedural memory (Gomez Beldarrain et al., 1999; Knopman & Nissen, 1991; Vakil et al., 2000).

Importantly, our study supports the notion that the SRT deficit found in IPD patients is relatively genuine and not amplified by an episodic memory deficit. First, our study indicates that IPD is accompanied by relatively subtle episodic memory impairment. This confirms the results of Pillon et al. (1996) who reported that episodic memory of non-demented IPD patients was almost as efficient as that of normal controls on the Grober & Buschke task. Moreover, in spite of a sequence SRT learning impairment, normal explicit recall of the repeated sequence was found in our group of IPD patients. Pascual-Leone et al. (1993) did find global explicit recall impairment on a similar paradigm using sequences of various lengths, but inspection of their data (Exp.2)

indicates that on the 10 item sequence, which corresponds to the sequence length used in the SRT test, performance of IPD patients was comparable to that of normal control subjects. Thus, our finding of a normal explicit recall of the sequence confirms the data previously reported by Jackson and collaborators (1995) with a generation task and further supports the dissociation between procedural and episodic memory in IPD.

In contrast to episodic memory, we did find evidence of WM impairment in IPD patients, a finding that is in line with an increasing number of studies (Bublak et al., 2002, Gabrieli et al., 1996). Except for performance on Block 1, our data do not provide compelling evidence that this WM deficit contributes to the SRT impairment of IPD patients during the non-specific learning phase. Indeed, high WM and low WM patients exhibited similar learning deficits across blocks. Interestingly though, it is possible that a performance deficit on the very first trials of the task (block 1) is related to WM in IPD. The SRT learning slope of high and low WM patients differed substantially on Block 1, with the former performing at a level comparable to that of controls and this profile was only seen within block 1. WM may thus contribute to the early acquisition phase of the SRT. This would be consistent with models suggesting that WM contributes to the early phases of procedural skill acquisition (Anderson, 1983; 1992; Norman & Shallice, 1986) or that the prefrontal cortex plays an important role in SRT learning through monitoring and tracking responses (Moscovitch, Vriezen & Goshen-Gottstein, 1993). Importantly though, this contribution is present only in the initial phases and in spite of fastest RT, high WM patients level off rapidly on subsequent trials and exhibit thereafter an SRT learning deficit comparable to their low WM counterparts.

Globally, the present findings add support to the view that the striatum is implicated in visuomotor sequence learning (Doyon, Penhume, Ungerleider, 2003) independently of a potential episodic memory or WM contribution to the task. We found preliminary indications that procedural learning might be mediated by a WM impairment but only at its earliest phases. Of interest, this latter finding could shed light on results obtained in patients with Alzheimer's disease. Knopman and Nissen (1987) have reported that nearly one-fifth of patients with Alzheimer's disease were unable to

perform the task because it was too difficult. A WM deficit, which is well documented in this population could account for this failure. WM impairments have the potential to exacerbate the procedural learning deficit of IPD patients and of other WM impaired patients. Importantly though, the effect does not persist when using a reasonable number of trials or blocks. Overall our data thus support the view that SRT is a sound procedural learning task in spite of the fact that other memory capacities might contribute to its performance in theory.

## References

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (4th ed. Rev.). Washington, DC: Author.
- Anderson, J. R. (1983). Procedural Learning. In J. R. Anderson (Ed.). *The architecture of Cognition* (pp. 215-260). Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Anderson, J. R. (1992). Automaticity and the ACT\* theory. *American Journal of Psychology*, *105*, 165-180.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Caza, N. (1998). Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Memory & Cognition*, *26*(3), 572-583.
- Bourque, P., Blanchard, L., & Vézina, J. (1990). Etude psychométrique de l'Échelle de dépression gériatrique. *Canadian Journal of Aging*, *9*, 348-355.
- Bublak, P., Müller, U., Grön, G., Reuter, M., & von Cramon, D. Y. (2002). Manipulation of working memory information is impaired in Parkinson's disease and related to working memory capacity. *Neuropsychology*, *16*, 577-590.
- Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, *41*, 252-262.
- Ergis, A. M., Van der Linden, M., & Deweer, B. (1994). L'exploration de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer débutante au moyen d'une épreuve de rappel indicé. *Revue de Neuropsychologie*, *4*, 47-68.
- Faglioni, P., Saetti, M. C., & Botti, C. (2000). Verbal learning strategies in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *14*, 456-470.
- Ferraro, F. R., Balota, D. A., & Connor, L. T. (1993). Implicit memory and the formation of new associations in nondemented Parkinson's disease individuals and individuals with senile dementia of the Alzheimer type: a serial reaction time (SRT) investigation. *Brain and Cognition*, *21*, 163-180.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189-198.

- Gabrieli, J. D. E., Singh, J., Stebbins, G. T., & Goetz, C. G. (1996). Reduced working memory span in Parkinson's disease: evidence for the role of a frontostriatal system in working and strategic memory. *Neuropsychology, 10*(3), 322-332.
- Gilbert, B., Belleville, S., Bherer, L., & Chouinard, S. (in revision). A study of working memory in persons with Parkinson's disease. *Neuropsychology*.
- Gomez Beldarrain, M., Grafman, J., Pascual-Leone, A., & Garcia-Monco, J. C. (1999). Procedural learning is impaired in patients with prefrontal lesions. *Neurology, 52*, 1853-1860.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology, 3*, 13-36.
- Hoehn, M., & Yahr, M. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology, 17*, 427-442.
- Jackson, G. M., Jackson, S. R., Harrison, J., Henderson, L., & Kennard, C. (1995). Serial reaction time learning and Parkinson's disease: evidence for a procedural learning deficit. *Neuropsychologia, 33*, 577-593.
- Knopman, D., & Nissen, M. J. (1987). Implicit learning in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology, 37*, 784-788.
- Knopman, D., & Nissen, M. J. (1991). Procedural learning is impaired in Huntington's disease: evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia, 29*, 245-254.
- Moscovitch, M., Vriezen, E., & Goshen-Gottstein, Y. (1993). Implicit tests of memory in patients with focal lesions or degenerative brain disorders. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology (Vol. 8, pp. 133-173)*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In L. Bellack & T. B. Karasu (Eds.) *Geriatric psychiatry* (pp. 77-121). New York: Grune & Stratton.
- McDowall, J., Lustig, A., & Parkin, G. (1995). Indirect learning of event sequences: the effects of divided attention and stimulus continuity. *Canadian Journal of Experimental Psychology, 49*, 415-435.

- Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, 19, 1-32.
- Norman, D.A., & Shallice, T. (1986). Attention to action. In R.J. Davidson, G.E. Schwartz & D. Shapiro (Eds.), *Conscious and Self-Regulation (Vol. 4, pp. 1-18)*. New York: Plenum Press.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., Clark, K., Stewart, B. A., Massaquoi, S., Lou, J-S., & Hallett, M. (1993). Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Annals of Neurology*, 34, 594-602.
- Perruchet, P., & Amorim, M-A. (1992). Conscious knowledge and changes in performance in sequence learning: evidence against dissociation. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 785-800.
- Perruchet, P., & Gallego, J. (1993). Association between conscious knowledge and performance in normal subjects: Reply to Cohen and Curran (1993) and Willingham, Greely, and Bardone (1993). *Journal of experimental Psychology: Learning, memory, and Cognition*, 19, 1438-1444.
- Pillon, B., Ertle, S., Deweer, B., Sarazin, M. Agid, Y., & Dubois, B. (1996). Memory for spatial location is affected in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 34, 77-85.
- Schacter, D. L., & Tulving, E. (1994). What are the memory systems of 1994? In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Memory Systems 1994 (pp 1-38)*. Cambridge: The MIT Press.
- Smith, J., Siegert, R.J., & McDowall, J. (2001). Preserved implicit learning on both the serial reaction time task and artificial grammar in patients with Parkinson's disease. *Brain & Cognition*, 45, 378-391.
- Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory : multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive neuroscience*, 4 (3), 232-243.
- Taylor, A., Saint-Cyr, J. A., & Lang, A. E. (1990). Memory and learning in early Parkinson's disease: Evidence for a "frontal lobe syndrome". *Brain and Cognition*, 13, 211-232.

- Vakil, E., Kahan, S., Huberman, M., & Osimani, A. (2000). Motor and non-motor sequence learning in patients with basal ganglia lesions: the case of serial reaction time (SRT). *Neuropsychologia*, *38*, 1-10.
- Westwater, H., McDowall, J., Siegert, R., Mossman, S., & Abernethy, D. (1998). Implicit learning in Parkinson's disease: evidence from a verbal version of the serial reaction time task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *20*, 413-418.
- Willingham, D. B., Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1989). On the development of procedural knowledge. *Journal of experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *15*, 1047-1060.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and evaluation of geriatric depression screening scale. *Journal of Psychiatric Research*, *17*, 37-49.

### Acknowledgements

This research was supported by a student fellowship from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec to Brigitte Gilbert and grants from the IRSC and FRSQ to Sylvie Belleville. We are extremely grateful to the participants for their time, to Laure McCormick, Florence Marcil-Denault and Marc Gauthier for assistance and to the staff of the Clinique Parkinson et troubles du mouvement of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal for their help and support. We thank Dr. Sylvain Chouinard and Dr. Hélène Masson for providing access to the patients who participated in the present study. We also thank Louis Bherer for his comments on an earlier version of this text and Janet Boseovski for editing the text.

Table 1

*Means, Standard Deviations and Range of Demographic and Clinical Characteristics in Patients with Parkinson's Disease (IPD) and Control Subjects*

Group	Age (years)	Education (years)	MMSE	MDRS	GDS
IPD	65.20 (11.76)	11.70 (4.47)	28.80 (1.40)	137.90 (3.84)	8.90* (5.17)
	47-84	5-19	27-30	132-144	2-17
Control	64.50 (11.51)	12.50 (2.64)	28.80 (1.03)	139.80 (3.68)	4.20 (3.39)
	46-82	9-16	27-30	134-144	0-11

*Note.* MMSE = Mini-Mental State Exam (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975); MDRS = Mattis Dementia Rating Scale (Mattis, 1976); GDS = Geriatric Depression Scale (Yesavage et al., 1982). The asterisk indicates presence of a significant Group difference ( $p < .05$ ).

