



Université
de Toulouse

THESE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université de Toulouse III – Paul Sabatier
Discipline ou spécialité : *Neurosciences*

Présentée et soutenue par
Stein SILVA
Date de la soutenance

Corrélat neuronal de la conscience : Apport de l'étude des modèles lésionnels du système nerveux central et périphérique

Dr. Isabelle LOUBINOUX, INSERM, Université de Toulouse (Co-Directeur)
Dr. Jean François DEMONET, INSERM, Université de Toulouse (Co-Directeur)
Dr. Lionel NACCACHE, INSERM, Université Paris VI (Rapporteur)
Pr. François CHOLLET, INSERM, Université de Toulouse (Examinateur)
Pr. Olivier FOURCADE, GRCB 48, Université de Toulouse (Examinateur)
Pr. Xavier CAPDEVILA, INSERM, Université de Montpellier I (Rapporteur)
Pr. Jean François PAYEN, INSERM, Université de Grenoble (Rapporteur)
Pr. Marc JEANNEROD, CNRS, Université de Lyon I (Examinateur)

Ecole doctorale : CLESCO
Unité de recherche : INSERM UMR 825
Directeur(s) de Thèse : Isabelle Loubinoux et Jean François Démonet
Rapporteurs : Lionel Naccache, Xavier Capdevila, Jean François Payen

PLAN

RESUME	4
REMERCIEMENTS	6
LISTE DE DEFINITIONS	7
LISTE D'ABREVIATIONS	8
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	11
CHAPITRE 1. INTRODUCTION	12
1.1. CONSCIENCE DE SOI ET CONSCIENCE DU MONDE EXTERIEUR	12
1.2. OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE TRAVAIL	14
1.2.1. <i>La conscience est un objet légitime de recherche</i>	14
1.2.2. <i>Un niveau et un contenu dans la conscience</i>	15
1.2.3. <i>Conscience de soi et cognition motrice</i>	16
1.3. VUE D'ENSEMBLE DE LA THESE	17
CHAPITRE 2. REVUE DE LA LITTERATURE	19
2.1. LESIONS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL ET ABOLITION DE LA CONSCIENCE	19
2.1.1. <i>Définitions cliniques</i>	19
2.1.2. <i>Éléments de neuroanatomie fonctionnelle</i>	21
2.1.2.1. L'approche anatomoclinique : travaux post-mortem	21
2.1.2.2. Anatomie fonctionnelle de la Formation Réticulée Activatrice Ascendante (FRAA)	23
2.1.2.3. Anatomie fonctionnelle du Cortex Postéro Médian (CPM)	26
2.1.2.4. Connectivité effective entre FRAA et CPM	27
2.1.3. <i>Un cadre théorique pour l'étude de la perception consciente</i>	28
2.1.3.1. Les théories de la conscience	28
2.1.3.2. Un niveau et un contenu dans la conscience	29
2.1.4. <i>Métabolisme cérébral et conscience perceptive</i>	31
2.1.4.1. Le contenu de la conscience : approche globale versus régionale	31

2.1.4.2. L'activité intrinsèque du cerveau et la conscience.....	32
2.1.5. Synthèse.....	34
2.2. DEAFFÉRENTATION PERIPHERIQUE ET NOTION DE SOI.....	35
2.2.1. Déafférentation chronique et syndrome du membre fantôme.....	35
2.2.1.1. Phénoménologie du membre fantôme.....	35
2.2.1.2. Mécanismes: la plasticité cérébrale tardive.....	35
2.2.2. Déafférentation aiguë et syndrome du membre fantôme.....	37
2.2.2.1. Illusions perceptives induites par l'anesthésie locorégionale.....	37
2.2.2.2. Hypothèses physiopathologiques.....	38
2.2.2.3. Applications cliniques du modèle.....	39
2.2.3. « J'agis, donc je suis » : de la cognition motrice à la notion de soi.....	40
2.2.3.1. La représentation centrale d'une action.....	41
2.2.3.2. Une approche expérimentale: l'imagination des mouvements.....	43
2.2.3.3. Un cadre théorique : la Simulation Neuronale de l'Action.....	48
2.2.4. Synthèse.....	49
CHAPITRE 3. MATERIEL ET METHODES.....	51
3.1. LESIONS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL: ETAT NEUROLOGIQUE VEGETATIF (ENV).....	51
3.1.1. Population étudiée.....	51
3.1.2. Acquisitions des images TEP.....	51
3.1.3. Analyse statistique.....	53
3.2. LESIONS DU SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE : ANESTHESIE LOCOREGIONALE (ALR).....	54
3.2.1. Population étudiée.....	54
3.2.2. Analyse temporelle des illusions perceptives.....	54
3.2.3. Reconnaissance bimanuelle au décours de l'ALR du membre supérieur.....	56
3.2.4. Analyse statistique.....	59
CHAPITRE 4. RESULTATS I. ABOLITION DE LA CONSCIENCE CHEZ LE SUJET CEREBROLESE.....	62
4.1. CORRELATS NEURONAUX DE L'ETAT NEUROLOGIQUE VEGETATIF: ANALYSE DE L'ACTIVITE CEREBRALE A L'ETAT DE REPOS ET LORS DE L'EXECUTION D'UN MOUVEMENT PASSIF.....	62
4.1.1. Introduction.....	62
4.1.2. Résultats.....	63

4.1.3. <i>Discussion</i>	69
CHAPITRE 5. RESULTATS II. DEAFFERENTATION PERIPHERIQUE AIGUE ET ILLUSIONS PERCEPTIVES.....	73
5.1. ANALYSE TEMPORELLE DES ILLUSIONS PERCEPTIVES.	73
5.1.1. <i>Introduction</i>	73
5.1.2. <i>Résultats</i>	74
5.1.3. <i>Discussion</i>	78
5.2. RECONNAISSANCE BIMANUELLE.	82
5.2.1. <i>Introduction</i>	82
5.2.2. <i>Résultats</i>	83
5.2.3. <i>Discussion</i>	93
CHAPITRE 6. SYNTHESE ET CONCLUSIONS.	96
6.1. LA CONSCIENCE EST UN OBJET LEGITIME DE RECHERCHE.	96
6.2. UN NIVEAU ET UN CONTENU DANS LA CONSCIENCE.	96
6.3. CONSCIENCE DE SOI ET COGNITION MOTRICE.....	97
6.4. CONCLUSIONS.....	98
CHAPITRE 7. TRAVAUX EN COURS ET PERSPECTIVES	100
7.1. ABOLITION DE LA CONSCIENCE CHEZ LE PATIENT CEREBROLESE.	100
7.1.1. <i>Imagerie cérébrale fonctionnelle: projet COMA</i>	100
7.1.2. <i>Electrophysiologie: projet N400</i>	101
7.2. MODULATION DE LA PLASTICITE CEREBRALE PAR L'ALR.....	102
7.2.1. <i>Imagerie cérébrale fonctionnelle : reconnaissance bimanuelle</i>	102
7.3. NOUVEAUX MODELES, NOUVELLES THERAPEUTIQUES.....	102
REFERENCES.....	103
ANNEXES.....	121

RESUME

La conscience correspond à l'ensemble de capacités cognitives qui permettent à un individu d'acquérir et de partager son savoir avec autrui. D'un point de vue théorique, on peut distinguer deux composantes élémentaires dans ce concept: un *niveau* (i.e. vigilance) et un *contenu* (i.e. informations intégrées par l'individu). À son tour, le contenu conscient, fait référence à l'élaboration des notions distinctes de soi et du monde extérieur. En suivant une démarche anatomoclinique, centrée sur l'étude des modèles lésionnels du système nerveux central et périphérique, nous avons eu pour objectif la caractérisation des substrats neuronaux de chacune de ces composantes.

Premièrement, nous nous sommes intéressés aux mécanismes impliqués dans l'émergence d'un contenu conscient à partir d'un niveau de conscience. Pour cela nous avons étudié de manière comparative en TEP H₂O¹⁵ les cartes de débit sanguin cérébral au repos et lors d'une stimulation proprioceptive, chez des sujets sains et des patients en état neurologique végétatif (ENV). Nos résultats soulignent le rôle de la Formation Réticulée Activatrice Ascendante (FRAA) dans le maintien du niveau de conscience et du Cortex Postéro-Médian (CPM) dans l'élaboration de son contenu. Une deconnexion fonctionnelle entre ces structures semble associée au tableau clinique d'ENV. Ces éléments sont en accord avec les modèles théoriques qui corrélerent l'apparition de la conscience à la diffusion synchrone des informations au sein d'un réseau neuronal distribué.

De manière complémentaire, nous avons étudié les processus liés à l'élaboration de la notion de soi à partir des représentations motrices. À l'aide d'un modèle de déafférentation périphérique par anesthésie locorégionale (ALR), nous avons caractérisé dans ce contexte un ensemble d'illusions perceptives analogues à celles décrites chez les patients amputés. En effet, l'ALR semble être à l'origine de distorsions perceptives de taille/forme, de posture et de mouvement, dont l'apparition est corrélée avec la survenue du déficit proprioceptif. Parallèlement, nous avons analysé les performances des sujets sains bénéficiant d'une ALR du membre supérieur au décours d'une tâche de reconnaissance bimanuelle. Les résultats obtenus suggèrent que (i) la reconnaissance bimanuelle implique la simulation mentale des mouvements des mains, (ii) les représentations centrales sous-jacentes sont modifiées rapidement par l'ALR, (iii) le substrat neuronal de l'image du corps recruté par cette tâche est capable d'intégrer des informations polymodales.

Nos résultats apportent des éléments nouveaux concernant l'activité cérébrale résiduelle des sujets cérébrésés et soulignent l'importance des connexions cérébrales nécessaires à l'élaboration d'une expérience consciente. L'étude du phénomène de membre fantôme induit par l'ALR constitue une approche originale des mécanismes impliqués dans l'émergence de la notion de soi. Cette procédure, actuellement dédiée à un usage exclusivement anesthésique, pourrait constituer dans un avenir proche, un nouvel outil de modulation thérapeutique des phénomènes de plasticité cérébrale adaptative.

Mots clés : Conscience / Vigilance / Etat végétatif / Membre fantôme / Cognition motrice
Plasticité cérébrale

SUMMARY

Consciousness is a multifaceted concept, which can be divided in two main components: *arousal* (i.e. level of consciousness) and *awareness* (i.e. the contents of consciousness). In turn, awareness can be divided in two elementary units: external and self-awareness. Here, we propose that disorders of consciousness, associated to brain or peripheral nervous injuries, are a privileged way to investigate the links between these components and their related neural mechanisms.

On the basis of H_2O^{15} PET measurement of cerebral blood flow during rest or during a sensory stimulus, we comparatively analysed the level of interplay which exists between arousal and awareness in healthy subjects and in severely brain-injured patients in a vegetative state. Our results highlighted the role of two major areas: the Ascending Reticular Activating System (ARAS), and the Posteromedial cortex (PMC): one allowing conscious access to external stimuli and the another one, allowing self-referential processes. We demonstrated for the first time, that the Ascending Reticular Activating System (ARAS), whose activity was functionally correlated to that of the PMC in controls, showed no functional correlation with it in PVS patients. This data emphasizes the functional link between cortices and brainstem in the genesis of perceptual awareness and strengthens the hypothesis that consciousness is based on a widespread neural network.

Otherwise, we studied generation and updating of self-awareness from peripheral inputs in a model of acute deafferentation induced by regional anesthesia (RA). First, we described that RA induces a set of perceptual illusion that are similar to the phantom limb sensations identified in amputees. RA-induced size, shape, postural and kinesthetic misperceptions for which the onset seems strongly related to an alteration of proprioception. Second, we used a visual left/right hand judgement task, implicitly recruiting motor imagery processes in patients receiving upper limb RA. Results suggest that (i) the right/left judgement task involves mental simulation of hand movements, (ii) the underlying mental representations and their neural substrates are subject to acute alterations following RA, (iii) brain regions supporting body image representations are modulated in a cross-modal way.

Our data provide new insights about residual brain activity in severely brain-injured patients and the elaboration of a content of consciousness from a level of arousal. Looking at the phantom limb phenomena induced by RA, constitutes a novel approach to the study of the Self, and could pave the way to further studies assessing RA modulation of afferent inputs in the neurorehabilitation context.

Keywords: Consciousness / Wakefulness / Vegetative state / Phantom limb / Motor cognition/
Brain plasticity.

REMERCIEMENTS

À Dominique Cardebat, parce qu'elle a cru la première en ce projet.

À Cécile, mon soutien inébranlable.

LISTE DE DEFINITIONS

- *Conscience.* Processus mental qui nous permet de nous connaître nous-mêmes et d'appréhender notre environnement. Selon l'approche matérialiste, la conscience est une propriété cognitive émergente, liée à l'activité d'un réseau neuronal distribué.

- *Anesthésie locorégionale* Procédure de déafférentation aiguë et transitoire d'un membre à visée analgésique ou anesthésique. Repose sur le principe du blocage pharmacologique de l'influx nerveux au niveau d'un plexus, d'un tronc ou d'une voie nerveuse périphérique.

- *Chronométrie mentale.* Méthode d'étude comportementale reposant sur la mesure de temps de réaction et du niveau de performance du sujet lors de la réalisation d'une tâche pertinente nommée paradigme. La chronométrie mentale permet d'inférer les processus et les substrats fonctionnels sous-jacents au traitement de l'information.

- *Plasticité cérébrale.* Modifications stables des propriétés corticales liées aux interactions entre le cerveau, le reste du corps et le monde environnant. La modulation de ces réponses adaptatives pourrait occuper une place primordiale dans l'arsenal thérapeutique disponible lors d'une agression neurologique.