Table 2

*Mean percentage of correct response as a function of Group and Block*

Group	Block				
	1	2	3	4	5
IPD	86.9 (8.43)	92.1 (6.05)	87.9 (11.13)	92.4 (9.28)	89.1 (9.13)
Control	94 (2.75)	95.7 (4.99)	94.8 (8.93)	96.6 (5.15)	95.1 (4.41)

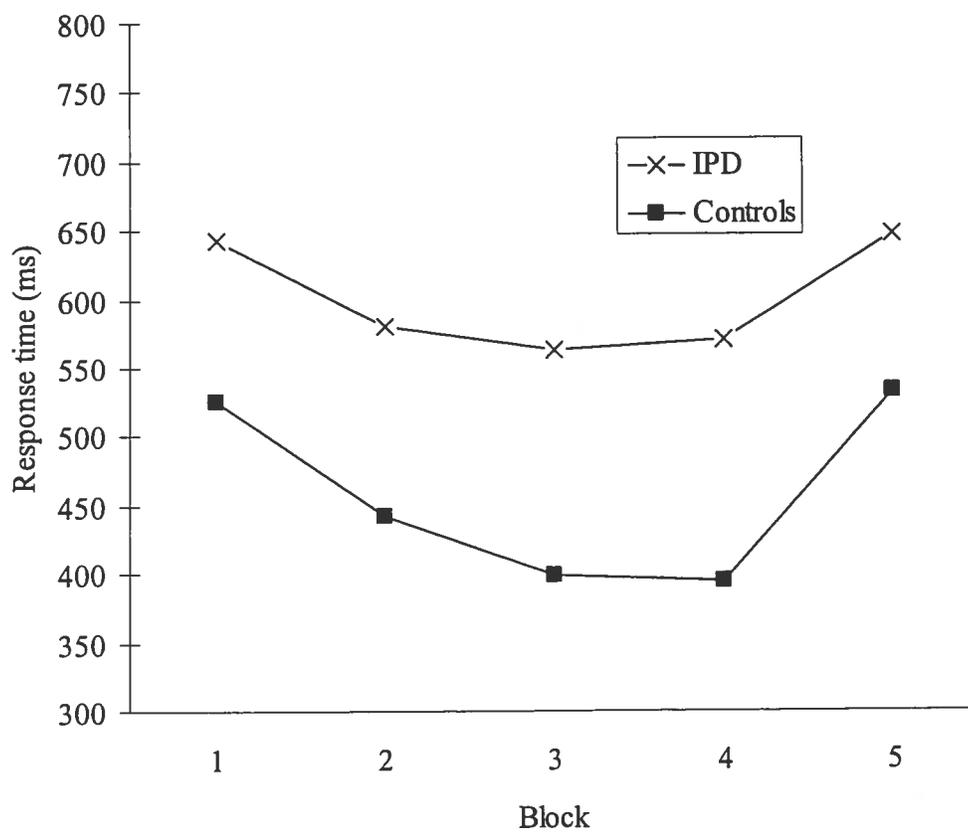
### Figure Caption

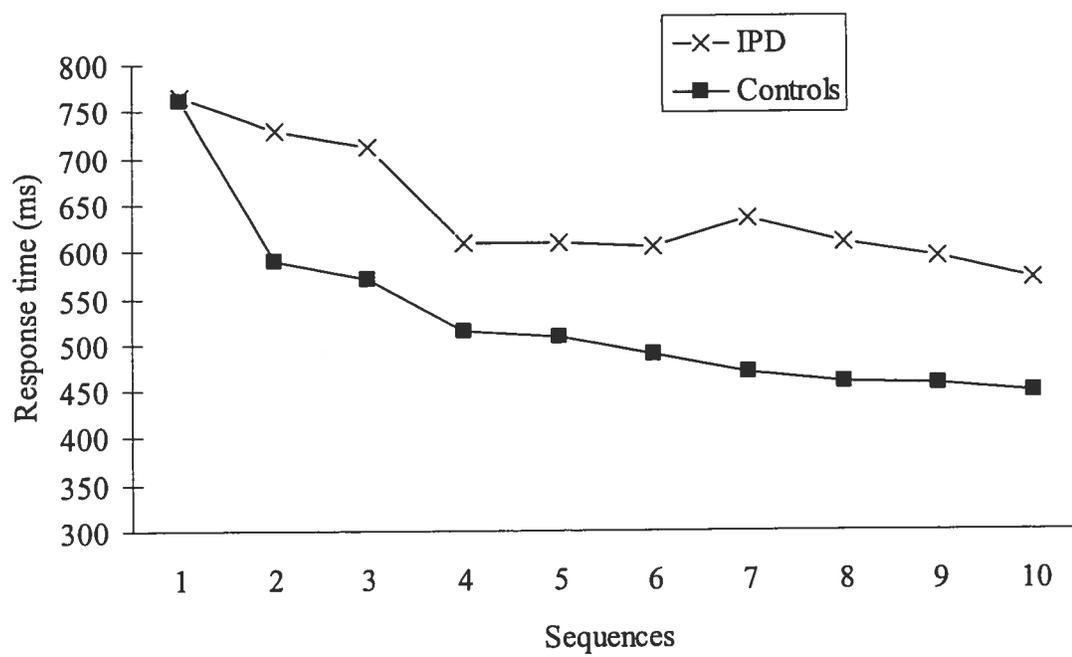
*Figure 1.* Mean of median response time (in ms) for IPD and Control groups as a function of blocks.

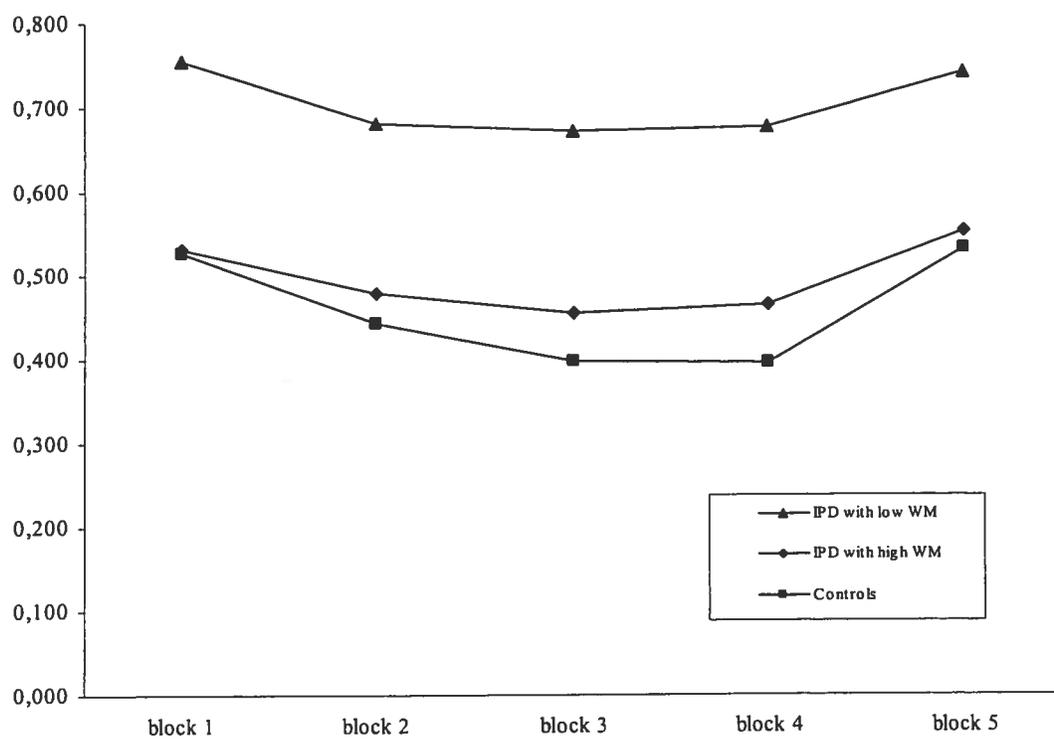
*Figure 2.* Mean of median response time (in ms) for IPD and Control groups as a function of sequence in block 1.

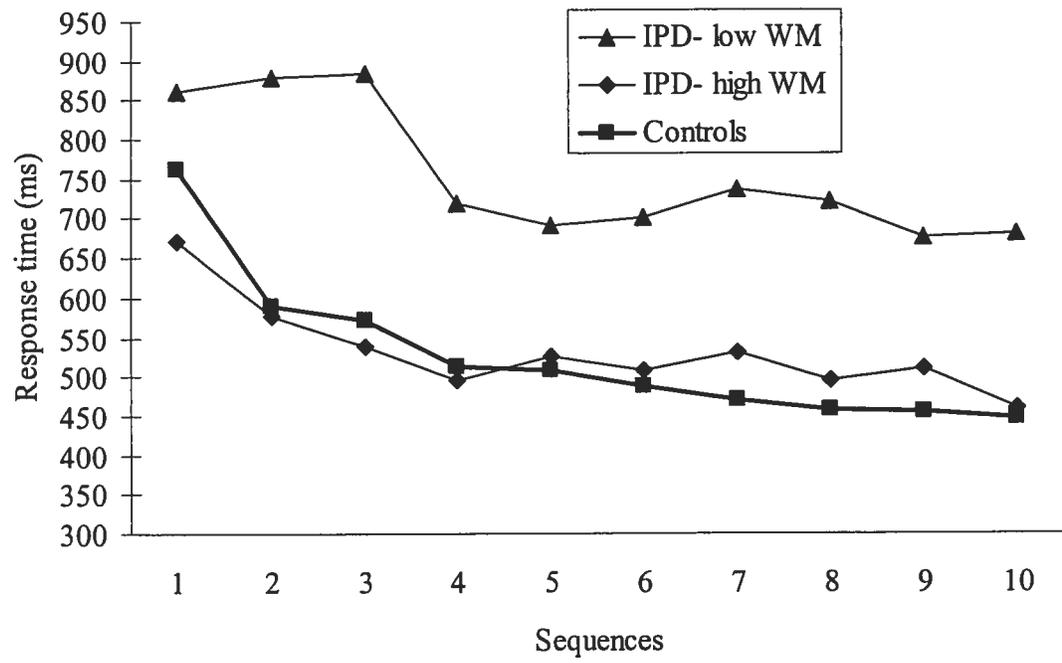
*Figure 3.* Mean of median response time (in ms) for IPD subgroups (low and high WM) and Control groups as a function of blocks.

*Figure 4.* Mean of median response time (in ms) for IPD subgroups (WM low and high WM) and Control groups as a function of sequences in block 1.