LISTE D'ABREVIATIONS

ACP	Analyse en composantes principales	EMG	Électromyogramme
ALR	Anesthésie locorégionale	FRAA	Formation réticulée activatrice ascendante
BA	Aire de Brodmann	IRM	Imagerie par résonance magnétique nucléaire
CPM	Cortex postéro-médian	RC	Proportion de réponses correctes
DMN	Réseau cérébral intrinsèque	SNC	Système nerveux central
DSC	Débit sanguin cérébral	SNP	Système nerveux périphérique
ECM	État de conscience minimale	TEP	Tomodensitométrie par émission de positons
EEG	Électroencéphalogramme	TMS	Stimulation magnétique transcrânienne
		TR	Temps de réaction

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1.</i> Représentation schématique du travail.	14
<i>Figure 2.</i> Principaux tableaux cliniques d'abolition de la conscience.....	19
<i>Figure 3.</i> ENV : lésions anatomiques et mécanisme lésionnel.	22
<i>Figure 4.</i> Anatomie fonctionnelle de la FRAA.	25
<i>Figure 5.</i> Anatomie fonctionnelle du CPM.....	27
<i>Figure 6.</i> Un modèle de la conscience en 2D.....	31
<i>Figure 7.</i> Débit sanguin cérébral au repos enregistré en TEP H ₂ O ¹⁵	32
<i>Figure 8.</i> Physiopathologie du syndrome du membre fantôme.....	36
<i>Figure 9.</i> Représentation centrale d'une action.....	42
<i>Figure 10.</i> Le processus de simulation motrice d'une action.	49
<i>Figure 11.</i> Paradigme expérimental en TEP H ₂ O ¹⁵	52
<i>Figure 12.</i> Procédure de déafférentation aiguë par anesthésie locorégionale.....	55
<i>Figure 13.</i> Stimuli utilisés dans le paradigme de reconnaissance	59
<i>Figure 14.</i> Comparaison du DSCr au repos entre les sujets contrôles et les patients en ENV.	65
<i>Figure 15.</i> Régions cérébrales qui ont présentée une augmentation d'activité pendant la stimulation somesthésique chez les sujets sains et les patients en ENV.....	66
<i>Figure 16.</i> Régions cérébrales qui ont présenté une moindre augmentation d'activité lors de la stimulation par rapport au repos, chez les patients en ENV par rapport aux sujets contrôles.....	66
<i>Figure 17.</i> Régression linéaire d'activité entre SIM1 controlatéral et BA40 de manière bilatérale.....	67
<i>Figure 18.</i> Régions cérébrales qui ont présenté une moindre diminution d'activité pendant la stimulation par rapport au repos, chez les patients par rapport aux contrôles.....	68
<i>Figure 19.</i> Régression linéaire d'activité entre FRAA et le CPM.....	69
<i>Figure 20.</i> Relation temporelle entre la survenue des différentes illusions perceptives.	75
<i>Figure 21.</i> Analyse en Composantes Principales des modifications sensitives et des sensations de membre fantôme.....	76
<i>Figure 22.</i> Relation temporelle entre la dysfonction de la proprioception, de la motricité et l'apparition des sensations de membre fantôme.....	77

<i>Figure 23.</i> Corrélations entre l'apparition des illusions kinesthésiques et l'abolition de la proprioception ou de la motrice.....	78
<i>Figure 24.</i> Condition basale.	85
<i>Figure 25.</i> Effet de déafférentation périphérique.	87
<i>Figure 26.</i> Effet de dominance du membre déafferenté.....	89
<i>Figure 27.</i> Effet de la vue du membre déafferenté.	91
<i>Figure 28.</i> Projet COMA.....	100
<i>Figure 29.</i> Projet N400.....	101

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1.</i> Critères diagnostiques d'un ENV.....	21
<i>Tableau 2.</i> Imagerie cérébrale fonctionnelle: mouvements exécutés et imaginés.....	45
<i>Tableau 3.</i> Caractéristiques cliniques des patients en ENV.....	64
<i>Tableau 4.</i> Caractéristiques des patients (analyse temporelle).....	74
<i>Tableau 5.</i> Caractéristiques des patients (reconnaissance bimanuelle).	84
<i>Tableau 6.</i> Effets principaux des ANOVA en mesures répétées.....	92

CHAPITRE 1. INTRODUCTION

1.1. Conscience de soi et conscience du monde extérieur.

Le terme « conscience » provient du latin *cum* (avec) et *scio* (connaître), qui fait référence à l'ensemble de capacités cognitives permettant à un individu « d'acquérir et de partager son savoir avec autrui »[1]. Les interprétations de ce vaste concept divergent selon les approches cliniques, neuroscientifiques ou philosophiques utilisées. Dans le cadre de notre travail, on développera la notion de conscience proposée par le psychologue américain William James en 1890: la conscience est le processus mental qui nous permet de nous *connaître nous-mêmes et d'appréhender notre environnement* [2].

L'étude scientifique de la pensée consciente en tant qu'état cognitif, est le corollaire des théories matérialistes de l'esprit. Selon ses détenteurs, la conscience est un phénomène physiologique dont le substrat anatomique est identifiable: elle est la propriété émergente d'un réseau neuronal distribué. Un débat important existe à l'heure actuelle, concernant l'anatomie fonctionnelle de ce corrélat fonctionnel: S'agit-il d'un réseau neuronal spécifiquement dédié à la conscience [3, 4]?; Quel est le nombre et taille des « assemblées neuronales » impliquées [5, 6]?; Quelle est la complexité des connexions établies entre les différentes unités fonctionnelles propres à cet état [7-9]?

L'approche neuropsychologique fondée sur la démarche anatomoclinique, nous offre probablement la possibilité de répondre à ces questions essentielles [10-13]. Malgré les limites de l'évaluation de la conscience humaine à partir de critères comportementaux [14-17], l'analyse comparative des tableaux pathologiques d'altération de la conscience et des lésions structurelles associées à ces états peut théoriquement nous permettre de: 1) Identifier des composantes élémentaires au sein des processus conscients. 2) Individualiser parmi ces éléments, lesquels sont indispensables à l'émergence de la conscience.

De cette manière, notre travail s'intègre dans une démarche d'exploration anatomoclinique de la conscience (figure 1). La caractérisation des substrats fonctionnels a été réalisée à l'aide des outils de recherche comportementaux (chronométrie mentale) et d'imagerie cérébrale fonctionnelle (TEP H₂O¹⁵, IRMf).

L'utilisation de ces techniques nous a permis d'étudier les processus conscients à deux niveaux différents.

Premièrement, nous nous sommes intéressés au lien structurel et fonctionnel qui existe entre *niveau* et *contenu* de la conscience. Pour cela, nous avons utilisé comme point de départ le modèle bidimensionnel de la conscience proposé par Jenet [18]. Ce dernier suggère que notre capacité à être conscients dépend des deux composantes élémentaires:

- ***Le niveau de conscience*** (« wakefulness ») : Continuum comportemental compris entre le sommeil et l'état vigile. En pratique clinique, il correspond à la présence prolongée des périodes d'ouverture spontanée des yeux. Cet état est une condition indispensable mais non suffisante à l'émergence de la conscience.
- ***Le contenu de la conscience*** (« awareness ») : Capacité d'intégration des stimuli externes autour de la notion de soi.

Pour analyser l'interaction entre ces deux composantes, nous nous sommes intéressés en particulier à un tableau clinique de *simple dissociation* entre ces deux propriétés cognitives (i.e. abolition du contenu et conservation du niveau), connu sous le terme d'Etat Neurologique Végétatif (ENV).

Deuxièmement, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à l'étude des corrélats fonctionnels du contenu de la conscience. Dans ce cadre, nous avons orienté notre recherche autour d'un concept central à cette composante: la notion de soi. Le modèle lésionnel utilisé a été celui d'une déafférentation périphérique aiguë et transitoire obtenue à l'aide des procédés d'anesthésie locorégionale. De cette manière, nous avons espéré caractériser les mécanismes impliqués dans l'élaboration de ce concept à partir des informations sensorimotrices en provenance de l'environnement. Le cadre théorique de la « cognition motrice » nous a permis d'interpréter les résultats obtenus dans ce contexte.

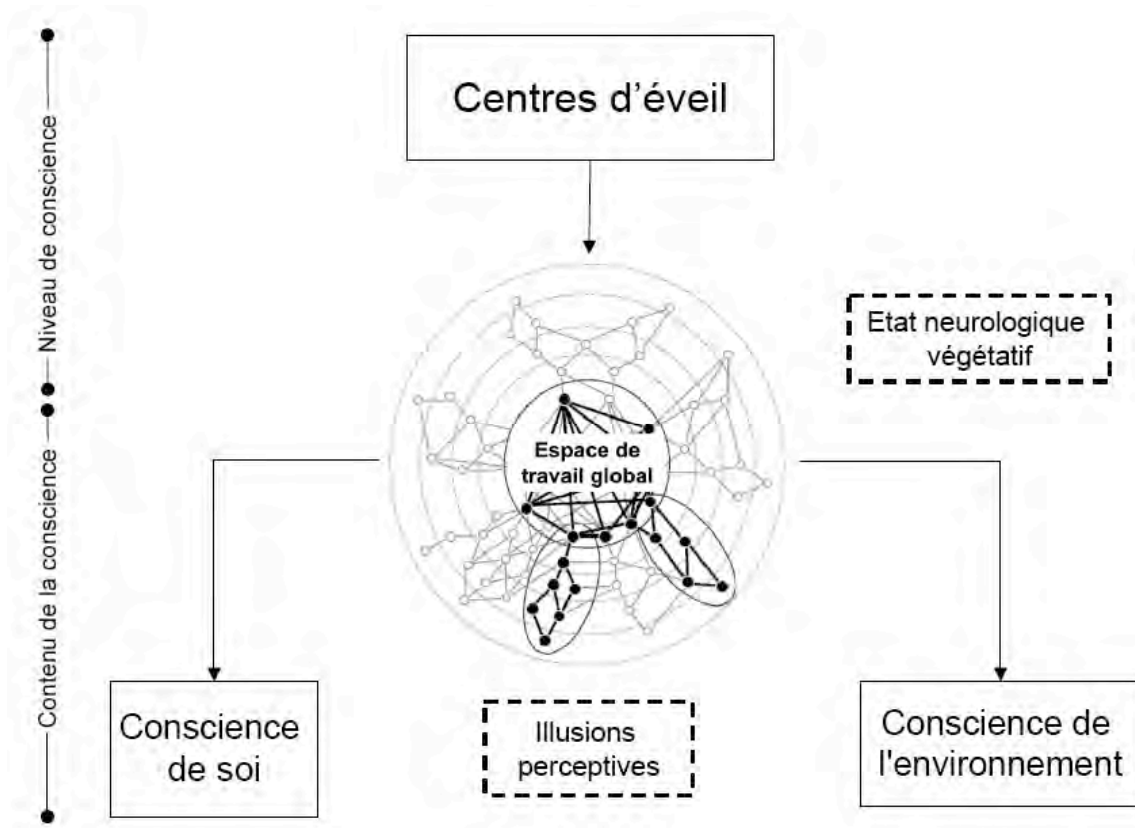


Figure 1. Représentation schématique du travail.

Au cours de ce travail nous nous sommes intéressés à l'étude de deux modèles lésionnels : l'état neurologique végétatif et les sensations de membre fantôme liées à la déafférentation aiguë et contrôlée d'un membre. Le premier modèle nous a permis d'étudier les liens structurels et fonctionnels qui existent entre niveau et contenu de la conscience et le deuxième, de participer à la caractérisation du substrat neuronal de la conscience de soi à partir des représentations motrices.

1.2. Objectifs et Hypothèses de travail.

Ce travail a pour objectif de participer à la caractérisation du substrat neuronal de la conscience. Une démarche anatomoclinique a été utilisée pour permettre d'établir des liens structure-fonction à partir des modèles lésionnels d'altération des processus conscients.

1.2.1. La conscience est un objet légitime de recherche.

Nombre de modèles théoriques suggèrent que la conscience est la traduction fonctionnelle du recrutement d'un réseau neuronal spécifique [3, 4, 7-9, 19-26]. Au sein de ce dernier, la distribution globale et organisée de l'information semble être indispensable à l'émergence de la conscience.

Hypothèse I. *La conscience est un phénomène physiologique dont le substrat anatomique est identifiable : elle est la propriété émergente d'un réseau neuronal distribué.*

Depuis les travaux pionniers de Broca [27], la recherche des liens reproductibles entre une lésion cérébrale et l'altération d'une fonction cognitive a constitué une voie de recherche privilégiée. Nous proposons d'appliquer cette approche à l'étude de la conscience.

Hypothèse II. *Il est possible de caractériser le corrélat neuronal de la conscience à partir d'une approche anatomoclinique. Les structures cérébrales indispensables à l'élaboration des processus conscients sont celles dont les lésions induisent de manière reproductible une altération de ces processus cognitifs.*

1.2.2. Un niveau et un contenu dans la conscience.

L'étude des patients cérébrolésés non-conscients a permis de caractériser un tableau clinique connu sous le terme d'Etat Neurologique Végétatif (ENV). Les patients dans cet état ne sont pas conscients, malgré le fait de présenter un état vigilance préservé (i.e. alternance de cycles de veille-sommeil). D'un point de vue neuropsychologique [18, 28], l'ENV correspond à un modèle de *simple dissociation* entre deux propriétés cognitive : abolition du contenu et conservation du niveau de conscience.