## **CHAPITRE 4**

### Article 3

#### **Speed and Working Memory Training in Persons with Idiopathic Parkinson's Disease: A Pilot Study**

Brigitte Gilbert, Sylvie Belleville, Valérie Bergua & Louis Bherer

(en préparation)

### Abstract

The goal of this study was to assess the feasibility of a training program aimed at improving speed and working memory capacity in patients with Parkinson's disease. Eight patients participated in the study. The training program included divided attention training, which manipulated attentional emphasis. In addition, speed training with response time contingencies was conducted. Participants were compliant and completed the training program. Performance on the working memory tasks was not improved by the intervention. Average performance on the speed tasks improved at post test however, this did not reach significance. Examination of the performance of individual patients indicated that a substantial proportion of them performed better at post-intervention than at pre-intervention on the majority of speed tasks.

There has been a recent interest in cognitive intervention for persons suffering from age-related neurodegenerative disorders. For a long time, rehabilitation efforts were restricted to populations with acute disorders. It was felt that the pervasive and/or evolving nature of the cognitive impairments in neurodegenerative diseases prevented them from being appropriate candidates for cognitive intervention. However, within the last two decades, the effect of cognitive interventions in persons with neurodegenerative disorders has been the topic of an increasing number of studies. This was motivated primarily by the finding of residual capacities in neurodegenerative diseases in their early stages. For instance, researchers have been examining ways to facilitate episodic memory acquisition and retention in patients suffering from dementia of the Alzheimer type (for a review see De Vreese, Neri, Fioravanti, Belloi & Zanetti, 2001; Van der Linden, Belleville & Juillerat, 2000). Memory strategies aimed at improving encoding and retrieval of information have been used with some success in these patients (Bird & Luszcz, 1991; Camp et al., 1993; Clare, Wilson, Breen & Hodges, 1999; Karlsson, Backman, Herlitz, Nilsson, Winblad & Osterlind, 1989; Lipinska, Backman, Mantyla & Viitanen, 1994). For example, the space retrieval and vanishing-cue strategies have been used in Alzheimer's disease patients to help them learn new face-name associations (Camp et al., 1993; Clare, Wilson, Breen & Hodges, 1999). Positive results were obtained as well as long term retention of the associations learned. Mnemonic strategies based on visual imagery have also been taught to persons suffering from mild cognitive impairment who are at risk of developing Alzheimer's disease (Belleville et al., personal communication). Positive effects have been generally obtained on memory performance and this led to a beneficial impact on patients' self-esteem and caregivers' burden (Quayhagen & Quayhagen, 1989).

Until now, there has been little interest in cognitive intervention in patients with idiopathic Parkinson's disease (IPD). Idiopathic Parkinson disease (IPD) is a neurodegenerative disorder characterized by motor symptoms which include resting tremors, rigidity and/or bradykinesia. In addition to motor deficits, neuropsychological studies have revealed that these patients suffer from a number of cognitive impairments, in particular psychomotor slowing, working memory deficit and/or executive

dysfunction (Gabrieli, Singh, Stebbins, Goetz, 1996; Gilbert, Belleville, Bherer & Chouinard, accepted). These impairments are found in the early stage of the disease and in many cases, are sufficient to interfere with cognitive activities such as comprehension (Grossman, Carvell, Stern, Gollomp & Hurtig, 1992) and memory retrieval (Taylor, Saint-Cyr & Lang, 1986) and with non-cognitive activities such as walking (Morris, Iansek, Matyas & Summers, 1996). Unfortunately, these cognitive impairments have been found in both unmedicated and medicated patients. Thus, while pharmacological treatment improves motor symptoms, cognitive deficits still remain. In this context, the finding of a beneficial effect of cognitive intervention in Parkinson's disease has important clinical implications for this population.

The paucity of studies addressing the efficacy of cognitive intervention in patients with IPD is surprising, considering the presence of relatively severe cognitive deficits, their impediment on patients' abilities to manage activities of daily living and the fact that these deficits remain despite the use of medication. Given the handicap that cognitive slowing and working memory impairments are likely to yield in IPD, these domains represent good areas for intervention. To our knowledge, no studies have assessed the potential benefit of working memory and speed training in patients with neurodegenerative disease or IPD.

Yet, the efficacy of psychomotor slowing and working memory training has been demonstrated in normal aging population. Baron and Mattila (1989) have shown that extensive practice on a memory scanning task in a time constraint paradigm had a beneficial effect on the response time performance of older persons. In this study, subjects were presented with lists of stimuli to memorize. After presentation, they were asked whether a given item was part of the list. In one condition, the amount of time provided to answer was gradually shortened across blocks of trials and this was repeated across sessions. Participants in this group improved their performance significantly (i.e., responded more rapidly) in comparison to performance in a condition with no time constraints. Importantly, the positive effect of the intervention remained present even after removal of the contingencies, that is, when no time limit was further imposed on

task completion. Kramer, Larish and Strayer (1995) also found that the performance of older persons improved substantially in a divided attention paradigm. In this study, subjects were required to perform two tasks concurrently. In one group, the instructions emphasized the importance of maintaining the same level of attention to both tasks. In another group, the attention allocated to each task was varied across block of trials. Attention allocation was manipulated by asking subjects to emphasize one or the other task alternatively. Divided attention improvement was obtained across repeated sessions in this condition and the improvement was superior to that obtained in a fixed priority condition.

Thus, there is evidence that both speed and working memory can be improved under an appropriate training regimen. Considering the working memory and speed deficits reported in IPD, these interventions could be applied successfully to this population. Furthermore, there are at least some indications that IPD patients can improve their response time with repeated practice. For example, Doyon et al. (1997) reported improvements in response time across sessions with the serial reaction time task in patients with mild IPD. Thus, the type of speed and working memory training used in normal aged persons may be relevant to IPD patients. However, the speed and working memory training described above implicated a large number of trials and sessions. Considering that these patients are subject to fatigue and may suffer from IPD related physical problems (e.g., pain, dyskinesia) it is important to first assess how feasible these forms of highly demanding intervention can be applied to this population.

The goal of the present study was to assess the potential and feasibility of a cognitive intervention that targeted working memory and psychomotor speed, two components that are severely impaired in IPD patients. Speed training was conducted using a procedure similar to that developed by Baron and Mattila (1989), whereas working memory was trained with the procedure published by Kramer and collaborators (1995). Pre to post-training comparisons on speed and working memory measures, as well as on a control measure, which consisted of recalling sequences of words in the

same order in which they were presented, allowed us to assess the impact of the intervention.

## METHOD

### Participants

Eight French-speaking patients (4 women) with idiopathic IPD participated in this study. The mean age of the participants was 62.38 years ( $SD = 8.07$ ) and their mean educational level was 13.25 years ( $SD = 3.85$ ). The mean duration of their disease was 6.63 years ( $SD = 5.60$ , range 2-19). The severity of their illness was rated with the Hoehn and Yahr scale (1967). One patient was classified at stage I, 4 at stage II and 3 at stage III. All IPD patients were on stable medication. Patients did not have dementia, as shown by their mean score on the Mattis Dementia Rating Scale (Mattis, 1976) ( $M = 138.75$ ,  $SD = 3.96$ ). With the exception of one individual, all patients scored below the cut-off score for depression (10) on the Geriatric Depression Scale (Yesavage et al., 1982, French adaptation: Bourque, Blanchard & Vézina, 1990) ( $M = 6.13$ ,  $SD = 3.98$ ).

### Materials and Procedure

#### *Pre and Post Training Measures*

The effect of the intervention was assessed by using three working memory tasks and three speed tasks. Furthermore, a control task which was not targeted by the intervention was used to evaluate whether the impact of the intervention was specific.

#### *Working Memory Tasks*

*Dual task.* This test was taken from Belleville et al. (2002) and was a simplified adaptation of the task developed by Kramer et al. (1995). It combined a visual detection task and an arithmetic task. Participants were seated in front of a computer screen, with both index fingers positioned on two keys that corresponded to 'yes' or 'no'. Additionally, the thumbs of both hands rested on the space bar. A trial consisted of the visual presentation of an alphanumeric equation (ex:  $B+2 = D$ ), under which there was a black rectangle. The color of the rectangle changed to red at random intervals (after the beginning of the trial). Patients were instructed to indicate

whether the equation was correct by pressing the appropriate key. Concurrently, they were asked to press the space bar when the colour of the rectangle changed to red. Two consecutive blocks of 20 trials were administered. The dependent measures were the median response time on each task. Moreover, to control for a possible trade-off effect on the dual task, we calculated the average proportion of performance decrement from the single task to the dual task using the equation below (Baddeley, Della Sala, Gray, Papagno & Spinnler, 1997):

$$= [ (vd_{\text{single}} - vd_{\text{dual}}) / vd_{\text{single}} ] + [ (ae_{\text{single}} - ae_{\text{dual}}) / ae_{\text{single}} ] / 2$$

where  $vd$  corresponds to the visual detection median response time and  $ae$  is the median response time of arithmetic equation.

*Letter-Number Sequencing (WAIS-III, 1997).* Strings of items composed of alternating letters and numbers were read to subjects. The task consisted of recalling the items by first providing the numbers in an ascending order and then the letters in alphabetical order. Series of increasing length were presented starting with two item series. Three trials per length were administered. Testing ended after failure on all three trials. The score corresponded to the total number of sequences recalled correctly.

*Alphabetical Recall Test (Belleville, Rouleau & Caza, 1998).* This task involves the presentation of word series that must be reported in the order of presentation (direct recall) or in alphabetical order. For example, in the latter condition, the sequence “route, nappe, poivre” should be recalled “nappe, poivre, route” Ten sequences were administered for each condition. The number of words to be recalled corresponded to each subject’s word span. Items were read at the rate of one per second and participants were asked to report the words orally. The proportion of correct items recalled in the direct and alphabetical conditions was used as the dependent variable. Then, a manipulation cost score was derived for the alphabetical recall task with the following formula: (direct recall - alphabetical recall) / direct recall.

### *Psychomotor Tasks*

*Memory Scanning Task.* This test was taken from Belleville et al. (2002) and is a modification of the memory scanning task elaborated by Baron & Mattila (1989).

Participants were seated in front of a computer screen with the index fingers of both of their hands resting on two different keys corresponding 'yes' or 'no'. The task began with the sequential presentation of two target letters, followed by an asterisk and by a third letter. Subjects were instructed to determine as quickly as possible whether the third letter was one of the two previously presented items. Visual feedback was provided (right, wrong or faster!). One block of 20 trials was administered and the median response time was calculated.

*Reaction time tasks* (Bherer, Belleville & Gilbert, 2003). Participants responded on a three-button response box (Psyscope Button Box). The task started with the letters "O.K." appearing in the center of the computer screen. This indicated to participants that they could start the trial by pressing the central button of the response box. An auditory warning signal occurred after initiating the trial. Participants were required to press the central button until the occurrence of the imperative signal (a black circle). Participants reacted by quitting the home key and pressing the response button. In the simple reaction time (RT) condition, the black circle appeared in the center of the screen. Patients were instructed to press the right response key as quickly as possible. Halfway through the block, they had to respond to the left button. In the choice RT condition, the target occurred to the right or left of the center of the screen and the participants reacted by quitting the home key and pushing down the corresponding response key to the right or left of the home key. Patients were told to complete the task as rapidly as possible. Two blocks of 60 trials were administered. The dependent variable was the median initiation time. This measure corresponded to the time that elapsed from the occurrence of the imperative signal to the moment when participants removed their finger from the home key. As the measure does not include movement time, it provides a fair control of the contribution of eventual motor slowing on task performance.

*Digit Symbol-Coding (WAIS-III, 1997).* Participants were presented with a printed key consisting of numbers ranging from 1 to 9, with each digit matched to a different geometrical symbol. Above the key, there were strings of numbers with the corresponding symbol missing. The task consisted of drawing, as quickly as possible, the appropriate symbol under each number. The key was always in view of the participant. The score consisted of the total number of targets completed correctly within a 120 s period.

#### *Control Task*

*Serial recall of words.* The control measure was the direct condition of the alphabetical recall task as described above. The proportion of correct items was used as the dependent variable.

#### *Intervention*

Participants were trained in 8 weekly sessions, each of which was 90 minutes in length. Training took place in small groups of 4 participants. Each training session was started by a short relaxation period followed by the speed and WM training and ended with a period where information about cognition in IPD was provided and discussed. Subjects were asked to complete homework. These were simple paper and pencil exercises (for example, hidden words) which subjects were asked to complete both quickly and accurately. Patients were judged as compliant if they attended at least 7 out of 8 sessions and if they completed at least 65% of the homework on average.

Working memory was trained using the dual task described above (see the *Pre and Post Training* measures section) except that subjects were asked to vary the priority placed on each task in the dual task condition. In one condition they had to emphasize the visual task while in another condition, the arithmetic task was the focus. Finally, in a third condition, participants were instructed to pay equal attention to both tasks. Three blocks of 10 trials with variable attentional priorities (50-50, 20-80, 80-20) were administered.

Psychomotor speed was trained with the choice RT and memory scanning tasks, described above with the following modifications. In the choice RT task, participants' index finger of the preferred hand was relaxed on the keyboard space bar and no auditory signal occurred after initiating a trial. When the target appeared, participants were asked to press the corresponding response key. Two blocks of 30 trials were completed. In the memory scanning task, participants were asked to perform the exercise with time constraints. The time limit corresponded to the 75th percentile of the answer speed of the previous session. Participants were informed to complete the task as quickly as possible. Two blocks of 16 trials were administered.

## RESULTS

None of the participants dropped out of the study: all patients completed the training program and 7 were compliant in completing their home exercises. The results for the WM, speed and control tasks are presented in Table 1. The average group performance on the working memory tasks did not improve in the post-training session (See Table 1). None of the effects were significant. Furthermore, examination of individual performance indicated that few patients improved at post-test. The results from Table 1 indicate that the average group performance on speed tasks generally improved at post-test. However, none of these differences was statistically significant, although the reduction in choice RT and memory scanning approached significance (respectively,  $p = .059$  and  $p = .085$ ). Notably, examination of the performance of individual patients indicated that a substantial proportion performed better at post-intervention compared to pre-intervention on all speed tasks with the exception of Digit Symbol. Finally, the average group performance on serial recall, the control task, did not improve following the intervention and this was also found at the individual level.

## DISCUSSION

This is a preliminary study which assessed the feasibility and potential of a cognitive training program conducted with IPD patients. The patients in the present study acknowledged cognitive difficulties and were motivated to learn whether they could benefit from such an intervention. The memory scanning task had good face

validity and the majority of the patients believed that their performance improved on this task. The patients also appreciated the content and length of the sessions. In spite of the fact that the program lasted 8 weeks, none of the patients dropped out of the study and all showed good compliance throughout training.

When examining the efficacy of the program on performance level, the group data indicated an absence of improvement on the working memory tasks and a modest but non-significant impact on psychomotor tasks. The fact that the observed differences failed to reach significance difference may be related to the small number of patients in the study or to their relative heterogeneity in terms of severity level. Moreover, additional training sessions may have been necessary to yield efficacy of the intervention.

Despite the lack of statistical significance, our study provides some encouraging findings. First, examination of individual performance indicates that a significant proportion of patients obtained better speed performance at post-intervention. Thus, in the majority of patients, imposing a time constraint at training resulted in speed improvement on an experimental task that had no time limit. Finally, the finding that our control measure was not improved by intervention suggests that the beneficial impact of the training was specific.

The speed training part of this intervention appears to have the most potential for aiding IPD patients. Psychomotor speed is an important parameter of motor activities and slowing is a common feature in IPD. Thus, it seems pertinent to assess whether time constraints, which can be integrated into educational programs designed to help patients to better manage their daily tasks, could enhance performance. This could be assessed by imposing a progressive time limit to the patients when performing the different activities prescribed by therapists (e.g., physiotherapists, occupational therapists) within typical rehabilitation programs.

Positive effects are generally reported with regard to motor and speech training in patients with IPD (see Gayraud, 2000, for a review). Two of the present speed measures relied on initiation time, a measure that relates more to cognitive than motor speed. Although preliminary, our results suggest that cognitive gains can also be obtained with an intervention that focuses on psychomotor speed. One major drawback in the present study is that our small sample size decreased statistical power. Thus, further research needs to be conducted with larger groups of patients. It is also important to test the impact of similar treatment plans outside the laboratory, on daily activities.

## References

- Baddeley, A., Della Sala, Gray, C., Papagno, C., & Spinnler, H. (1997). Testing central executive functioning with a pencil-and-paper test. In P. Rabbit (Ed.), *Methodology of frontal and executive function* (pp. 61-80). Hove, UK: Psychology Press.
- Baron, A., & Mattila, W. R. (1989). Response slowing of older adults: Effects of time-limit contingencies on single- and dual-task performances. *Psychology and Aging, 4*, 66-72.
- Belleville, S., Gilbert, B., Gagnon, L., Fontaine, F., Ménard, É., & Gauthier, S. (2002, april). *Multifactorial cognitive training in patients with mild cognitive impairment*. Paper presented at The Ninth Cognitive Aging Conference, Atlanta, GA.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Caza, N. (1998). Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Memory & Cognition, 26*(3), 572-583.
- Bherer, L., Belleville, S. & Gilbert, B. (2003). Temporal preparation strategy may inflate RT deficit in Parkinson's disease patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 25*(8), 1079-1089.
- Bird, M. & Luszcz, M. (1991). Encoding specificity, depth of processing, and cued recall in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 13*, 508-520.
- Bourque, P., Blanchard, L., & Vézina, J. (1990). Etude psychométrique de l'Échelle de dépression gériatrique. *Canadian Journal of Aging, 9*, 348-355.
- Camp, C.J., Foss, J.W., Stevens, A.B., Reichard, C.C., McKittrick, L.A., & O'Hanlon, A. (1993). Memory training in normal and demented populations: The E-I-E-I-O model. *Experimental Aging Research, 19*, 277-290.
- Clare, L., Wilson, B. A., Breen, K., & Hodges, J. R. (1999). Errorless learning of face-name associations in early Alzheimer's disease. *Neurocase, 5*, 37-46.
- De Vreese, L. P., Neri, M., Fioravanti, M., Belloi, L., & Zanetti, O. (2001). Memory rehabilitation in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 16*, 794-809. 8, 111-126.

- Doyon, J., Gaudreau, D., Laforce, R., Castonguay, M., Bédard, P. J., Bédard, F., & Bouchard, J-P. (1997). Role of the striatum, cerebellum and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain and Cognition*, 34(2), 218-245.
- Gabrieli, J. D. E., Singh, J., Stebbins, G. T., & Goetz, C. G. (1996). Reduced working memory span in Parkinson's disease: Evidence for the role of a frontostriatal system in working and strategic memory. *Neuropsychology*, 10(3), 322-332.
- Gayraud, D. (2000). Rééducation et maladie de Parkinson. *Revue neurologique*, 156 (2), s175-s189.
- Gilbert, B., Belleville, S., Bherer, L., & Chouinard, S. (accepted). A study of working memory in persons with Parkinson's disease. *Neuropsychology*.
- Grossman, M., Carvell, S., Stern, M. B., Gollomp, S., Hurtig, H. I. (1992). Sentence comprehension in Parkinson's disease: the role of attention and memory. *Brain and Language*. 42, 347-384.
- Hoehn, M., & Yahr, M. (1967). Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427-442.
- Karlsson, T., Backman, L., Herlitz, A., Nilsson, L-G., Winblad, B. & Osterlind, P-O. (1989). Memory improvement at different stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 27, 737-742.
- Kramer, A. F., Larish, J. F., & Strayer, D. L. (1995). Training for attentional control in dual task settings: A comparison of young and old adults. *Journal of Experimental Psychology: Applied*, 1(1), 50-76.
- Lipinska, B., Backman, L., Mantyla, T. & Viitanen, M. (1994). Effectiveness of self-generated cues in early Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 809-819.
- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In L. Bellack & T. B. Karasu (Eds.), *Geriatric psychiatry* (pp. 77-121). New York: Grune & Stratton.
- Morris, M. E., Iansek, R., Matyas, T. A., & Summers, J. J. (1996). Stride length regulation in Parkinson's disease. *Brain*, 119, 551-568.
- Taylor, A. E., Saint-Cyr, J. A., & Lang, A. E. (1986). Frontal lobe dysfunction in parkinson's disease. *Brain*, 109, 845-883.

Van der Linden, M., Belleville, S., & Juillerat, A. C. (2000). L'optimisation du fonctionnement cognitif dans le vieillissement normal et dans la maladie d'Alzheimer. In J. Vézina, P. Cappeliez, & P. Landreville (Eds.), *Psychologie clinique de la personne âgée* (pp. 99-126). Paris : Masson.

WAIS-III (1997). *Technical manual*. New York: The Psychological Corporation.

Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and evaluation of geriatric depression screening scale. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 37-49.