Hypothèse III. *La conscience est constituée de deux composantes cognitives élémentaires : le niveau et le contenu de la conscience.*

Les données des travaux effectués chez l'animal [29-32] et chez l'homme [33-35] convergent vers l'implication de la Formation Réticulée Activatrice Ascendante (FRAA) dans l'élaboration et le maintien d'un niveau de conscience. Par ailleurs, même si son rôle précis reste débattu, l'organisation fonctionnelle du réseau cérébral intrinsèque (i.e. « default-mode network ») en fait un candidat au substrat neuronal du contenu conscient [33-38].

Hypothèse IV. *Le niveau de la conscience est lié à l'activité de la Formation Réticulée Activatrice Ascendante (FRAA). L'élaboration de son contenu implique l'activation d'un ensemble de structures cérébrales associatives de haut niveau, probablement*

recrutées de manière intrinsèque à l'état de repos. Le noyau fonctionnel de ce réseau est le Cortex Postéro Médian (CPM).

L'anatomie fonctionnelle de l'état neurologique végétatif (ENV) traduit la dissociation clinique observée entre niveau et contenu de la conscience [39].

Hypothèse V. *La disparition isolée du contenu de la conscience observée chez les patients en ENV a un corrélat anatomique identifiable. Au cours de cet état pathologique, l'activité de la FRAA doit être conservée et celle du CPM doit être altérée.*

Si la conscience est la propriété d'un réseau neuronal distribué, une des questions essentielles est de savoir de quelle manière les différentes composantes élémentaires interagissent entre elles et s'intègrent dans un substrat neuronal plus vaste. Dans ce contexte, le lien fonctionnel entre FRAA et CPM a un rôle critique dans l'émergence du contenu conscient chez un sujet éveillé.

Hypothèses VI. *L'état neurologique végétatif est lié à la perte de connectivité fonctionnelle entre la FRAA et le CPM.*

1.2.3. Conscience de soi et cognition motrice.

Le phénomène du membre fantôme décrit à distance d'une déafferentation périphérique (i.e. amputation) [40] est lié à des modifications adaptatives à des différents niveaux du système nerveux en particulier le cortex [41-44]. Il s'agit d'un modèle bien connu de plasticité cérébrale chronique (i.e. mécanismes structurels et fonctionnels).

Hypothèse VII.

La déafferentation périphérique aiguë et transitoire induite par des procédés d'anesthésie locorégionale (ALR) est à l'origine d'illusions perceptives analogues à celles décrites chez le patient amputé. Ces modifications aiguës de l'image du corps sont liées à des phénomènes de plasticité cérébrale rapide (i.e. mécanismes fonctionnels), à l'opposé des processus adaptatifs tardifs caractérisés chez le patient amputé (i.e. mécanismes structurels).

D'un point de vue cognitif, un mouvement imaginé est un mouvement exécuté qui n'a pas eu une traduction motrice extériorisée (i.e. théorie de la simulation neurale de

l'action) [45]. De cette manière, les effets d'une déafférentation périphérique rapide sur les représentations de l'action peuvent être analysées à partir de l'étude des imagerie mentale motrice (i.e. imagination du mouvement).

Hypothèse VIII. *L'ALR est un moyen de modulation contrôlée des représentations centrales des actions. L'étude de l'imagerie mentale permet d'analyser ces modifications centrales induites en périphérie.*

La caractérisation des modifications adaptatives induites par l'ALR est possible à partir de l'étude des mouvements imaginés. La similitude fonctionnelle qui existe entre l'imagination et l'exécution d'un mouvement est retrouvée dans ce contexte.

Hypothèse IX. *L'ALR modifie de manière transitoire le substrat neuronal des mouvements exécutés et imaginés. Lors de la réalisation d'une tâche d'imagerie mentale, cette similitude fonctionnelle doit se traduire par: 1) La conservation de l'encodage des contraintes biomécaniques. 2) La latéralisation hémisphérique des représentations manuelles. 3) L'existence d'un effet hétéromodal de la vue du membre déafférenté sur le percept et les performances du sujet.*

1.3. Vue d'ensemble de la thèse.

Le chapitre 2 est une revue de la littérature. Elle est divisée en deux sections. La première apporte une vue transversale des travaux ayant participé à la caractérisation du substrat cérébral de la conscience. Dans cette section, un intérêt particulier a été porté aux éléments convergents dans le domaine de l'anatomie fonctionnelle. Ces informations nous ont permis d'élaborer l'hypothèse d'un substrat fonctionnel, responsable de l'interaction entre niveau et contenu de la conscience. La deuxième section correspond aux données nécessaires à l'élaboration d'une approche du contenu conscient. Il s'agit des éléments propres au domaine de la cognition motrice et concernent l'implication des représentations motrices dans l'émergence de la notion de soi.

Le chapitre 3 résume la méthodologie utilisée. Les résultats de ce travail sont présentés dans les chapitres 4 et 5. Le chapitre 4 correspond aux données obtenues à l'aide des outils d'imagerie cérébrale fonctionnelle chez le patient cérébrolésé en état neurologique végétatif. Le chapitre 5 englobe les résultats issus de l'étude des mécanismes adaptatifs rapides induits au niveau central par une déafférentation

périphérique contrôlée. Le chapitre 6 représente une synthèse des principaux résultats. Enfin le chapitre 7, apporte une vue succincte des travaux en cours et des voies de recherche qui nous semblent pertinentes dans ce domaine.

CHAPITRE 2. REVUE DE LA LITTERATURE.

2.1. Lésions du système nerveux central et abolition de la conscience.

2.1.1. Définitions cliniques.

L'identification de l'état de conscience est une étape clé dans la prise en charge des patients cérébrolésés (figure 2). Cette démarche clinique est difficile comme le suggère le nombre élevé d'erreurs de diagnostic décrits dans la littérature au décours des processus pathologiques tels que l'état neurologique végétatif (jusqu'à 40% d'erreurs selon les séries) [46-49], l'état de conscience minimale [50, 51] ou encore le syndrome d'enfermement [52]. Cette difficulté diagnostique est liée en partie à la limite théorique qui représente l'évaluation des expériences subjectives chez autrui [14, 22, 53]. Par ailleurs, les fluctuations nyctémérales du niveau de conscience et les lésions des afférences motrices potentiellement associées, peuvent interférer avec l'exactitude de cette évaluation clinique.

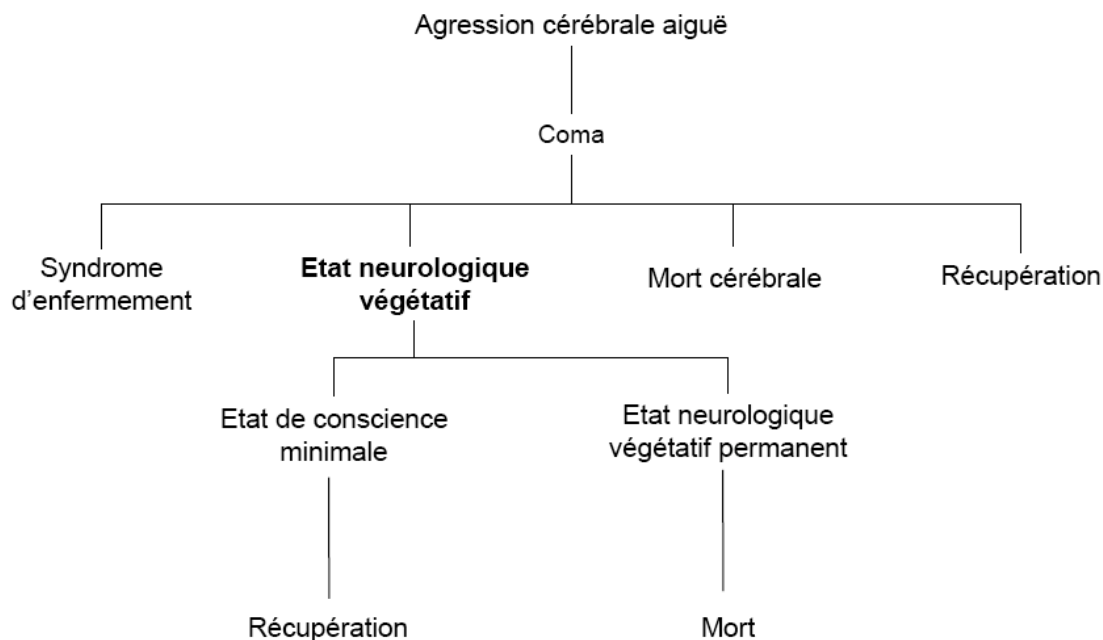


Figure 2. Principaux tableaux cliniques d'abolition de la conscience.

L'état neurologique végétatif correspond à un mode évolutif de l'état de coma. Il est caractérisé par l'abolition du contenu conscient chez un sujet vigile (i.e. conservation du niveau de conscience). Pour d'autres détails voir texte. (adaptation d'après Laureys)[39].

Le *Coma* correspond à l'abolition de la conscience liée à la disparition de la vigilance. Le patient a les yeux fermés et ne présente aucune réponse aux stimuli extérieurs [10-13]. L'échelle comportementale la plus utilisée dans ce contexte est le « Glasgow Coma Scale » [54]. Elle repose sur l'analyse des réponses induites par des stimuli verbaux et nociceptifs. La « Coma Recovery Scale-Revised » [55] de description plus récente a introduit la notion d'évaluation de la conscience de soi (à partir de l'analyse des mouvements de poursuite oculaire). L'utilisation de cette échelle à la phase aiguë post-lésionnelle, semble intéressante dans l'estimation du pronostic neurologique des patients dans cet état.

L'*Etat Neurologique Végétatif (ENV)* traduit la condition des sujets cérébrolésés, éveillés mais inconscients, incapables d'élaborer un contenu conscient [18]. Jennett et Plum ont justifié l'utilisation du terme « végétatif » à partir de la définition du Dictionnaire de Langue Anglaise d'Oxford: un être végétatif correspond à « un être vivant dépourvu d'activité intellectuelle et de vie sociale ». Depuis ce travail princeps, des critères d'évaluation clinique spécifiques ont été proposés, ayant comme dénominateur commun la mise en évidence de l'absence de réponse reproductible aux stimuli extérieurs (tableau 1). Dans ce domaine, une notion importante a été l'introduction du concept d'ENV « permanent », qui traduirait l'irréversibilité de la perte de la conscience. En effet, à partir d'une analyse de cohortes, la « Multi-Society Task Force on PVS » (1994) [56, 57] a défini des délais minimums nécessaires au diagnostic d'un tel état : 12 mois après un traumatisme crânien et 3 mois après un arrêt cardiocirculatoire récupéré. Ces éléments sont utilisés en pratique clinique courante au cours des décisions d'interruption thérapeutique [58, 59].

Le *Syndrome d'Enfermement* a été introduit par Plum et Posner [13] pour décrire les états de quadriplégie et d'anarthrie secondaires respectivement liés à des lésions cortico-spinales et cortico-bulbaires. Un examen attentif permet d'établir une communication avec ces sujets conscients à partir de l'analyse des mouvements oculaires volontaires du sujet.

Critères cliniques diagnostiques d'un Etat Neurologique Végétatif

1. Absence d'interaction avec l'examineur.
 2. Absence de comportements reproductibles adaptés aux stimuli externes.
 3. Aucune manifestation en faveur de l'utilisation du langage.
 4. Fluctuations du niveau de conscience.
 5. Préservation de l'activité du tronc cérébral et de l'hypothalamus
 6. Incontinence vésicale et sphinctérienne.
-

Tableau 1. Critères diagnostiques d'un ENV.

Proposés par "The Multi-Society Task Force on PVS" [56, 57]. Tous les items doivent être présents lors des examens cliniques répétés, réalisés à distance de l'agression initiale (> 1mois). L'évaluation doit être effectuée en dehors de tout traitement pouvant interférer avec le niveau de conscience.

Enfin, l'*Etat de Conscience Minimal (ECM)* correspond à un état de récupération neurologique supplémentaire. Caractérisé par le groupe de Aspen, il traduit l'acquisition par les patients cérébrolésés, d'une capacité aléatoire à établir une communication efficace [60-62]. Des grilles d'évaluation spécifiques ont été récemment validées dans la littérature [50, 63].

2.1.2. Éléments de neuroanatomie fonctionnelle.

2.1.2.1. L'approche anatomoclinique : travaux post-mortem

Nombreux auteurs se sont intéressés à l'étude des lésions cérébrales anatomiques associées à l'abolition de la conscience (figure 3).

Dans le cas d'un *traumatisme crânien*, les lésions les plus spécifiques concernent la substance blanche de manière diffuse. Ces modifications structurales sont secondaires à des lésions axonales étendues et semblent liées aux mouvements d'accélération et de décélération de l'enceinte crânio-rachidienne lors de l'impact traumatique [64-68]. Ces éléments ont été obtenus à partir de l'étude de modèles animaux de traumatisme crânien [69]. Le respect relatif des régions néocorticales (corps cellulaires des axones) pourrait expliquer en partie les phénomènes de plasticité adaptative observés chez l'animal. Ces mécanismes seraient à l'origine du meilleur pronostic fonctionnel de ce groupe de patients.

Les ENV d'origine *non-traumatique* sont liés essentiellement à la survenue d'accidents ischémiques (bas débit sanguin parenchymateux) et/ou anoxiques (diminution de la perfusion tissulaire en oxygène). D'autres étiologies sont moins fréquentes (vasculaires,

infectieuses, toxiques) et peu décrites dans la littérature [70-72]. Trois profils types de lésions anatomiques ont été identifiés au cours des ENV non-traumatiques. Ces ensembles lésionnels sont peu spécifiques et rarement isolés:

- Nécrose corticale laminaire diffuse ou multifocale bi-hémisphérique [70].
- Leucoencéphalopathie diffuse par atteinte nécrotique des deux hémisphères cérébraux [71].
- Nécrose sélective des noyaux thalamiques [64].

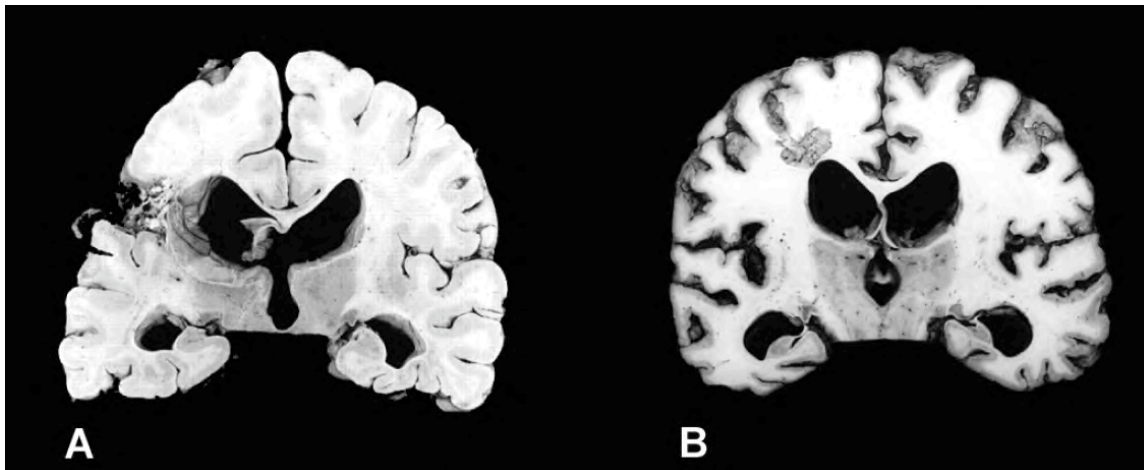


Figure 3. ENV : lésions anatomiques et mécanisme lésionnel.

Deux études anatomopathologique post-mortem sont représentées. À gauche de l'image (A) le cerveau d'un homme de 47 ans décédé en ENV, 2 ans et 4 mois après un traumatisme crânien sévère. À noter le rétrécissement du corps calleux, l'existence de lésions ischémiques anciennes dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne gauche [64]. L'image de droite (B) correspond au cerveau d'un homme de 45 ans, décédé 5 mois après un arrêt cardiaque récupéré. On peut noter l'importance de la dégénérescence corticale granulaire. Les citernes ventriculaires sont dilatées. Les noyaux thalamiques sont atrophiés de manière bilatérale [73].

Quel que soit le mécanisme lésionnel initial des *lésions secondaires* peuvent survenir de manière tardive. Dans ce contexte, Kinney et Samuels [68, 74], ont rappelé l'importance des modifications cérébrales induites par la déafférentation nerveuse périphérique (i.e. compression posturale) et l'atteinte des cordons postérieurs de la moelle épinière (i.e. origine carentielle). Par ailleurs, d'autres auteurs ont souligné l'existence de lésions atrophiées au sein des structures sous-corticales des patients en ENV. Celles-ci pourraient être le reflet des phénomènes de dégénérescence axonale rétrograde.

L'ensemble de ces données convergent sur quelques notions importantes, indispensables à l'élaboration des hypothèses cognitives que nous allons développer dans ce travail:

- *Le rôle des structures du tronc cérébral dans le maintien du niveau de conscience.* Les descriptions anatomocliniques réalisées sont en faveur du rôle majeur des structures sous-corticales dans l'élaboration et le maintien de la vigilance. Ces éléments sont compatibles avec les données de la phylogénétique (importance relative du cortex associatif chez l'homme), des études de lésions induites chez l'animal [29] et de la description sémiologique des patients anencéphales [48, 75], cliniquement superposable à celle des patients en ENV. La Formation Réticulée Activatrice Ascendante (FRAA) semble être la pierre d'angle de ces processus [31, 32, 34, 35, 76, 77].
- *Les lésions cérébrales responsables de l'abolition spécifique du contenu conscient.* Ces lésions sont généralement étendues et prédominent au niveau néo-cortical [68, 74]. Il s'agit avant tout des lésions des cortex associatifs de haut niveau et en particulier du Cortex Postero-Median (CPM). Une seule lésion anatomique focale a été décrite comme étant à l'origine d'un ENV: l'ischémie thalamique bilatérale [64]. Ces données, associées aux importantes lésions sous-corticales observées par certains auteurs dans ce contexte [65], sont en accord avec les modèles d'émergence de la conscience au sein d'un réseau neuronal largement distribué.
- *L'empreinte anatomique du mécanisme lésionnel.* Les anomalies anatomopathologiques des patients en ENV d'origine anoxo-ischémique prédominent au niveau néo-cortical et du thalamus [74]. Les agressions traumatiques induisent des lésions diffuses de la substance blanche par un mécanisme de cisaillement [65]. Cependant des lésions corticales sont possibles suite à un traumatisme crânien par le biais d'autres mécanismes vulnérants (traumatisme vasculaire, contusion du parenchyme, hématome sous ou extradural).

2.1.2.2. Anatomie fonctionnelle de la Formation Réticulée Activatrice Ascendante (FRAA).

Von Economo a été le premier à évoquer l'implication de la FRAA dans l'émergence de la conscience [78]. Au début du siècle, l'auteur a décrit chez l'animal non anesthésié, des niveaux d'altération reproductible du niveau de conscience, en rapport avec des lésions étagées de cette structure. Des travaux plus tardifs ont permis d'identifier chez le primate non humain faiblement anesthésiés, une désynchronisation globale de l'électroencéphalogramme (EEG) lors de la stimulation électrique de la FRAA [79-87]. Par ailleurs, il faut noter que des études post-mortem effectuées chez des patients

décédés en ENV ou en état de coma ont montré des lésions fréquentes au niveau de cette structure [10, 88, 89].

Les afférences de la FRAA sont nombreuses (figure 4). Ces dernières véhiculent des informations de nature diverse:

- *Intéroceptives* : En provenance des fibres nerveuses C et A δ , relayées au niveau de la lamina I de la corne dorsale de la moelle [90-96].
- *Proprioceptives* : Ces signaux en provenance des récepteurs musculaires et tendineux sont acheminés vers la FRAA via la colonne dorsale médullaire [96-98].
- *Vestibulaires* : Le noyau vestibulaire est situé au niveau pontique et possède de nombreuses projections vers la FRAA. Ces projections ont été impliquées dans la régulation des fonctions cardiovasculaire en fonction de la posture du corps dans l'espace [99, 100].
- *Sensorimotrices* : Véhiculés par la zone intermédiaire de la moelle épinière [94, 95, 101-105]. Par ailleurs, des relais cérébelleux pour ces afférences ont été décrits [106-108].

L'ensemble de ces signaux afférents est intégré de manière spécifique au niveau des différents noyaux qui constituent la FRAA. En effet, des travaux récents ont permis de montrer que cette structure semble constituée de différentes unités élémentaires mais fortement interdépendantes (figure 4) [31].

En ce qui concerne les éfference de la FRAA, Morison et Dempsey [109] ont introduit le concept du « goulot d'étranglement intralaminaire-thalamique » en faisant référence à un relais théorique au niveau du noyau intralaminaire de cette structure. Baars, dans son modèle d'intégration ascendante de la conscience a repris cette hypothèse [7-9, 20, 21]. Cependant, il faut noter que des travaux récents ne sont pas en faveur de rôle de pivot central de ce noyau de la FRAA. En effet, les informations véhiculées par cette structure (figure 4) peuvent atteindre l'ensemble du cortex soit directement [110] soit par l'intermédiaire d'autres noyaux thalamiques (i.e. noyau réticulaire) [111] ou des noyaux de la base [112].

Enfin, il faut souligner l'apport de l'imagerie cérébrale fonctionnelle dans la caractérisation du rôle fonctionnel de la FRAA. Cette approche a permis d'associer son activité à des fonctions cognitives telles que le maintien du niveau de conscience [32, 34, 35, 76, 77], la régulation du cycle circadien et du sommeil [113-117], ou encore la modulation des phénomènes attentionnels [77, 118].

Il est important de rappeler dans le cadre de ce travail, les éléments apportés par des études électro-physiologiques ayant montré la participation de cette structure dans la synchronisation de l'activité globale du cerveau [119, 120]. Ce mécanisme, impliqué dans la génération des boucles de résonance thalamo-corticales, constituerait pour certains un des substrats fonctionnels potentiels de la conscience perceptive chez l'homme [24, 121-123].

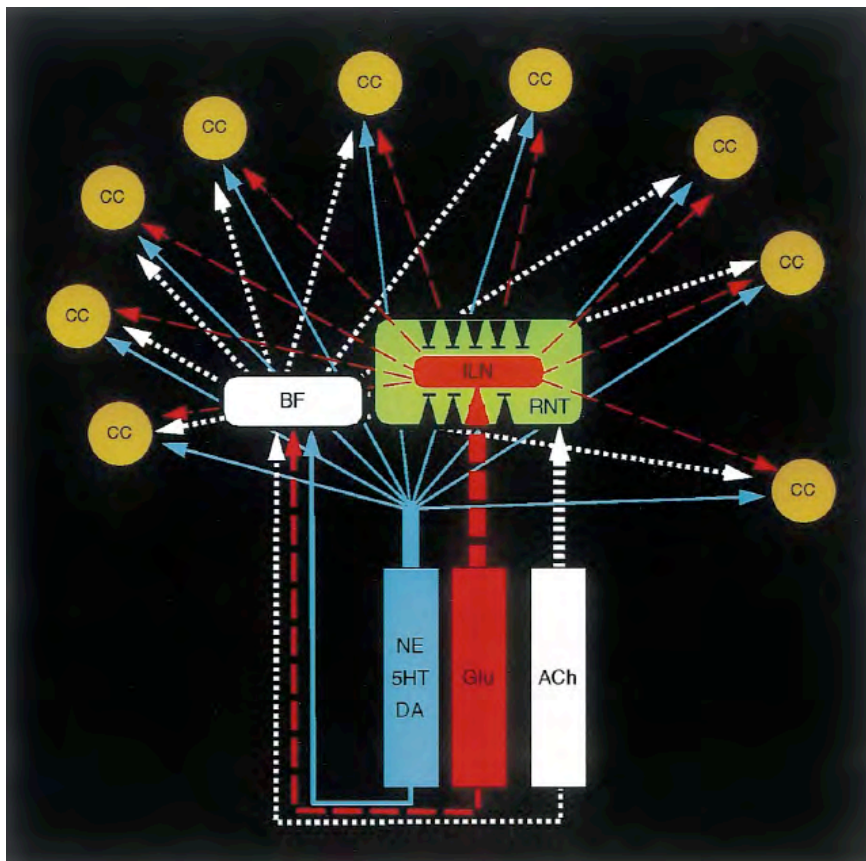


Figure 4. Anatomie fonctionnelle de la FRAA.

L'activation du cortex cérébral (CC) à partir du tronc cérébral est réalisée par l'intermédiaire de plusieurs canaux. Chaque voie est issue d'un noyau spécifique. Des efférences glutaminergiques (en rouge) sont relayées au niveau des noyaux thalamiques intralaminaires (ILN) ou des noyaux de la base (BF). Des voies cholinergiques (en blanc) se projettent au niveau du noyau réticulaire du thalamus (RNT) mais aussi au niveau des noyaux de la base. Les RNT ont une action inhibitrice sur les autres structures thalamiques (flèches noires). Enfin, il existe aussi des projections monoaminergiques vers BF et CC (en bleu) de type noradrénergiques (NE), serotoninergiques (5HT) ou dopaminergiques (DA) (adaptation d'après [31]).

2.1.2.3. Anatomie fonctionnelle du Cortex Postéro Médian (CPM).

Le cortex postéro-médian (CPM) correspond à un ensemble anatomique et fonctionnel de structures corticales situés entre le corps calleux, le sulcus pariéto-occipital, le sulcus cingulaire et la branche marginale (figure 5). Il comprend:

- Le précuneus (BA 7m).
- Le cortex cingulaire postérieur (BA 23a, b, c; BA 31)
- Le cortex retrosplénial (BA 29, 30).

Les connexions anatomiques entre ces trois éléments sont nombreuses et suggèrent une activité cohérente au sein du CPM [124-127]. Tous les composants du CPM communiquent avec le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal médian, le cortex pariétal latéral, cortex temporal supérieur et la formation parahippocampique (figure 5). Au niveau sous-cortical, de connexions ont été identifiées entre le CPM et des structures telles que le cervelet, le noyau caudé ou le thalamus [124].

L'activité métabolique du CPM est intense [37, 39, 128-130]. En effet, des travaux effectués chez le primate non humain ont montré que cet ensemble neuronal, présente la plus importante densité cérébrale en cytochrome c oxydase [131, 132], une enzyme clé dans la production d'énergie à partir du glucose.

La participation du CPM dans l'émergence de la conscience a été évoquée initialement à partir des études autopsiques réalisées chez des patients décédés dans le coma ou en état neurologique végétatif [65, 70, 133]. Nombre de travaux effectués dans ce cadre ont suggéré un lien de causalité entre les lésions de cette structure et la perte de conscience associée à ces états pathologiques. Ultérieurement, des études effectuées en imagerie cérébrale fonctionnelle ont apporté des données analogues concernant le rôle du CPM dans l'émergence de la conscience [39, 134-137].