Table 1

*Mean, Standard Deviation, t Value and Gain for Working Memory Tasks, Psychomotor Tasks and Control Task*

Task	Testing session				<i>t</i>	Gain
	Pre		Post			
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
<b>Working memory</b>						
Dual task	-0.07	0.16	-0.20	0.13	-1.61	3/8
Letter-number sequencing	11.75	2.76	10.88	1.55	0.94	3/8
Alphabetical recall (D-A/D)	0.19	0.16	0.26	0.19	-1.41	2/8
<b>Psychomotor</b>						
Memory scanning	749.06	165.55	660.19	151.77	2.01	7/8
Simple reaction time	378.88	71.13	344.38	29.49	1.52	6/8
Choice reaction time	422.88	57.61	390.25	34.62	2.25	7/8
Digit Symbol-Coding	59.5	15.8	61.63	12.6	-0.51	3/8
<b>Control</b>						
Serial recall	82.88	8.17	79.01	8.22	1.16	3/8

*Note.* Gain = number of subjects presenting a gain at post-training; D-A/D = manipulation cost score.

## **CHAPITRE 5**

Conclusion générale

Les études constituant la présente thèse ont pour point de départ un intérêt de recherche clinique. Initialement, l'objectif général était centré sur l'intervention cognitive auprès de personnes atteintes de la maladie de Parkinson idiopatique (MPI). En effet, il n'existait et n'existe toujours pas d'études dédiées à cet aspect et ce, malgré la littérature assez abondante démontrant que ceux-ci présentent des troubles cognitifs. Cet intérêt sera finalement abordé dans la dernière section de la thèse.

Le chemin parcouru mérite quelques explications. Au nombre des difficultés pouvant être associées à la MPI, les troubles de mémoire procédurale impliquant l'apprentissage d'une séquence visuomotrice apparaissaient comme ceux méritant d'être prioritairement ciblés par une rééducation. En effet, l'acquisition de telles procédures est au cœur de plusieurs de nos activités quotidiennes et ce, d'autant plus que les nouvelles technologies prennent un essor considérable (ex : celles reliées à l'utilisation de l'ordinateur, du guichet automatique). Toutefois, en prenant connaissance des modèles théoriques impliquant l'apprentissage de séquences d'action (Anderson, 1983; 1992; Norman & Shallice, 1986) il nous est apparu essentiel de dévier de la problématique initiale et ce, pour deux principales raisons. La première est liée au fait que la mémoire explicite (plus particulièrement la MdeT) s'avère importante dans les premières phases de l'acquisition de procédures et la seconde réfère au fait qu'une diminution de la MdeT est très souvent rapportée chez les personnes atteintes de la MPI. Cette baisse de la MdeT allait également susciter un questionnement quant à la nature du déficit sous-jacent. Toute prise en charge cognitive doit d'abord reposer sur une meilleure compréhension de la problématique ciblée. Cet objectif allait orienter les recherches menées et sous tendre les trois études de cette thèse.

Dans les prochaines sections, les résultats des études constituant le corps de la thèse seront successivement discutés. Auparavant, il importe de rappeler que les sujets ayant participé aux études ont été sélectionnés avec soins. Tous présentaient une MPI confirmée par un neurologue mais surtout, aucun ne présentait de signes cliniques de démence ou de dépression.

### 5.1 Nature du déficit de la mémoire de travail dans la maladie de Parkinson idiopathique

La première étude (chapitre 2) poursuivait deux objectifs généraux. Le premier visait à préciser la nature du déficit en MdeT verbale de personnes atteintes de la MPI. Deux hypothèses reliées aux composantes inhérentes de la MdeT ont été considérées : une limitation des capacités de stockage et une dysfonction de l'EC. De plus, l'hypothèse d'un facteur explicatif d'ordre général, soit le ralentissement psychomoteur, a également été investiguée. Le second objectif était de vérifier si différents processus de l'EC (inhibition et mise à jour) pouvaient être sélectivement atteints.

Les principaux résultats peuvent être résumés ainsi. D'une part, le déficit de la MdeT verbale des parkinsoniens implique une atteinte de l'EC alors que les capacités de stockage demeurent adéquates. D'autre part, le ralentissement psychomoteur n'apparaît pas être un facteur déterminant dans l'émergence d'un tel déficit. Enfin, une atteinte sélective des processus de l'EC est rapportée puisque la manipulation mentale de l'information en mémoire est touchée, alors que les capacités de mise à jour sont intactes.

Ces résultats sont intéressants à plusieurs égards et contribuent à élargir le champ de nos connaissances dans ce domaine. En premier lieu, cette étude confirme les résultats des travaux montrant que la MdeT verbale est atteinte chez les parkinsoniens (Bublak et al., 2002; Cooper et al., 1991; Dalrymple-Alford et al., 1994; Gabrieli et al., 1996). Jusqu'à récemment, ce volet avait été peu exploré, comparativement à l'intérêt voué à la MdeT visuo-spatiale (Owen et al., 1993; Owen et al., 1997). En second lieu, nos travaux permettent de mieux préciser la nature du déficit de la MdeT.

La présente étude permet d'éliminer la contribution des capacités de stockage dans l'apparition des troubles en MdeT verbale. En effet, les groupes sont comparables sur les épreuves d'empans de chiffres, de lettres et de mots. L'absence de différence significative corrobore la plupart des études portant sur le sujet (Bradley et al., 1989; Cooper et al., 1991; Dalrymple-Alford et al., 1994). L'une des rares études faisant état d'une diminution des capacités de stockage (Fournet et al., 1996) impliquait de rappeler

les items après un délai de 4 sec. Certains auteurs ont évoqué la possibilité que l'EC soit directement impliqué lorsque les capacités de stockage ne répondent plus à la demande (Belleville et al., 1998; Rypma, Prabhakaran, Desmond, Glover & Gabrieli, 1999). Il se pourrait ainsi que la durée du délai fasse intervenir l'EC. La différence rapportée par Fournet et collaborateurs s'expliquerait ainsi par une dysfonction de l'EC.

Les résultats apportent un éclairage différent et nuancent la conception généralement admise que la MdeT est globalement atteinte dans la MPI. Seuls quelques travaux avaient suggéré une telle possibilité (Channon, 1997; Fournet et al., 1996). L'étude conforte la notion que certains processus de l'EC demeurent fonctionnels chez les personnes atteintes de la MPI. Nos travaux corroborent également les études montrant que la manipulation de l'information est atteinte chez cette population (Bublak et al., 2002; Cooper et al., 1991) et fait important, même si l'étude a été réalisée en tenant compte des capacités individuelles de stockage. À cet égard, l'étude de Belleville et al. (1998) nous incitait à la prudence et ce, même si globalement les capacités de stockage des personnes atteintes de la MPI étaient comparables à celles des sujets contrôles. En effet, ces auteurs rapportent qu'une différence, même minime entre les groupes sur cette mesure, peut modifier substantiellement les résultats aux épreuves de MdeT. Ce constat est d'autant important que les études en pathologie sont généralement réalisées avec un échantillon restreint de sujets. La distribution des capacités de stockage de cet échantillon peut, en théorie, ne pas sous-tendre une courbe normale. Par exemple, si la plupart des sujets ont un empan de 5 et que la tâche de MdeT est administrée avec des listes de 6 items pour tous les sujets, un déficit pourrait être obtenu non pas en raison d'une atteinte de l'EC mais parce que la tâche dépassait les capacités de stockage de la majorité des sujets. L'administration de l'épreuve de MdeT à l'empan de chacun des sujets permet de contourner ce problème méthodologique. Aucune étude, à notre connaissance, n'avait contrôlé cette variable potentiellement confondante.

Nos travaux tendent à infirmer l'idée selon laquelle les difficultés de la MdeT résultent de l'atteinte d'un facteur général à savoir, le ralentissement psychomoteur (Gabrieli et al., 1996). Cette conception tire son origine des travaux portant sur les effets

du vieillissement normal sur le fonctionnement cognitif. Pour certains auteurs (Salthouse, 1996), la vitesse constitue le principal médiateur expliquant les différences entre jeunes et âgés sur diverses tâches cognitives. Nos résultats suggèrent que le ralentissement psychomoteur ne constitue pas l'unique facteur sous-tendant les troubles de la MdeT des personnes atteintes de la MPI. Par ailleurs, il n'est pas impossible que ce dernier y contribue malgré tout, les corrélations entre le score de manipulation et les mesures de vitesse étant relativement élevées bien que non significatives. Le fait d'avoir administré les épreuves de MdeT à l'empan de chacun des sujets a peut-être contribué à diminuer l'importance du facteur vitesse dans la mesure où ce processus de bas niveau peut être impliqué dans les opérations de stockage. D'ailleurs, et comme le suggèrent Salthouse (1996) et Keys & White (2000) un facteur général et un facteur spécifique peuvent mutuellement contribuer à la présence d'un déficit cognitif. Néanmoins, nos résultats suggèrent que s'il y a effectivement contribution d'un facteur vitesse au déficit de la MdeT, elle est probablement relativement négligeable.

Enfin, cette étude est la première à faire état d'une dissociation entre des processus de l'EC auprès d'un même groupe de personnes atteintes de la MPI. Ce dernier point milite en faveur de l'hypothèse du fractionnement de l'EC (Baddeley, 1996; Belleville et al., 2003 ; Miyake et al., 2000; Burgess & Shallice, 1996; Petrides, 1995 ; Stuss, Shallice, Alexander & Picton, 1995). La dissociation apparaît cohérente avec les données issues de la neuroimagerie cérébrale. En effet, cinq circuits distincts relient les lobes frontaux et le striatum, région touchée par une diminution de dopamine (Alexander et al., 1986). Parmi celles-ci, la boucle dorsolatérale préfrontale serait touchée très tôt au cours de la MPI (Gabrieli et al., 1996; Owen et al., 1997). Or, les données en neuroimagerie cérébrale chez le sujet normal indiquent que la manipulation de l'information, touchée dans la MPI, solliciterait davantage la région dorsolatérale alors que la mise à jour, préservée chez les personnes atteintes de la MPI, impliquerait prioritairement l'aire orbitofrontale (Collette et al., 1999; Van der Linden et al. 1999). Enfin, il est aussi intéressant de noter que la dissociation observée (atteinte de la manipulation mais fonctionnement normal de la mise à jour) a également été rapportée

chez une population atteinte de sclérose en plaques (Brissart & Ergis, communication personnelle, 2003).

Globalement, les présents résultats s'inscrivent dans une approche fonctionnelle de la MdeT favorisant un fractionnement de l'EC en différents processus. Une contrainte méthodologique limite toutefois cette interprétation, l'hypothèse d'une différence de sensibilité entre les tâches devant être considérée. On peut en effet objecter que les épreuves de manipulation et de mise à jour sollicitent le même processus exécutif mais que la première tâche est simplement plus difficile à réaliser et par conséquent, plus sensible à une atteinte de ce processus. Bien que la présente étude ne permette pas de réfuter totalement cette objection, certains résultats issus du vieillissement normal en atténuent la portée. Les sujets âgés présenteraient en effet la dissociation inverse sur ces deux tâches soit un déficit de la mise à jour (Van der Linden, Brédart & Beerten, 1994) mais un rappel alphabétique normal (Belleville et al., 1998). Si le rappel alphabétique n'était qu'une tâche plus simple que la mise à jour, une telle dissociation ne pourrait être observée.