Plusieurs travaux ont montré de manière cohérente que cette structure présente le niveau de métabolisme basal le plus important de tout le cerveau. En effet, à l'état de repos cognitif le CPM consomme environ 40% plus de glucose que chacun des deux hémisphères cérébraux [138, 139]. Chez les patients cérébrolésés, la diminution d'activité du CPM semble associée à l'apparition d'un état neurologique végétatif [39, 135]. De manière intéressante, l'augmentation ultérieure du métabolisme au niveau de cette structure semble lié à la récupération neurologique de ce type de patients [136, 140]. D'autres modèles cliniques d'abolition de la conscience ont souligné l'importance du CPM dans l'intégration des informations autour de la notion de soi (pour revue voir

[141]. A titre d'exemple, nous pouvons citer les travaux ayant identifié une corrélation négative entre l'activité métabolique du CPM et les concentrations plasmatiques des agents anesthésiques administrés (i.e. propofol) [142], ou encore l'effondrement du métabolisme de cette structure caractérisé pendant le sommeil paradoxal [115, 116]. L'ensemble de ces éléments sont en faveur d'un rôle central du CPM dans l'apparition des processus conscients. Pour certains auteurs, il pourrait participer à cette fonction en orchestrant l'ensemble de l'activité intrinsèque du cerveau (voir chapitre 2.1.4.2.).

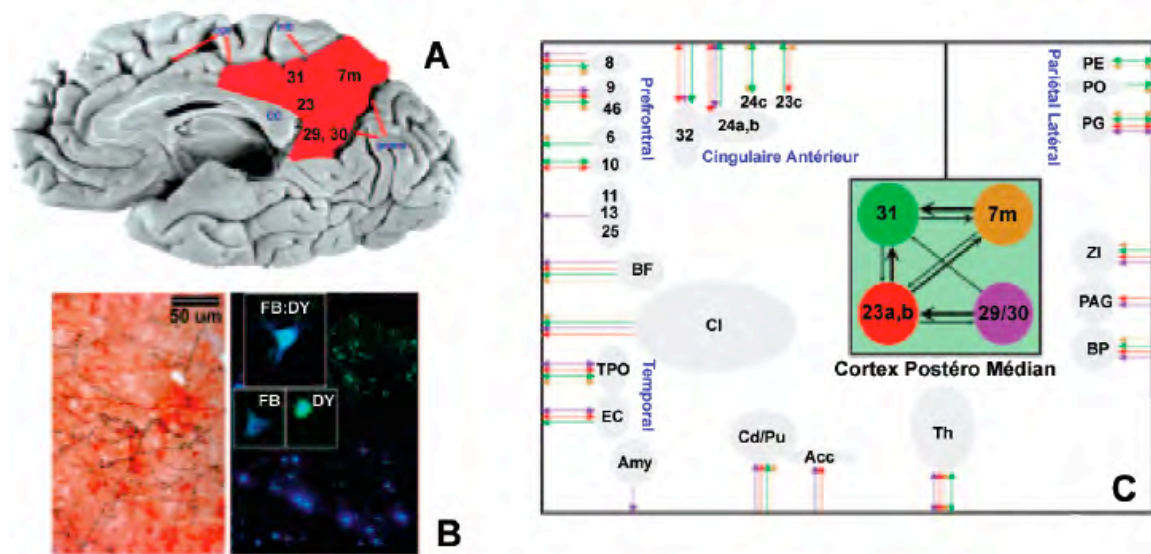


Figure 5. Anatomie fonctionnelle du CPM.

Le CPM (A, représenté en rouge) comprend les BA 7m, 23, 29-31. Cette structure présente la plus importante densité cérébrale en cytochrome c oxydase, une enzyme clé dans la production d'énergie à partir du glucose (B, immunohistochimie par microscopie confocale). À l'aide d'un marquage rétrograde (FB) et antérogrades (DY) un nombre important de connexions a été mis en évidence. Premièrement, il faut noter que les composants du CPM semblent interconnectés entre elles (C, boîte verte). L'orientation en le nombre de ces connexions sont représentés par des flèches. Par ailleurs, le CPM apparaît comme un carrefour central des connexions établies avec des nombreuses structures de haut niveau associatif (C, en bleu). Les numéros correspondent aux BA et les initiales respectivement à BF (noyaux de la base), CI (claustrum), TPO (cortex temporo-occipital), Amy (amygdale), Cd/Pu (noyau caudé et putamen), Acc (noyau accumbens), Th (thalamus), PE (cortex entorhinal), PO (cortex pariétal operculaire), PG (lobule pariétal inférieure-postérieur), ZI (zona incerta), PAG (substance grise périaqueducule), BP (pont via le cervelet). (adaptation d'après [124-127, 131, 132]).

2.1.2.4. Connectivité effective entre FRAA et CPM

L'ensemble de ces éléments de neuroanatomie convergent vers un rôle fonctionnel majeur de la FRAA et du CPM dans l'émergence de la conscience. Néanmoins, il semble important de noter que des lésions spécifiques et isolées de ces structures sont associées à l'altération des processus perceptifs sans être constamment accompagnées

d'une abolition complète de la conscience [15, 143-145]. Ces données suggèrent que ces structures sont probablement nécessaires mais non suffisantes à l'émergence de la conscience et leur participation doit s'intégrer dans un réseau fonctionnel plus vaste. C'est dans ce contexte, qu'il nous a semblé pertinent de nous intéresser aux connexions établies entre ces structures, aussi bien dans des conditions normales que pathologiques. Avant tout, nous pouvons rappeler l'importance des connexions FRAA-thalamus et CPM-thalamus que nous avons décrit dans ce chapitre. Pour certains, ces connexions peuvent correspondre au corrélat anatomique des « boucles d'activité thalamo-corticales » traduction électrophysiologique pour certains auteurs de l'accès à la conscience [5, 6, 24, 25, 121, 122, 146]. Il faut noter qu'à ce jour, aucune connexion monaminergique directe n'a été identifiée entre FRAA et CPM [124]. Néanmoins, ces deux structures semblent communiquer amplement par le biais des relais situés au niveau du thalamus postérieurs ou des noyaux de la base (voir supra). Comme nous l'avons décrit précédemment, des travaux récents ont montré que l'interaction exclusive entre la FRAA et CPM à travers un relais thalamique intra-laminaire, évoqué par Baars [7-9, 20, 21], semble peu probable chez l'homme ou le primate non humain [141].

2.1.3. Un cadre théorique pour l'étude de la perception consciente.

2.1.3.1. Les théories de la conscience.

Nous avons défini la conscience comme la capacité à percevoir l'environnement autour de la notion de soi [2]. Ce cadre conceptuel nous a permis d'intégrer la description des modèles pathologiques qui constituent l'objet de ce travail.

Plusieurs théories de la conscience ont été proposées au décours des dernières années. Une première catégorie repose sur l'hypothèse que la conscience est la propriété émergente d'un ensemble neuronal spécifique, dont le recrutement serait nécessaire et suffisant à l'apparition de la conscience. Nombre de travaux soutiennent cette hypothèse, qui corréle l'apparition de la conscience au fonctionnement des structures telles que les cortex associatifs de haut niveau [147-150]. Au sein de ces régions, la conscience pourrait être liée à des modes de fonctionnement spécifiques comme la synchronisation de l'activité neuronale sur des bandes de haute fréquence [24, 121, 122, 151-153] ou encore de la formation de coalitions neuronales dynamiques [3].

Une deuxième catégorie de théories de la conscience est liée au concept d'un « espace interne de synthèse » sous le contrôle d'un superviseur central. Ce dernier peut être représenté à l'aide de l'image d'une pièce de théâtre [7-9, 20, 21, 154]. Selon cette théorie, les informations en provenance de l'environnement sont distribuées à une « audience » des réseaux neuronaux exécutifs, situés probablement dans les cortex préfrontal et pariétal de manière bilatérale. En d'autres termes, les altérations pathologiques de la conscience pourraient être la conséquence de la diminution d'activité d'un « homonculus observateur » (i.e. « observing self ») frontopariétal. Un point de vue complémentaire au concept au modèle d'un espace interne de synthèse a été apporté plus récemment par Dehaene, Naccache et Changeux [5, 146, 155-157]. Ces auteurs ont suggéré à partir des données issues de l'étude de la perception subliminale des cibles masquées, que la conscience repose sur la distribution synchrone de l'information à partir d'un système thalamo-cortical vers des structures associatives frontales et pariétales. Ce cadre théorique est connu sous le terme « d'espace global de travail ». Une approche théorique analogue a été apportée par Tononi [25, 158], qui souligne à son tour l'importance du caractère distribuée et intégré des informations au sein de ces réseaux corticaux associatifs.

2.1.3.2. Un niveau et un contenu dans la conscience.

D'un point de vue neuropsychologique, la conscience perceptive peut être considérée comme l'association de deux composantes élémentaires : un niveau (i.e. vigilance ou « wakefulness ») et un contenu de la conscience (i.e. conscience de soi et de l'environnement ou « awareness »). Cette approche théorique repose sur la description clinique de tableaux d'altération de la conscience, au cours desquels une de ces composantes est modifiée de manière dissociée (figure 6).

Nous entendons par *niveau de conscience* le continuum comportemental qui existe entre le sommeil et l'état d'éveil. Il ne s'agit pas d'un processus binaire, mais plutôt de l'existence de niveaux progressivement croissants de vigilance. Au lit du patient, cet état correspond à la mise en évidence de périodes prolongées d'ouvertures spontanées ou provoquées des yeux [11, 18]. Le terme *contenu de la conscience* représente les pensées et les sensations propres à un individu pendant l'état d'éveil. D'un point de vue pratique, cette composante est évaluée comme la capacité qui a un individu à percevoir le monde extérieur et à interagir volontairement avec lui. L'évaluation clinique de ce paramètre repose sur l'évaluation répétée des mouvements spontanés du sujet et de sa

capacité à formuler une réponse adaptée, soutenue et reproductible à un stimulus auditif, tactile, visuel ou nociceptif [56-59, 159].

Il est important de noter que dans les conditions physiologiques le niveau de conscience semble corrélé de manière positive à son contenu. Nous avons besoin d'être éveillés pour percevoir de manière consciente notre individualité au sein de l'environnement (le sommeil paradoxal constitue une exception à la règle) [160]. Les sujets dans un coma post-lésionnel ou pharmacologique (i.e. anesthésie générale) sont inconscients parce qu'ils ne sont pas éveillés. Les sujets en état neurologique végétatif présentent un tableau d'abolition de la conscience, lié à la perte exclusive du contenu conscient. Les patients en état de conscience minimal, sont vigiles et semblent pouvoir accéder de manière fluctuante au contenu de la conscience. En fin, les sujets atteints du syndrome d'enfermement sont conscients mais des lésions spécifiques au niveau des voies motrices efférentes, sont responsables leur incapacité à communiquer [134, 161].

Ces éléments permettent de comprendre pourquoi l'ENV constitue un modèle particulièrement intéressant dans l'étude des corrélats fonctionnels de la conscience. D'un point de vue théorique, l'application du principe d'additivité des propriétés cognitives dans ce contexte (i.e. niveau et contenu de la conscience) pourrait constituer une approche originale d'identification du substrat neuronal de la conscience [21]. En effet, les lésions neuronales liées à la perte de la conscience au cours de cet état où le niveau de conscience est conservé, pourraient correspondre au corrélat neuronal du contenu de la conscience [140].

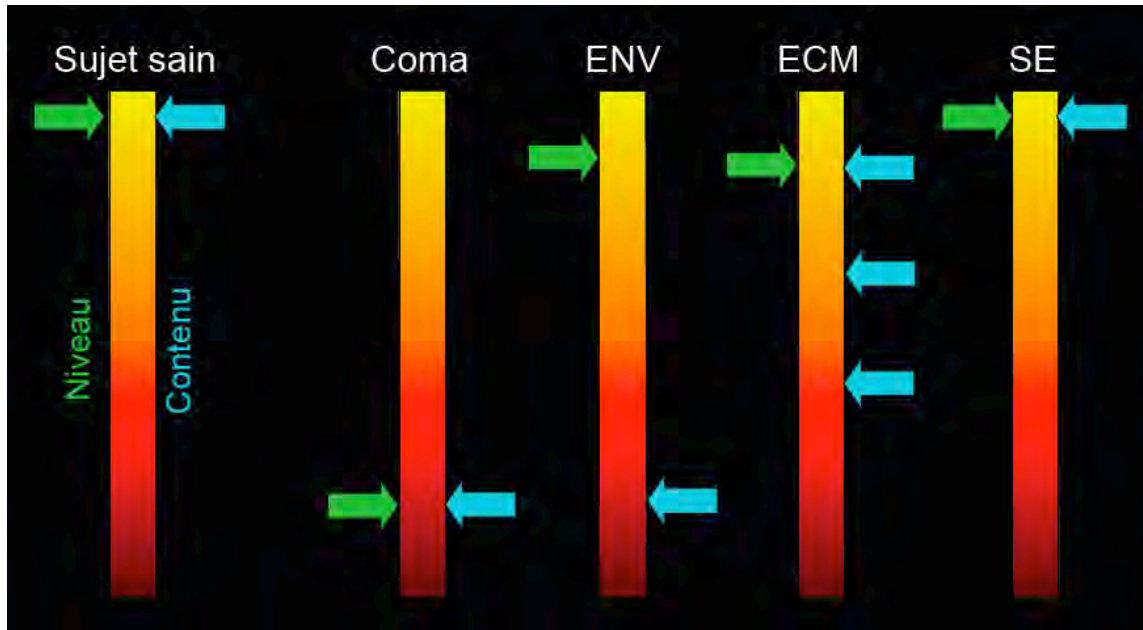


Figure 6. Un modèle de la conscience en 2D.

On remarque que par rapport au sujet normal, le patient en état neurologique végétatif (ENV) présente une abolition isolée du contenu conscient. ECM = état de conscience minimal. SE = syndrome d'enfermement. Pour d'autres détails voir texte (adaptation d'après [39])

2.1.4. Métabolisme cérébral et conscience perceptive

2.1.4.1. Le contenu de la conscience : approche globale versus régionale

L'abolition pathologique de la conscience est liée à la diminution globale de l'activité du cerveau? Si des travaux réalisés en TEP ont permis d'identifier un niveau de métabolisme diminué chez des patients cérébrolésés dans le coma (50 à 70% des valeurs d'une population de contrôle), le retour à la conscience de ces patients préalablement non-conscients ne semble pas accompagné d'une augmentation significative du métabolisme cérébral [39, 140]. Par ailleurs, à l'aide des mêmes techniques, il a été mis en évidence chez certains sujets conscients des niveaux de demande énergétique bas, comparables à ceux identifiés chez des patients cérébrolésés non-conscients [140]. L'ensemble de ces éléments est en désaccord avec l'hypothèse d'un lien de causalité entre la diminution du métabolisme cérébral global et la perte de la conscience observée en pathologie humaine.

L'analyse comparative de l'activité cérébrale « voxel par voxel » [162, 163] chez des patients cérébrolésés inconscients a permis de formuler une hypothèse supplémentaire : l'émergence de la conscience chez l'homme serait liée au recrutement fonctionnel de certaines régions du cerveau. Nous pouvons citer par exemple les travaux effectués chez

des patients en état neurologique végétatif ayant permis d'identifier chez ces patients, une diminution d'activité basale au niveau de structures associatives telles que le CPM et les cortex frontopariétaux de manière bilatérale [39, 74, 134-136]. Il faut souligner, que parmi ces régions en hypométabolisme pendant l'ENV, seul le CPM semble normaliser son niveau de demande énergétique lors du retour à la conscience [136].

2.1.4.2. L'activité intrinsèque du cerveau et la conscience.

Malgré son faible poids (2% du poids du corps) le cerveau humain consomme environ 20% de l'oxygène que nous récupérons de l'environnement [37, 38, 138]. Cette forte dépendance énergétique est aisément illustrée par la perte brutale de la conscience qui suit la diminution de perfusion de cet organe (i.e. arrêt cardio-respiratoire). De quelle manière et à quelles fins le cerveau utilise cette énergie à l'état de repos ? Les travaux effectués en imagerie cérébrale fonctionnelle durant la dernière décennie nous ont permis de mieux comprendre ces phénomènes.

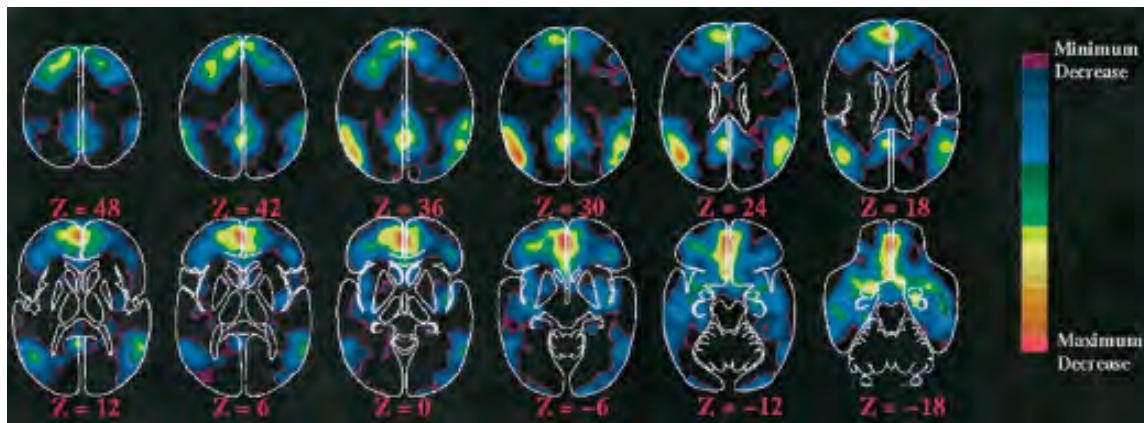


Figure 7. Débit sanguin cérébral au repos enregistré en TEP H_2O^{15} .

Images obtenues à partir d'un groupe homogène des volontaires sains, éveillés et non-engagés dans une activité cognitive spécifique. Les valeurs de Z représentent la position de la coupe sagittale par rapport à la ligne médiane. Une échelle couleur (débit croissant du bleu vers le rouge) a été utilisée pour représenter le niveau d'activité métabolique [139].

Avant tout, il faut noter que les besoins en énergie semblent être très hétérogènes au sein du cerveau (figure 7). Des études en tomographie par émission de positons (TEP) et en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont identifié une importante activité métabolique spontanée au niveau du cerveau dans des régions telles que le CPM, les jonctions temporo-pariétales de manière bilatérale et le cortex préfrontal [37]. L'étude concomitante des connexions fonctionnelles entre ces aires a montré que

ces structures travaillent de manière cohérente à l'état de repos (i.e. sujet conscient et éveillé, non-engagé dans une activité cognitive spécifique) et constituent un réseau connu sous le terme de « réseau recruté par défaut » (i.e. DMN pour *default-mode network*) [139, 164-166]. De manière intéressante, d'autres travaux ont permis d'identifier le phénomène suivant: si l'exécution d'une tâche cognitive est toujours associée à l'augmentation de l'activité des structures cérébrales spécifiquement liées à cette tâche (e.g. régions sensorimotrices pour un mouvement) elle est accompagnée constamment d'une diminution significative de l'activité métabolique au sein du réseau DMN. De cette manière, les outils d'imagerie cérébrale fonctionnelle ont permis d'identifier:

- Une organisation dynamique du cerveau à l'état basal, sous la forme de réseaux opposés (i.e. corrélation négative de l'activité du DMN comparée aux structures cérébrales engagées dans des tâches spécifiques) [139, 164].
- L'importance fonctionnelle du CPM dans l'activité du DMN. En effet ce dernier représente probablement le « nœud central du DMN » [167] et constitue donc un pivot fonctionnel indispensable [166].

À partir de ces éléments, le DMN est vu à l'heure comme un vaste réseau dont l'activité hautement organisée est à l'origine d'un mode de fonctionnement cérébral intrinsèque, en rapport étroit avec l'exécution d'une grande partie des fonctions cognitives. Cette hypothèse est en accord avec les travaux plus anciens ayant identifié au niveau cortical et thalamique une importante activité électrique organisée en l'absence de tout stimulus sensoriel ou de l'engagement dans une tâche spécifique. Il s'agit là pour certains, de la traduction de l'existence de boucles redondantes d'entrées cortico-corticales et cortico-thalamiques nécessaires à l'émergence de la conscience [24, 121, 122].

Le rôle cognitif de cette configuration dynamique a été étudié récemment chez des volontaires sains à l'aide d'acquisition en IRMf à l'état basal. Les données obtenues sont en faveur de l'implication de cette organisation dans l'émergence de la conscience perceptive. En effet, la capacité de percevoir de manière consciente un stimulus tactile d'intensité croissante semble pouvoir être prédite par l'enregistrement de l'activité respectives au niveau de ces réseaux opposés [168].

Par ailleurs, l'intense activité basale du DMN a été associée à des processus cognitifs tels que le « rêve éveillé » ou la génération des « pensées indépendantes des stimuli » [169]. Cependant, si le rôle fonctionnel de ce réseau reste débattu, il a été proposé qu'il pourrait correspondre au substrat neuronal de la conscience [170, 171].

2.1.5. Synthèse.

L'approche anatomoclinique de la conscience est en faveur de la décomposition de ce processus cognitif en deux propriétés élémentaires: un niveau (i.e. vigilance) et un contenu (i.e. ensemble des pensées et des sensations propres à un individu en état d'éveil) (figures 1 et 6)

Les modèles théoriques de la conscience convergent vers l'implication des structures cérébrales sous-corticales et médianes dans la genèse et le maintien automatiques du niveau de conscience. En ce qui concerne le contenu conscient, la distribution globale de l'information sous le contrôle d'un superviseur central semble être un point commun aux cadres théoriques les plus robustes.

Quelles sont les structures anatomiques responsables de ces deux processus? Nous avons formulé l'hypothèse d'un lien de causalité entre l'activité de la FRAA (figure 4) et du CPM (figure 5) dans l'élaboration respective d'un niveau et d'un contenu conscients. L'imputabilité fonctionnelle de ces structures dans l'émergence de la conscience repose sur:

- *Les caractéristiques anatomiques de chacun de ces éléments.* L'importance des connexions cortico-corticales et cortico-thalamiques établies entre ces aires constitue un substrat potentiel à la diffusion globale de l'information, nécessaire à l'accès à la conscience.
- *Les variations du niveau de métabolisme décrites au sein de ces structures au décours des états de conscience modifiés.* Nous avons rappelé l'importance des modifications métaboliques identifiées au sein du CPM chez les patients en ENV: cet ensemble neuronal présente une diminution spécifique d'activité chez ce type de patients et la normalisation de cette anomalie semble associée au retour à la conscience.
- *Le rôle fonctionnel de la FRAA et du CPM dans l'organisation dynamique de l'activité cérébrale à l'état de repos.* L'activité opposée de ces deux éléments, semble s'intégrer dans un mode de fonctionnement intrinsèque, structurellement compatible avec les pré-réquis théoriques du substrat neuronal de la conscience.

2.2. Déafférentation périphérique et notion de soi.

2.2.1. Déafférentation chronique et syndrome du membre fantôme.

2.2.1.1. Phénoménologie du membre fantôme.

De quelle manière, le cerveau est-il influencé par les changements qui surviennent dans la périphérie du corps? L'étude des effets d'une déafférentation périphérique sur le fonctionnement cérébral a apporté d'importants éléments de réponse à cette question.

Dans ce cadre, le modèle d'étude le mieux connu est celui du phénomène du « membre fantôme » décrit chez des patients amputés [172] ou ayant subi une neurolyse définitive [173]. Ces expériences de membre fantôme sont fréquentes (70 à 80% selon les séries) et associent un ensemble de symptômes perceptifs plus ou moins douloureux [40]. De manière intéressante, ces expériences semblent modulables par des entrées sensorielles de nature hétéromodale (vision, audition). En effet, les informations visuelles liées au port de prothèses orthopédiques [174] ou à l'utilisation de techniques de rééducation par des mouvements virtuels du membre disparu [175] semblent capables de modifier ces expériences pathologiques.

2.2.1.2. Mécanismes: la plasticité cérébrale tardive.

Certains auteurs ont situé l'origine des sensations de membre fantôme au niveau du SNP [176-178]. Cette notion est largement contestée à l'heure actuelle [41-43, 179, 180].

En effet, nombreux travaux réalisés en neuroimagerie fonctionnelle, ont identifié une importante redistribution des représentations somatotopiques au sein du cortex sensorimoteur primaire [181-186]. Le phénomène de « perception duale » décrit par ces patients (i.e. la stimulation sensitive d'une partie du corps intacte, déclenche une sensation au niveau du membre disparu) semble lié au chevauchement des représentations somatotopiques [41]. Ces données sont cohérentes avec la mise en évidence d'une réorganisation du cortex sensitif primaire, par l'apprentissage d'une tâche d'acuité tactile [187].

L'hypothèse de l'implication de cette redistribution corticale (voir figure 8) dans la genèse des symptômes algiques [42, 188, 189] a été confortée par les travaux réalisés en

stimulation magnétique transcrânienne (TMS) ayant permis d'obtenir une diminution transitoire des sensations algiques, grâce à l'excitation électromagnétique du cortex moteur primaire [190].

En résumé, les lésions nerveuses périphériques sont responsables d'une réorganisation des cartes sensorimotrices. De manière générale, ces lésions induisent une extension des représentations motrices et sensitives. Ces dernières seraient liées à la levée des inhibitions des représentations sous-jacentes en compétition, au sein d'un réseau neuronal distribué et étendu au-delà du cortex sensorimoteur [191, 192]. Au niveau cellulaire, ces mécanismes adaptatifs tardifs impliquent probablement à la fois, des phénomènes structurels (i.e. nouvelles connexions anatomiques) et fonctionnelles (i.e. réorganisation des réseaux préexistants).

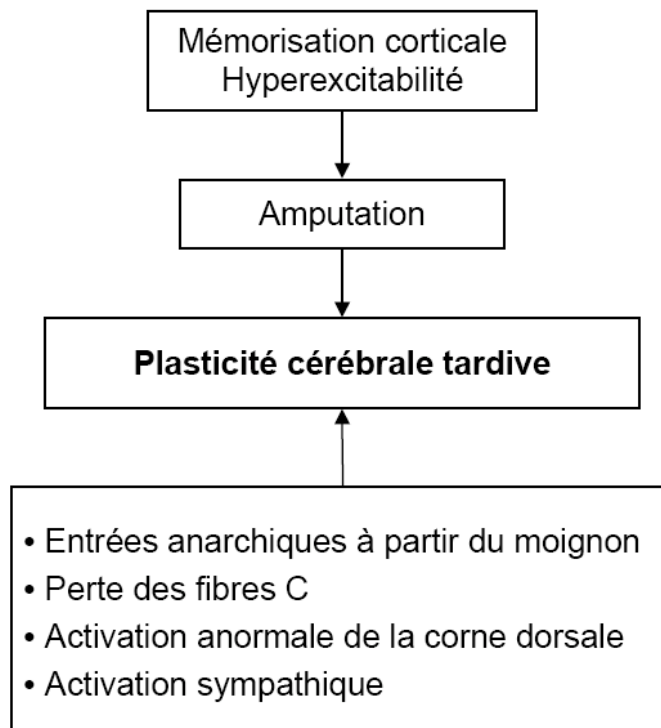


Figure 8. Physiopathologie du syndrome du membre fantôme après amputation.