Plusieurs questions ayant trait à la MdeT dans la MPI restent à élucider. D'abord, il reste à déterminer si l'atteinte sélective des processus de l'EC est liée à la nature du matériel et si la même dissociation, déficit de la manipulation et mise à jour intacte, serait observée en faisant appel à du matériel visuo-spatial. Une autre question pertinente concerne le rôle joué par la dopathérapie dans l'émergence de la dissociation rapportée. Il reste à préciser si les personnes sans traitement pharmacologique présentent un déficit sur la tâche de mise à jour. Dans la mesure où la boucle orbitofrontale est moins affectée initialement par la dégénérescence dopaminergique, il est possible que la médication supplée et normalise ainsi la performance des personnes atteintes de la MPI à cette tâche. Dans ce cas, les personnes non traitées devraient obtenir de faibles performances sur l'épreuve de mise à jour. Alternativement, il est également possible que cette boucle demeure suffisamment « fonctionnelle » malgré la déplétion dopaminergique. Les mêmes sujets présenteraient alors des performances comparables à celles des normaux sur cette tâche. Enfin, l'interprétation suggérant que, dans la MPI, la dissociation des

processus de l'EC implique des substrats neuroanatomiques distincts reste spéculative et mériterait d'être confirmée par des études en neuroimagerie cérébrale fonctionnelle auprès de cette population.

### 5.2 Contribution de la mémoire explicite à l'apprentissage d'une séquence visuomotrice dans la maladie de Parkinson idiopathique

Le troisième chapitre de la thèse (article 2) a été consacré à l'étude de la mémoire procédurale des personnes atteintes de la MPI. Le principal objectif était d'évaluer la possible contribution de la mémoire explicite (MdeT et mémoire épisodique) dans l'apprentissage procédural d'une séquence visuomotrice (Nissen & Bullemer, 1987). Cette hypothèse de recherche méritait d'être explorée considérant que les parkinsoniens présentent de faibles performances aux épreuves de MdeT et, bien que dans une moindre mesure, sur des tâches de mémoire épisodique.

Les résultats montrent que : 1) l'apprentissage aux blocs répétés (blocs 1 à 4) et l'apprentissage de la séquence (blocs 4 à 5) sont effectivement diminués chez les personnes atteintes de la MPI, 2) ces déficits ne sont probablement pas reliés à une diminution de la mémoire épisodique puisque les personnes atteintes de la MPI présentent des performances comparables aux normaux tant lors du rappel explicite de la séquence que sur une épreuve indépendante de mémoire épisodique, 3) une atteinte de la MdeT est mise en évidence, toutefois, celle-ci n'apparaît pas être déterminante dans l'émergence des difficultés obtenues lors de l'apprentissage aux blocs répétés.

La présente étude appuie la majorité des recherches montrant que l'apprentissage d'une séquence (visuomotrice et visuo-verbale) est atteinte chez les populations souffrant de dysfonctions striatales (Doyon et al., 1997; Ferraro et al., 1993; Jackson et al., 1995; Knopman & Nissen, 1991; Pascual-Leone et al., 1993; Sarazin, Deweer, Pillon, Merkl & Dubois, 2001 ; Vakil, Kahan, Huberman & Osimani, 2000; Westwater et al., 1998 mais voir Smith et al., 2001). De plus, les données confortent également l'observation selon laquelle une différence inter-groupes émerge déjà lors de

l'apprentissage aux blocs répétés, soit lors de la présentation de la séquence répétitive (blocs 1 à 4).

Récemment, de nombreuses études ont porté sur les techniques de neuroimagerie pour mettre en lumière les régions cérébrales impliquées dans la mémoire procédurale (Doyon et al., 2003 ; Eliassen, Souza & Sanes, 2001; Exner, Koschack & Irle, 2002). Les données de la neuroimagerie fonctionnelle montrent que ce système de mémoire fait appel à un réseau de structures diverses auquel participe notamment le cortex frontal, les noyaux gris centraux et le cervelet. Ces études, combinées aux études cliniques des patients souffrant de troubles de la mémoire procédurale, ont permis à des auteurs de proposer des modèles intégrés d'apprentissage d'habiletés motrices. Un des modèles influents dans ce domaine, qui s'inspire tant de la neuroimagerie que des études cliniques, est celui proposé par Julien, Penhume et Ungerleider (2003).

À prime abord, les résultats obtenus apparaissent difficilement compatibles avec le modèle de l'apprentissage d'habiletés motrices proposé par Julien et collaborateurs (2003). Selon ces auteurs, l'apprentissage d'une séquence visuomotrice comporte deux principaux stades : un premier stade rapide, avec amélioration substantielle des performances observée au cours d'une même séance et un second stade, plus lent, montrant une amélioration des temps de réponse d'une séance à l'autre. Les études en imagerie fonctionnelle chez le sujet normal indiquent que le premier stade recrute principalement la boucle cortico-cérébello-thalamo-corticale alors que le deuxième stade implique prioritairement le circuit cortico-striato-thalamo-cortical.

Il importe de souligner que le modèle élaboré par Doyon et al. (2003) repose sur un apprentissage explicite d'une séquence visuomotrice. Ainsi, les participants (sujets normaux) étaient informés de la présence d'une séquence et cette dernière leur était apprise avant de débiter le protocole d'imagerie. Est-il possible que le modèle ne puisse concilier les résultats issus d'un apprentissage implicite ? Les études généralement menées auprès des patients MPI, dont la nôtre, réfèrent à un tel apprentissage puisque les participants ne sont pas informés de la présence d'une

séquence répétitive. L'acquisition s'effectue de façon graduelle par la répétition de l'activité motrice et s'exprime par une diminution significative des temps de réponse ou des erreurs avec la pratique. En théorie, la réalisation de cette épreuve n'implique pas des processus de récupération explicite de l'information et du contexte d'apprentissage.

A notre avis, ce choix méthodologique possède un avantage non négligeable puisqu'il précise par le fait même l'entrée en jeu de la mémoire explicite qui, de l'avis de plusieurs, semble apparaître assez précocement au cours de l'apprentissage implicite chez le sujet normal (Perruchet et Amorim, 1992; Nissen & Bullemer, 1987). De plus, quelques études (Schendan et al., 2003 ; Willingham et al., 2001) comparant ces deux types d'apprentissage chez le sujet normal suggèrent l'implication des mêmes régions ce qui porte à croire que la nature de la tâche n'influence pas de façon distincte les circuits neuronaux impliqués. Par conséquent, le modèle de l'apprentissage d'habiletés motrices (Doyon et al., 2003) demeure pertinent dans le contexte d'un apprentissage implicite.

Selon le modèle de Doyon et al. (2003), une dysfonction striatale, telle que retrouvée dans la MPI, devrait perturber l'apprentissage d'une séquence visuomotrice au stade lent puisque sollicitant le circuit cortico-striatal. Cette hypothèse est corroborée par les travaux de Doyon et al. (1997). Dans cette étude, l'apprentissage d'une séquence motrice a été étudié auprès de patients MPI effectuant la tâche sur 6 séances. Les performances des patients aux stades 2 et 3 de la maladie se distinguent des contrôles à partir de la quatrième séance d'apprentissage. Le modèle suggère également que les patients atteints de la MPI ne devraient pas montrer de difficultés importantes au stade rapide. Contrairement à nos résultats, l'étude de Doyon et al. (1997), citée ci-haut, semble confirmer cette hypothèse, les personnes MPI obtenant des performances comparables aux sujets contrôles lors de la première séance d'apprentissage.

Toutefois, l'absence de différence significative entre les groupes au stade rapide (première séance) rapportée par Doyon et al. (1997) repose sur l'analyse des temps de réaction aux blocs répétés (1 à 4). Pour des raisons inhérentes à leur problématique de

recherche (les sujets étaient testés sur plusieurs sessions), Doyon et collaborateurs n'ont pas administré, au cours de cette première séance, un 5<sup>ème</sup> bloc, constitué de d'items pseudo-aléatoires (ce qui a été fait à la dernière séance). Or, l'ajout de ce dernier bloc pourrait expliquer les différences entre les deux études. En effet, la diminution progressive des temps de réaction lors des blocs avec séquence répétée reflète à la fois un apprentissage visuomoteur (effet de pratique), le sujet se familiarisant avec la tâche en associant la position spatiale des différents stimuli visuels à leur réponse motrice, et un apprentissage de la séquence récurrente. Par ailleurs, l'augmentation du temps de réaction observée entre l'avant-dernier bloc, composé de séquences récurrentes, et le dernier bloc, constitué d'items pseudo-aléatoires, est interprétée comme le reflet d'un apprentissage de la séquence. Cette comparaison permet d'éliminer la composante apprentissage visuomoteur et peut donc renseigner sur le degré d'apprentissage des associations entre les stimuli adjacents constituant la séquence. En ce sens, cette condition est déterminante pour évaluer le degré d'apprentissage de la séquence. Suivant cette logique, le modèle de Doyon et al. s'intéresserait davantage à l'apprentissage visuomoteur alors que notre étude portait plus précisément sur l'apprentissage de la séquence. L'ajout d'un dernier bloc, constitué d'items pseudo-aléatoires, est-elle par conséquent nécessaire ?

On pourrait prétendre que l'ajout d'un dernier bloc, constitué d'items pseudo-aléatoires, est accessoire puisqu'il a été démontré chez le sujet normal que l'effet de pratique est négligeable suggérant ainsi que les performances aux blocs 1 à 4 sont suffisantes pour évaluer le degré d'apprentissage de la séquence (Nissen & Bullemer, 1987). Toutefois, aucune étude n'ayant évalué la contribution de cet effet de pratique dans la MPI, il peut être risqué de se limiter aux 4 premiers blocs pour évaluer l'apprentissage de la séquence auprès de ces patients. A ce titre, l'étude de Ferraro et al. (1993) est instructive : ces derniers observent un déficit de l'apprentissage de la séquence (comparaison des blocs 4 et 5). Par ailleurs, leurs groupes ne se distinguent pas lorsqu'ils considèrent l'apprentissage aux blocs répétés (4 premiers blocs). Dans la MPI, la présence d'un déficit de l'apprentissage de la séquence au stade rapide est-elle vraiment incompatible avec le modèle élaboré par Doyon et al. ?

Il est possible de prétendre que tel n'est pas le cas si on considère que la boucle cortico-cérébelleuse est perturbée dans la MPI. En effet, les travaux en imagerie fonctionnelle (PET) de Fukuda et al. (2001) tendent à démontrer que cette boucle est fonctionnellement touchée dans la MPI. En effet, ces auteurs rapportent que la stimulation cérébrale profonde des noyaux gris centraux (globus pallidus), tout en diminuant les symptômes moteurs de la maladie, améliore le métabolisme du glucose principalement au niveau du cortex prémoteur et du cervelet chez les patients traités. Dans ce contexte, il est possible que le déficit observé au stade rapide pourrait résulter d'un hypométabolisme du circuit cortico-cérébello-thalamo-cortical. Enfin, soulignons que le modèle de Doyon et al. (2003) propose une interaction entre les deux boucles dans le stade rapide et lent de l'apprentissage. Par conséquent, nos données n'apparaissent donc pas entièrement incompatibles avec leur vision si l'on considère la présence d'une telle interaction.

Les résultats montrent que la mémoire épisodique, évaluée par une épreuve indépendante, serait peu affectée par la MPI. L'absence de différence significative entre les groupes sur cette même épreuve avait déjà été rapportée par Pillon et al. (1996). De plus, les performances étant comparables au rappel explicite de la séquence, les présents résultats permettent de conclure avec une relative assurance à l'existence d'une dissociation entre mémoire procédurale et mémoire épisodique chez les personnes atteintes de la MPI. Seule l'étude de Jackson et al. (1995) avait rapporté cette dissociation. Quant à Pascual-Leone et collaborateurs (1993), ceux-ci montraient globalement une différence inter-groupes au rappel explicite de séquences variant quant à la longueur de celles-ci (8, 10 et 12). Toutefois, l'examen minutieux de leurs résultats (Expe.2) suggère que les performances sont comparables pour la séquence de 10 items.

En ce qui a trait à la MdeT, l'étude montre que globalement, ce système mnésique ne joue pas un rôle significatif dans l'apprentissage d'une séquence visuomotrice. Toutefois, les résultats indiquent une implication de la MdeT dans les tous premiers stades de l'apprentissage aux blocs répétés. Une différence de performance entre les groupes est présente au 1<sup>er</sup> bloc d'essais alors que les groupes sont comparables sur la

toute première présentation de la séquence. Bien que spéculative, cette différence est mise en lien avec les performances obtenues en MdeT. En effet, une analyse qualitative de la courbe d'apprentissage à ce bloc d'essais montre que les performances diffèrent substantiellement entre les parkinsoniens obtenant les meilleurs scores en MdeT et ceux présentant des difficultés plus importantes à ce niveau, les premiers obtenant des temps de réponse similaires à ceux du groupe contrôle. Ces résultats peuvent être interprétés en fonction des modèles conceptuels portant sur l'apprentissage procédural (Anderson, 1983; 1992; Norman & Shallice, 1986). Ces derniers soulignent l'importance de la MdeT dans les premiers stades d'acquisition d'une séquence d'action. Le déficit en MdeT pourrait donc initialement exacerber les difficultés présentes lors de l'apprentissage aux blocs répétés.

Plusieurs interrogations demeurent encore sans réponse. Au nombre de celles-ci, il y a l'importance attribuée à l'effet de pratique lors de l'apprentissage aux blocs répétés. En effet, alors qu'il apparaît clair que celui-ci joue un rôle négligeable chez le sujet normal, aucun résultat ne permet de généraliser ce phénomène aux personnes atteintes de la MPI. Il serait ainsi pertinent de vérifier l'importance de cet effet chez cette population. Une seconde avenue de recherche concerne l'implication de la MdeT dans les tous premiers stades de l'apprentissage aux blocs répétés, les résultats actuels ne permettant pas d'établir une relation de causalité entre les deux systèmes mnésiques impliqués. Dans cette optique, la tâche de TRS pourrait être administrée à deux groupes de personnes atteintes de la MPI, ces derniers se distinguant *a priori* quant aux performances en MdeT.

### 5.3 Entraînement cognitif de personnes atteintes de la maladie de Parkinson idiopathique

Le dernier volet de la thèse (chapitre 4) portait sur la faisabilité et le potentiel d'un entraînement cognitif auprès de personnes atteintes de la MPI. Cette intervention ciblait spécifiquement certaines des difficultés associées à la MPI à savoir, le ralentissement psychomoteur et le déficit de la MdeT.

Bien que devant être confirmés, les résultats préliminaires sont encourageants : une nette tendance en faveur d'un effet bénéfique de l'intervention est observée sur les épreuves psychomotrices. Ces résultats suggèrent notamment qu'un entraînement imposant une contrainte de temps a des effets positifs sur la performance.

L'étude exploratoire présente quelques failles méthodologiques dont la principale concerne l'absence d'un groupe contrôle recevant un traitement non cognitif. L'absence d'un tel groupe ne permet pas de réellement statuer sur le caractère spécifique de l'intervention. Il est en effet impossible de déterminer avec certitude si l'amélioration observée chez certains sujets résulte de l'intervention ou si elle est la conséquence de facteurs externes comme la familiarisation au test ou l'impact de la socialisation sur les mesures étudiées. Par ailleurs, l'absence d'effet pré-post sur une mesure non-ciblée par l'intervention (épreuve d'évocation lexicale) milite en faveur d'un effet spécifique. L'échantillon restreint de participants constitue une autre faiblesse de l'étude et explique probablement la difficulté à obtenir des différences statistiquement significatives malgré le fait que dans certaines conditions, un très grand nombre de sujets montraient une amélioration suite à l'entraînement. En tenant compte de ces limites méthodologiques, l'amélioration notée sur les épreuves psychomotrices confirme néanmoins qu'un entraînement sur plusieurs séances peut être bénéfique et ce, même chez des personnes souffrant d'une pathologie neurodégénérative.

Dans les études en réadaptation fonctionnelle, le paramètre vitesse constitue souvent une mesure permettant d'évaluer l'effet positif d'un traitement. L'élément nouveau de la présente étude concerne le fait que le paramètre vitesse a été l'objet d'une intervention. En effet, le paradigme expérimental de recherche en mémoire imposait une durée de temps limite, cette dernière diminuant progressivement d'une séance à l'autre.

D'un point de vue clinique, il serait pertinent d'évaluer l'efficacité des différentes interventions proposées aux personnes atteintes de la MPI dans les conditions avec et sans contrainte temporelle. À titre d'exemple, l'endurance à la marche pourrait faire l'objet d'une telle étude. L'une des mesures pré-post pourrait être le nombre de pas à la

minute. L'hypothèse émise serait que le groupe dans la condition avec contrainte temporelle obtiendrait de meilleures performances. La vitesse de déplacement constitue un facteur favorisant l'équilibre. Un effet bénéfique de ce type de prise en charge pourrait avoir des répercussions significatives sur la qualité de vie de ces personnes en améliorant l'équilibre et par le fait même, la marche.

En conclusion, les études constituant la présente thèse ont porté sur les troubles cognitifs associés à la MPI. Plus spécifiquement, les travaux ont évalué la nature du déficit de la MdeT verbale et le rôle potentiel de la mémoire explicite dans l'apprentissage procédural d'une séquence visuomotrice. Finalement, la faisabilité et le potentiel d'un entraînement cognitif ont été explorés. Les résultats montrent une atteinte sélective des processus de l'EC de la MdeT. De plus, l'implication de la mémoire explicite dans l'apprentissage procédural apparaît négligeable bien qu'une contribution de la MdeT soit présente dans les tous premiers stades d'acquisition. Enfin, l'entraînement cognitif améliore sensiblement les performances des personnes atteintes de la MPI et s'avère dès lors une avenue méritant d'être davantage investiguée.

## Références générales

- Alexander, G. E., De Long, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.*, *9*, 357-381.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.
- Anderson, J. R. (1983). Procedural Learning. In J. R. Anderson (Ed.). *The architecture of Cognition* (pp. 215-260). Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Anderson, J. R. (1992). Automaticity and the ACT\* theory. *American Journal of Psychology*, *105*, 165-180.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In G. A. Bower (Ed.). *The psychology of learning and motivation* (Vol. 8, pp. 47-89). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. D. (1996). Exploring the central executive. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *49*, 5-28.
- Baron, A., & Mattila, W. R. (1989). Response slowing of older adults: Effects of time-limit contingencies on single- and dual-task performances. *Psychology and Aging*, *4*, 66-72.
- Beaunieux, H., Desgranges, B., & Eustache, F. (1998). La mémoire procédurale: validité du concept et des méthodes d'évaluation. *Revue de neuropsychologie*, *8*, 271-300.
- Bédard, M. A., Pillon, B., Dubois, B., Duchesne, N., Masson, H., & Agid, Y. (1999). Acute and long-term administration of anticholinergics in Parkinson's : Specific effects on the subcortico-frontal syndrome. *Brain & Cognition*, *40*, 289-313.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Caza, N. (1998). Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Memory & Cognition*, *26*(3), 572-583.
- Belleville, S., Rouleau, N., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology*, *17*, 69-81.

- Belleville, S., Gilbert, B., Fontaine, F., Gagnon, L., Ménard, E., & Gauthier, S. (soumis). Persons with Mild Cognitive Impairment can improve their cognition: Evidence from a multifactorial intervention program.
- Bondi, M. W., & Kaszniak, A. W. (1991). Implicit and explicit memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *13*, 339-358.
- Bradley, V. A., Welch, J. L., & Dick, D. J. (1989). Visuospatial working memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *52*, 1228-1235.
- Bublak, P., Müller, U., Grön, G., Reuter, M., & von Cramon, D. Y. (2002). Manipulation of working memory information is impaired in Parkinson's disease and related to working memory capacity. *Neuropsychology*, *16*, 577-590
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, *34*, 263-273.
- Channon, S. (1997). Impairment in deductive reasoning and working memory in Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*, *10*, 1-8.
- Collette, F., Salmon, E., Van der Linden, M., Chicherio, C., Belleville, S., Degueldre, C., Delfiore, G., & Franck, G. (1999). Regional brain activity during tasks devoted to the central executive of working memory. *Cognitive Brain Research*, *7*, 411-417.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Jordan, N., Harvey, N.S., & Sullivan, E. V. (1991). Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*, *114*, 2095-2122.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Doherty, S. M., Jordan, N., Tidswell, P., & Sullivan, E. V. (1992). Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's Disease. *Brain*, *115*, 1701-1725.
- Cummings, J. L., & Benson, D. F. (1984). Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Archives of Neurology*, *41*, 874-9.
- Dalrymple-Alford, J. C., Kalders, A. S., Jones, R. D., & Watson, R. W. (1994). A central executive deficit in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *57*, 360-367.