Noter le rôle central de la plasticité cérébrale tardive. L'étendue de la réorganisation corticale adaptative induite par la déafferentation, est corrélée à l'intensité des douleurs associés à ce syndrome.. (adaptation d'après Flor) [43].

2.2.2. Déafférentation aiguë et syndrome du membre fantôme

2.2.2.1. Illusions perceptives induites par l'anesthésie locorégionale.

Des travaux cliniques récents se sont intéressés aux expériences de modification du schéma corporel, décrites par les patients ayant bénéficié d'une déafférentation périphérique à visée anesthésique [193-195]. Au cours de ces travaux, des illusions perceptives de modification de taille, de forme ou de posture du membre anesthésié ont été décrites. De manière intéressante, les symptômes identifiés à la phase aiguë d'une déafférentation périphérique, semblent être largement superposables aux expériences de « membre fantôme » décrites à distance d'une lésion anatomique du SNP. Nous pouvons résumer les données issues de ces travaux de la manière suivante:

- *Illusions perceptives de taille et de forme.* Les expériences de modification de taille et/ou de forme (nous utiliserons le terme: *illusions S*) d'un membre au décours d'une ALR, ont été rapportées régulièrement dans la littérature [196-198]. Cependant, les premières études systématiques, ayant individualisé ce phénomène chez un nombre important de patients, sont de description récente [193-195]. Paqueron et coll. ont suivi de manière longitudinale 52 patients ayant bénéficié d'une ALR dans le cadre d'une chirurgie orthopédique [195]. Ils ont analysé l'altération des capacités sensitives épicritiques et proprioceptives associée au phénomène de modifications du schéma corporel. Dans ce travail, les sensations de modification de taille et de forme semblaient fréquentes (96% des patients) et leur survenue précoce (8 +/- 4 minutes après la réalisation du bloc nerveux). Dans tous les cas, leur durée a été supérieure à 45 minutes (durée de l'étude). Les illusions S ont eu un délai de survenue et une incidence significativement différentes de celles des modifications posturales. De manière intéressante, ces sensations anormales ont été accompagnées de « perceptions duales », décrites initialement chez les patients amputés [199]. Enfin il faut noter qu'une corrélation significative a été mise en évidence, entre le délai de survenue de ces illusions de taille/forme et l'altération de la perception des variations thermiques.

- *Les illusions posturales.* Selon Paqueron et coll. [193, 194] ces manifestations sont fréquentes (95 à 98% des patients anesthésiés), de survenue précoce (19 +/- 9 minutes après l'ALR) et persistent pendant au moins 45 minutes (durée de l'étude). Au décours de ce travail, les expériences de modification de taille et de forme (illusions S) semblaient corrélées à l'installation d'un déficit sensitif thermo-algique, alors que les

modifications de posture (*illusions P*) étaient liées à l'altération de la sensibilité proprioceptive [193].

- *Influence des informations visuelles.*

Paqueron et coll. ont constaté le rôle majeur joué par les entrées visuelles dans les phénomènes de modification des expériences perceptives. En effet, seules les illusions P ont disparu lorsque le patient a été confronté à la vision du membre anesthésié. Ces données avaient été évoquées dans des travaux plus anciens [200, 201]. Ces éléments sont en faveur de l'existence de représentations corticales distinctes, pour les illusions P et S. Dans le cas des illusions P, ces représentations semblent être de nature hétéromodale.

2.2.2.2. Hypothèses physiopathologiques.

L'ensemble de ces éléments nous incite à penser que l'ALR peut constituer un modèle de modulation réversible de la plasticité cérébrale.

- *Illusions S*

À partir de ces données comportementales, Paqueron et coll. ont suggéré que les illusions S sont liées à l'activité d'un substrat neuronal commun: le blocage précoce des fibres nerveuses de petit calibre (A δ myélinisées et C non myélinisées), véhiculant les informations thermo-algiques [202-205]. Ce phénomène serait capable d'induire une réorganisation adaptative des représentations centrales, par analogie aux mécanismes de plasticité identifiés chez les patients amputés.

Nous pouvons préciser que cette hypothèse est compatible avec les études animales d'amputation digitale, ayant permis la description des phénomènes d'expansion des champs récepteurs des neurones situés à proximité des cellules déafférentées [206-209]. Les fibres C pourraient jouer un rôle spécifique dans la transmission des informations somatotopiques en provenance de la périphérie du corps, comme le suggèrent les travaux d'inhibition corticale, obtenues par la stimulation de ces fibres [210]. Chez le primate non humain, ces phénomènes ne semblent pas être limités au cortex sensorimoteur controlatéral car des processus d'inhibition trans-calleuse ont été décrits dans ce contexte [211].

- *Illusions P*

Ces informations semblent véhiculées de manière spécifique par les fibres nerveuses de type A β [212]. L'interruption progressive et spécifique des informations proprioceptives

véhiculées par les fibres A β , pourrait être à l'origine de phénomènes de desinhibition compétitive entre des modèles posturaux plus ou moins archaïques [213].

Il est important de rappeler dans ce contexte, que des études animales ont permis d'identifier un vaste circuit fronto-pariétal, impliqué dans l'élaboration d'une représentation centrale de la position d'une partie du corps [214-216] à partir des entrées multimodales (tactiles, visuelles, auditives). Par ailleurs, les travaux réalisés par Lloyd et coll. [217] en IRMf, semblent confirmer l'existence d'un tel réseau chez l'homme. Enfin, l'émergence d'un schéma corporel, à partir des informations visuelles et tactiles a été suggérée par des nombreuses expériences neuropsychologiques [197, 213, 218]. À titre d'exemple, nous citerons les travaux de Ramachandran et coll. [199] sur la mobilisation des membres fantômes à partir de la manipulation des images présentées par des miroirs ou les travaux de déclenchement d'une sensation tactile par la vision synchronisée d'une main prothétique [219].

2.2.2.3. Applications cliniques du modèle.

L'anesthésie loco-régionale (ALR) constitue probablement un modèle alternatif de plasticité cérébrale précoce. Utilisé largement en pratique clinique, l'ALR permet l'obtention rapide et reproductible d'une déafférentation réversible. Quelques travaux pionniers se sont intéressés à la modulation de l'activité cérébrale obtenue par l'ALR:

- Chez le sujet sain, l'anesthésie transitoire d'une main semble être accompagnée de l'augmentation concomitante des performances sensibles et motrices au niveau de la main controlatérale [220, 221]. Cette altération des performances a été corrélée aux modifications des représentations sensorimotrices centrales, identifiées à l'aide d'outils électrophysiologiques [222] ou d'imagerie cérébrale fonctionnelle [223].
- En pathologie humaine, certains auteurs se sont intéressés au potentiel thérapeutique de l'ALR en tant qu'outil de modulation de la plasticité cérébrale post-lésionnelle. Des faibles cohortes de patients cérébrolésés, à la suite d'un accident ischémique cérébral, ont bénéficié de cette nouvelle approche: l'ALR du membre non parétique a été accompagnée de l'augmentation des performances motrices statiques [224] et de l'acuité tactile épicroticienne de la main déficitaire [225]. De manière comparable, l'anesthésie proximale du membre parétique induit l'amélioration des performances motrices du même membre en sa distalité. De manière intéressante, cette modification comportementale semble liée à la réorganisation des cartes fonctionnelles cérébrales controlatérales obtenues par TMS [226].

Par ailleurs, l'impact fonctionnel de l'ALR chez des sujets présentant une lésion chronique du système nerveux périphérique a été étudié. Nous retiendrons les travaux cliniques ayant suggéré l'atténuation des expériences de membre fantôme chez des amputés chroniques, lors de l'anesthésie du membre manquant [227] ou encore les études effectuées chez des patients présentant une lésion nerveuse tronculaire d'origine traumatique (nerfs médian ou ulnaire). Dans une cohorte de patients de ce type, Björkman [228] a mis en évidence l'amélioration des performances motrices et sensitives lors de l'ALR de la main controlatérale.

2.2.3. « J'agis, donc je suis » : de la cognition motrice à la notion de soi.

Une de grandes hypothèses des neurosciences modernes est la notion que les actions ont des représentations internes précédant leur exécution et que des régions cérébrales spécifiques sont dévolues à leur élaboration. La nature des centres moteurs impliqués, leur indépendance vis-à-vis des stimulations externes et la spécificité des représentations centrales du mouvement effectué (exécuté ou imaginé) sont encore des questions ouvertes au débat.

En tout cas, les dernières données issues de la recherche dans ce domaine ont révolutionné notre façon de voir le système moteur. Loin du simple rôle d'effecteur, qui lui avaient assigné les neurosciences cognitives en début du siècle, ce système apparaît aujourd'hui comme une structure d'échange complexe, nous permettant d'acquérir des connaissances et d'interagir avec notre environnement et nos semblables.

Dans ce contexte, un élément de réflexion important, développé dans ce chapitre, est la notion que la réalisation d'une action n'est pas limitée à l'exécution du mouvement. En effet, nous décrirons les travaux ayant montré que les processus cognitifs impliqués dans l'action, commencent avant toute contraction musculaire (i.e. « covert actions » ou mouvements non-exécutés par rapport aux « overt actions » ou mouvements exécutés). Par ailleurs, nous évoquerons la notion, que de la même manière que l'action commence avant que le mouvement devienne visible, elle se termine après la fin de son exécution, une fois que l'objectif à atteindre (encodé dans une représentation spécifique) a été comparé au mouvement réellement effectué (voir figure 9).

En suivant, nous allons présenter des données pertinentes dans le cadre de cette thèse, issues de l'étude de l'imagerie mentale (i.e. imagination d'une action) en soulignant

l'apport majeur de cette approche dans la caractérisation du « contenu » de ces représentations motrices. En effet, pour certains auteurs, l'étude des mouvements imaginés constitue une approche privilégiée de l'encodage cérébrale des actions, « non polluée » [229] par l'exécution du mouvement associé.

Enfin, nous allons intégrer l'ensemble de ces éléments dans le cadre théorique homogène de la « Simulation Neuronale de l'Action » (SNA), proposé par Marc Jeannerod [45] en soulignant les prédictions théoriques propres à l'étude du modèle de déafférentation périphérique aigu que nous avons analysé (figure 10).

2.2.3.1. La représentation centrale d'une action

La complexité de nos actions traduit d'autres mécanismes que la simple activation des boucles réflexes. L'indépendance des mouvements volontaires par rapport aux stimuli extérieurs, suggère l'existence d'états internes préformés (i.e. représentations), accessibles à la volonté. Nous avons évoqué la notion que ces représentations concernent l'encodage de l'exécution de mouvement mais aussi les processus cognitifs qui la précèdent.

Il est important de noter que ces états internes liés à l'action, peuvent être recrutés en dehors de l'exécution réelle des mouvements. C'est le cas des mouvements imaginés étudiés dans ce travail. En d'autres termes, l'encodage central d'une action traduit la transition dynamique entre des phénomènes cognitifs distincts (figure 9).

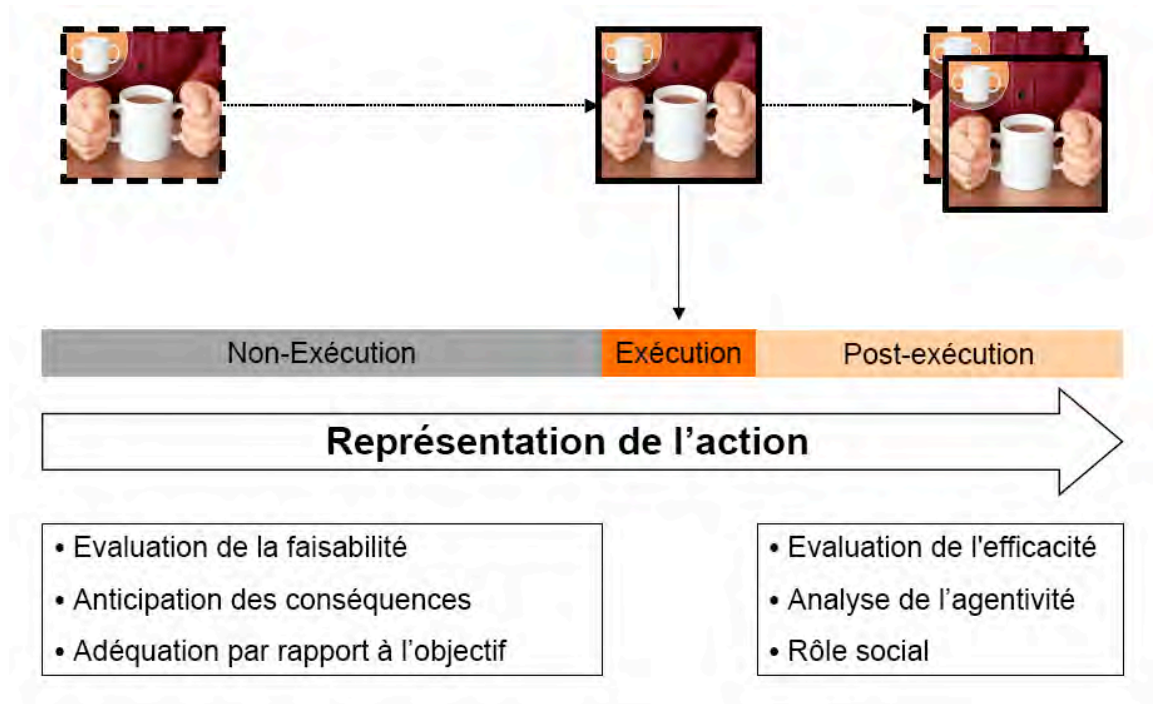


Figure 9. Représentation centrale d'une action.