- D'Esposito, M., Detre, J. A., Alsop, D. C., Shin, R. K., Atlas, S., & Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, *378*, 279-281.
- Doyon, J., Gaudreau, D., Laforce, R., Castonguay, M., Bédard, P. J., Bédard, F., & Bouchard, J.-P. (1997). Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain & Cognition*, *34*, 218-245.
- Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, *41*, 252-262.
- Eliassen, J. C., Souza, T., & Sanes, J. N. (2001). Human brain activation accompanying explicitly directed movement sequence learning. *Exp. Brain Res.*, *141*, 269-280.
- Exner, C., Koschack, J., & Irlé, E. (2002). The differential role of premotor frontal cortex and basal ganglia in motor sequence learning: evidence from focal basal ganglia lesions. *Learning & memory*, *9*, 376-386.
- Ferraro, F. R., Balota, D. A., & Connor, L. T. (1993). Implicit memory and the formation of new associations in nondemented Parkinson's disease individuals and individuals with senile dementia of the Alzheimer type: a serial reaction time (SRT) investigation. *Brain & Cognition*, *21*, 163-180.
- Fontaine, F. (1995). *Apprentissage de nouvelles connaissances chez les patients Alzheimer*. Thèse de Doctorat, Département de Psychologie, Université de Montréal.
- Fournet, N., Moreaud, O., Roulin, J. L., Naegele, B., & Pellat, J. (1996). Working memory in medicated patients with Parkinson's disease: The central executive seems to work. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *60*, 313-317.
- Fournet, N., Moreaud, O., Roulin, J. L., Naegele, B., & Pellat, J. (2000). Working memory functioning in medicated Parkinson's disease patients and the effect of withdrawal of dopaminergic medication. *Neuropsychology*, *14*, 247-253.
- Fukuda, M. et al. (2001). Networks mediating the clinical effects of pallidal brain stimulation for Parkinson's disease. A PET study of resting-state glucose metabolism. *Brain*, *124*, 1601-1609.

- Gabrieli, J. D. E., Singh, J., Stebbins, G. T., & Goetz, C. G. (1996). Reduced working memory span in Parkinson's disease: evidence for the role of a frontostriatal system in working and strategic memory. *Neuropsychology, 10*(3), 322-332.
- Gayraud, D. (2000). Rééducation et maladie de Parkinson. *Revue neurologique, 156* (2), s175-s189.
- Gomez Beldarrain, M., Grafman, J., Pascual-Leone, A., & Garcia-Monco, J. C. (1999). Procedural learning is impaired in patients with prefrontal lesions. *Neurology, 52*, 1853-1860.
- Growdon, J. H., Kieburtz, K., McDermott, M. P., Panisset, M., Friedman, J. H., & the Parkinson Study Group (1998). Levodopa improves motor function without impairing cognition in mild non-demented Parkinson's disease patients. *Neurology, 50*, 1327-1331.
- Heindel, W. C., Salmon, D. P., Shults, C. W., Walicke, P. A., & Butters, N. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems; A comparison of Alzheimer's disease, Huntington's disease, and Parkinson's disease patients. *The Journal of Neuroscience, 9*, 582-587.
- Hill, R. D., Evankovitch, K. D., Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1987). Imagery mnemonic training in a patient with degenerative dementia. *Psychology and Aging, 2*, 204-205.
- Hoehn, M., & Yahr, M. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology, 17*, 427-442.
- Jackson, G. M., Jackson, S. R., Harrison, J., Henderson, L., & Kennard, C. (1995). Serial reaction time learning and Parkinson's disease: evidence for a procedural learning deficit. *Neuropsychologia, 33*, 577-593.
- Jacobs, D. M., Marder, K., Côté, L. J., Sano, M., Stern, Y., & Mayeux, R. (1995). Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology, 45*, 1691-1696.
- Katzen, H. L., Levin, B. E., & Llabre, M. L. (1998). Age of disease onset influences cognition in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society, 4*, 285-290.

- Keys, B. A., & White, D. A. (2000). Exploring the relationship between age, executive abilities, and psychomotor speed. *Journal of the International Neuropsychological Society, 6*, 76-82.
- Knopman, D., & Nissen, M. J. (1991). Procedural learning is impaired in Huntington's disease: evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia, 29*, 245-254.
- Kramer, A. F., Larish, J. F., & Strayer, D. L. (1995). Training for attentional control in dual task settings: A comparison of young and old adults. *Journal of Experimental Psychology: Applied, 1*(1), 50-76.
- Lange, K. W., Robbins, T. W., Marsden, C. D., James, M., Owen, A. M., Paul, G. M. (1992). L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology, 107*, 394-404.
- Lewis, S. J. G., Cools, R., Robbins, T. W., Dove, A., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia, 41*, 645-654.
- McDowall, J., Lustig, A., & Parkin, G. (1995). Indirect learning of event sequences: the effects of divided attention and stimulus continuity. *Canadian Journal of Experimental Psychology, 49*, 415-435.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., & Howerter, A. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology, 41*, 49-100.
- Moreaud, O., Fournet, N., Roulin, J. L., Naegele, B., & Pellat, J. (1997). The phonological loop in medicated patients with Parkinson's disease : presence of phonological similarity and word length effects. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 62*, 609-611.
- Morris, R. G., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Evenden, J. L., Heald, A., & Robbins, T. W. (1988). Planning and spatial working memory in parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 51*, 757-766.
- Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. *Cognitive Psychology, 19*, 1-32.

- Norman, D.A., & Shallice, T. (1986). Attention to action. In R.J. Davidson, G.E. Schwartz & D. Shapiro (Eds.), *Conscious and Self-Regulation (Vol. 4, pp. 1-18)*. New York: Plenum Press.
- Owen, A. M., Beksinska, M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., Quinn, N. P., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1993). Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *31*(7), 627-644.
- Owen, A. M., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Summers, B. A., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1995). Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *9*, 126-140.
- Owen, A. M., Iddon, J. L., Hodges, J. R., Summers, B. A., & Robbins, T. W. (1997). Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *35*(4), 519-532.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., Clark, K., Stewart, B. A., Massaquoi, S., Lou, J-S., & Hallett, M. (1993). Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Annals of Neurology*, *34*, 594-602.
- Perruchet, P., & Amorim, M-A. (1992). Conscious knowledge and changes in performance in sequence learning: evidence against dissociation. *Journal of Experimental Psychology*, *18*, 785-800.
- Petrides, M. (1995). Functional organization of the human frontal cortex for mnemonic processing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *769*, 85-96.
- Pillon, B., Ertle, S., Deweer, B., Sarazin, M. Agid, Y., & Dubois, B. (1996). Memory for spatial location is affected in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *34*, 77-85.
- Press, D. Z., Mechanic, D. J., Tarsy, D., & Manoach, D. S. (2002). Cognitive slowing in Parkinson's disease resolves after practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *73*, 524-528.
- Robertson, C., Hazlewood, R., & Rawson, M. D. (1996). The effects of Parkinson's disease on the capacity to generate information randomly. *Neuropsychologia*, *34*(11), 1069-1078.

- Rypma, B., Prabhakaran, V., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. E. (1999). Load-dependent roles of frontal brain regions in the maintenance of working memory. *NeuroImage*, *9*, 216-226.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, *103*(3), 403-428.
- Santamaria, J., & Tolosa, E. (1992). Clinical subtypes of Parkinson's disease and depression. In S. J. Hubert & J. L. Cummings (Eds.). *Parkinson's disease* (pp. 217-228). New York: Oxford University Press.
- Sarazin, M., Deweer, B., Pillon, B., Merkl, A., & Dubois, B. (2001). Apprentissage procédural et maladie de Parkinson : implication des boucles striato-frontales. *Revue de Neurologie*, *157*(12), 1513-1518.
- Schacter, D. L., & Tulving, E. (1994). What are the memory systems of 1994? In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Memory Systems 1994* (pp 1-38). Cambridge: The MIT Press.
- Smith, J., Siegert, R.J., & McDowall, J. (2001). Preserved implicit learning on both the serial reaction time task and artificial grammar in patients with Parkinson's disease. *Brain & Cognition*, *45*, 378-391.
- Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory : multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive neuroscience*, *4* (3), 232-243.
- Stuss, D. T., Shallice, T., Alexander, M. P., & Picton, T. W. (1995). A multidisciplinary approach to anterior attentional functions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *769*, 191-211.
- Taylor, A. E., Saint-Cyr, J. A., & Lang, A. E. (1986). Frontal lobe dysfunction in parkinson's disease. *Brain*, *109*, 845-883.
- Vakil, E., Kahan, S., Huberman, M., & Osimani, A. (2000). Moto rand non-motor sequence learning in patients with basal ganglia lesions; the case of the serial reaction time (SRT). *Neuropsychologia*, *38*, 1-10.
- Van der Linden, M., Brédart, S., & Beerten, A. (1994). Age-related differences in updating working memory. *British Journal of Psychology*, *85*, 145-152.

- Van der Linden, M., Collette, F., Salmon, E., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Franck, G. (1999). The neural correlates of updating information in verbal working memory. *Memory*, 7, 549-560.
- Van der Linden, M., Belleville, S., & Juillerat, A.C. (2000). L'optimisation du fonctionnement cognitif dans le vieillissement normal et dans la maladie d'Alzheimer. In J. Vézina, P. Cappeliez & P. Landreville (Eds.). *Psychologie clinique de la personne âgée* (pp. 99-126).
- Vanhalle, C., Van der Linden, M., Belleville, S., & Gilbert, B. (1997). Learning new face-name associations with spaced-retrieval strategy on a patient with Alzheimer-type dementia. *Brain & Cognition*, 35, 359-361.
- Verhaeghen, P., Marcoen, A. & Goossens, L. (1992). Improving memory performance in the aged through mnemonic training: A meta-analytic study. *Psychology and Aging*, 7(2), 242-251.
- Westwater, H., McDowall, J., Siegert, R., Mossman, S., & Abernethy, D. (1998). Implicit learning in Parkinson's disease: evidence from a verbal version of the serial reaction time task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 413-418.
- Willingham, D. B., Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1989). On the development of procedural knowledge. *Journal of experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 15, 1047-1060.
- Woods, S. P., & Tröster, A. I. (2003). Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 17-24.