D'un point de vue cognitif, une action est beaucoup plus que la simple exécution d'une séquence motrice. La représentation d'un mouvement est activée avant toute contraction musculaire (Non-Exécution ou « Covert Action »). Cette représentation se termine lors d'une phase post-exécutive, au cours de laquelle le mouvement réellement effectué (Exécution ou « Overt Action ») est comparé à l'image mentale initialement élaborée. Le rôle fonctionnel de ces phases est évoqué dans la partie inférieure de la figure.

Quels sont les corrélats neuronaux de ces représentations? De quelle manière, les notions « d'objectif à atteindre » et de « séquence motrice » sont codifiées dans le cerveau? Nous allons décrire deux approches complémentaires ayant tenté de répondre à ces questions. La première correspond à l'approche anatomoclinique initialement appliquée dans ce contexte par Hugo Liepmann[230]. En effet, les travaux pionniers de cet auteur ont permis d'identifier un tableau clinique connu sous depuis sous le terme *d'apraxie*. Il correspond à l'état pathologique au cours duquel des patients cérébrolésés, non déficitaires au niveau de la force musculaire, présentent des difficultés à exécuter des actions complexes. Des travaux ultérieurs ont montré que ce déficit est probablement lié à l'altération des représentations de l'action, en dépit de la conservation des connaissances conceptuelles propres au mouvement [231]. Les lésions responsables de ce tableau clinique semblent être situées au niveau de l'hémisphère cérébrale gauche, en particulier le cortex pariétal inférieur (gyrus angulaire et supramarginal) [232]. De manière intéressante des atteintes des structures plus ventrales et antérieures (lobule

pariétale supérieur) semblent être associés à des troubles visuo-moteurs tels que l'ataxie optique [233].

Une deuxième voie d'exploration du contenu des représentations motrices correspond à la caractérisation de l'encodage central des mouvements non-exécutés. Dans ce cadre, les travaux réalisés à partir de l'imagination des mouvements ont apporté des importants éléments de réponse.

2.2.3.2. Une approche expérimentale: l'imagination des mouvements.

D'un point de vue théorique, l'étude de l'imagination de l'action offre un accès direct au contenu des représentations motrices. Longtemps mise à l'écart des neurosciences cognitives, l'imagerie mentale a bénéficié dernièrement des approches conjointes de la chronométrie mentale, de l'étude de signaux physiologique associés et de l'imagerie cérébrale fonctionnelle.

- *La chronométrie mentale et le contenu cinématique des actions.*

La mesure de temps de réaction et du niveau de performance au cours de différents paradigmes d'imagerie mentale ont permis de caractériser le contenu des représentations dynamiques liées à l'imagination du mouvement :

- L'existence des régularités temporelles.

Depuis les travaux de Landauer [234] ayant mis en évidence pour la première fois que la durée d'exécution ou d'imagination d'un même mouvement étaient comparables, d'autres expériences ont retrouvé cet effet « d'isochronicité des performances physiques et mentales » [235]. En d'autres termes, la complexité intrinsèque des tâches semble avoir une traduction sur le plan temporel aussi bien dans le plan de l'exécution que de l'imagination du mouvement.

- La mise en évidence de règles de programmation

Parallèlement, les travaux réalisés en chronométrie mentale ont permis d'identifier au niveau de l'imagerie mentale des règles d'encodage supposées spécifiques aux mouvements réels. En effet, la loi décrite par Fitts établit [236] que le temps nécessaire à la réalisation d'une tâche est proportionnel à la précision requise pour effectuer le mouvement. Plusieurs travaux ont montré que ces règles fonctionnelles s'appliquent aussi bien aux mouvements exécutés que non-exécutés : traduction probable de la structure intrinsèque des représentation sous-jacentes.

- L'encodage des contraintes biomécaniques.

Un autre parallélisme fonctionnel entre imagination et exécution d'un mouvement a été identifié à partir de l'analyse des stratégies d'optimisation des processus liés à l'action. Nous allons évoquer en particulier l'apport des travaux effectués dans le domaine de la rotation mentale, car cette méthodologie a été utilisée dans la phase expérimentale de cette thèse. Le travail de Lawrence Parsons est particulièrement important dans ce domaine. L'auteur a décrit lors d'une tâche de reconnaissance bimanuelle, que contrairement à la rotation des formes neutres, le temps de réaction nécessaire à la comparaison des deux mains est influencé par l'angle de rotation entre les images des mains présentées, mais aussi par la direction de la rotation des stimuli. En d'autres termes la performance des sujets, lors de la réalisation de cette tâche d'imagerie intrinsèque, est liée à la trajectoire qu'aurait été suivie pour exécuter le mouvement équivalent: les sujets répondent en effectuant une rotation mentale de leur propre main afin de la superposer au stimulus présenté [236-239]. Cette notion de contrainte biomécanique dans le domaine de l'imagerie mentale, liée à la rotation d'une partie du corps, a été retrouvée à l'aide d'autres paradigmes analogues tels que la sélection d'une amplitude de préhension [240] ou l'évaluation de la faisabilité d'une action [241].

• *Les signaux physiologiques associés à l'imagination du mouvement.*

L'hypothèse d'une équivalence fonctionnelle entre mouvement exécuté et imaginé est soutenue par les données apportées par l'enregistrement des signaux physiologiques au décours de l'exécution et de l'imagination d'un même mouvement. De manière cohérente, l'ensemble des travaux effectués sont en faveur d'un recrutement comparable des processus physiologiques impliqués dans les deux conditions. Nous retiendrons comme exemple dans ce domaine les études centrées sur l'analyse des mécanismes d'adaptation du système sympathique à l'effort [242-247] ou encore les travaux ayant mesuré l'excitabilité du système moteur par EMG [248] ou TMS [249, 250].

• *L'anatomie fonctionnelle de l'imagerie mentale motrice.*

La caractérisation des corrélats anatomiques des représentations mentales d'une action a été largement favorisée par l'utilisation des outils d'imagerie cérébrale fonctionnelle.

Initialement étudié par Roland [251], l'analyse comparative de l'activité cérébrale pendant l'exécution et l'imagination des mouvements a bénéficié de nombreuses études.

À partir de ces travaux, quelques éléments peuvent être soulignés:

- L'imagerie mentale motrice est associée au recrutement reproductible d'un ensemble neural distribué. Les cartes d'activation enregistrées sont significativement différentes des cartes acquises pendant la réalisation d'autres modalités d'imagerie mentale (e.g. imagerie visuelle) [252].
- Les activations identifiées lors de l'imagination d'un mouvement sont en grande partie superposables aux activations enregistrées lors de l'exécution réelle du mouvement. Ces éléments sont clairement exposés dans deux importantes méta-analyses disponibles dans la littérature [253, 254]. Si l'implication du cortex prémoteur et du cortex pariétal postérieur dans ces deux conditions semble consensuelle, le recrutement du cortex moteur primaire est plus débattue. Certains auteurs ont apporté une vision d'ensemble à ces données à l'aide d'outils de modélisation tels que la connectivité effective [255]. Les études les plus récentes dans ce domaine ont été résumées à l'aide d'un tableau (tableau 2).

	M1		SAM		Pre-SAM		BA6		GPO		BA 44-46		BA 9-11		P. Sup		C. Ant.		P. Inf		C	
	E	I	E	I	E	I	E	I	E	I	E	I	E	I	E	I	E	I	E	I	E	I
Binfowski (2000)	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-
Gerardin (2000)	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-
Boecker (2002)	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+
Naito (2002)	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
Lacourse (2005)	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+
Higuchi (2007)	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+

Tableau 2. Imagerie cérébrale fonctionnelle : mouvement exécuté vs mouvement imaginé.

Seules sont représentées les études réalisées à partir de l'an 2000 (TEP H₂O¹⁵ et IRMf). L'augmentation d'activité au niveau d'une région, sont représentées par le signe « + ». Le signe « - » correspond à l'absence d'activation. E = mouvement exécuté, I=mouvement imaginé. M1=cortex moteur primaire, SAM=aire motrice supplémentaire, BA=aire de Brodmann, Gpo=gyrus pariéto-occipital, P Sup= cortex pariétal supérieur, P Inf=cortex pariétal inférieur, C Ant=cynulum antérieur, C=cervelet [232, 256-260]

Concernant l'activation du cortex moteur primaire (M1) au décours de l'imagerie mentale motrice, un important débat s'est développé autour de cette question au cours des dernières années (pour revue voir Lotze, 2006) [261]. En TEP H₂O¹⁵, un seul travail a mis en évidence une activation spécifique de M1 au décours d'une tâche d'imagerie mentale [256]. D'autres auteurs n'ont pas confirmé ce résultat [251, 262, 263]. Les études effectuées en IRMf sont contradictoires. Certaines sont en faveur d'une activation de M1 controlatérale [257, 258, 264, 265] voire bilatérale [259]. D'autres ne permettent pas d'identifier le recrutement de ces aires [266]. Les données issues de travaux électrophysiologiques suggèrent l'implication de M1 controlatérale, qu'il s'agisse des techniques telles que la TMS [267] ou encore la MEG [268].

La discordance qui existe entre ces différents résultats peut être liée à:

- La méthodologie employée [persistance d'une contraction musculaire au décours de l'imagination du mouvement, complexité de la tâche effectuée].
- La stratégie utilisée par le sujet [imagerie mentale kinesthésique vs visuelle] pour répondre au paradigme.
- L'évolution de l'activation de cette aire au cours du temps: la notion d'un recrutement précoce et transitoire est compatible avec la meilleure sensibilité des techniques électro-physiologiques.
- Une distribution neuronale « atypique » des motoneurones au sein du cortex moteur et prémoteur [269].

Au total, en ce qui concerne M1, les données actuelles sont en faveur d'un recrutement décroissant et non indispensable de ces neurones au décours de l'imagerie motrice. Les régions recrutées, semblent se situer plus en avant des structures homologues, activés lors de mouvements exécutés. Dans tout les cas, le recrutement potentiel de M1 s'intégrerait dans un réseau neuronal plus vaste, au sein duquel le cortex prémoteur pourrait jouer un rôle inhibiteur sur cette structure au décours de l'imagerie mentale [255].

- *Modifications de l'anatomie fonctionnelle à distance d'une déafférentation.*

La constitution du schéma corporel est un processus dynamique, lié à l'adaptation permanente d'une représentation « primordiale » aux facteurs épigénétiques en provenance de l'environnement [270]. Exécuter, observer ou imaginer une action, sont des phénomènes cognitifs analogues dont les substrats neuronaux sont partiellement superposables (cf. supra). D'un point de vue théorique, l'étude de l'imagerie mentale à

partir des modèles de déafférentation permet: [1] La dissociation formelle des composantes d'une action (absence de mouvement parasite, disparition du rétrocontrôle sensitif ou sensoriel) [2] L'analyse de modifications plastiques induites par la déafférentation, grâce à un paradigme indépendant de l'intégrité du SNP.

Au cours de la déafférentation d'un membre à un stade chronique, les capacités d'imagerie mentale ne sont pas abolies, mais sont altérées de manière significative. Nico et coll. [174], ont mis en évidence chez des patients amputés du membre supérieur, une diminution de performances et une augmentation des temps de réaction lors d'une tâche standardisée de rotation mentale [237-239]. De manière intéressante, ces auteurs ont identifié un effet de dominance du membre amputé (droite vs gauche): ce résultat est en faveur de la latéralisation des représentations centrales. Enfin, ils ont identifié dans ce cadre, une influence significative des entrées hétéromodales visuelles, fournissant ainsi une preuve indirecte du recrutement des aires cérébrales polymodales.

Concernant les substrats neuronaux sous-jacents, Alkadhi et coll. ont décrit les premiers, un recrutement comparable des structures corticales impliquées dans l'imagerie motrice chez des sujets déafferentés (lésion médullaire) et des sujets sains. Cependant, un recrutement plus important de M1c a été identifié chez les sujets déafferentés. Cette différence d'activation au sein du cortex moteur primaire semble corrélée positivement à l'intensité de l'expérience créée par le mouvement imaginé et évaluée par une échelle psychométrique.

Chez les sujets amputés, décrivant de sensations de membre fantôme il a été mis en évidence des résultats intéressants concernant les cartes d'activations cérébrales obtenues dans des conditions «mouvement exécuté» et «mouvement imaginé» du membre disparu [271-273]. Dans ces conditions expérimentales, l'activation de M1 semble être plus importante chez les sujets amputés par rapport aux sujets contrôles. L'intensité de ce contraste entre les groupes semble corrélée à l'importance du tableau algique [184].

En pratique clinique, cette réorganisation adaptative identifiée au niveau du cortex cérébrale des patients, à distance d'une déafférentation, pourrait devenir une cible thérapeutique accessible aux procédures de réadaptation fonctionnelle ayant recours à l'imagerie mentale [254].

2.2.3.3. Un cadre théorique : la Simulation Neuronale de l'Action.

- *Un modèle unique pour l'étude de la cognition motrice.*

Nous avons décrit dans ce chapitre des données expérimentales ayant caractérisé l'important parallélisme fonctionnel qui existe entre l'exécution et l'imagination d'une action. L'ensemble de ces éléments, issus des approches diverses (chronométrie mentale, analyse des signaux physiologiques, imagerie cérébrale fonctionnelle, électrophysiologie) a permis à Jeannerod [45] de proposer une théorie globale pour la cognition motrice connue sous le terme de Simulation Neuronale de l'Action (SNA). Ce cadre théorique soutient que les actions non-exécutées (i.e. covert actions) sont en fait des actions à part entière, différentes des actions exécutées par le seul fait de ne pas être associée à un mouvement réel. En d'autres termes, cette théorie prédit la similitude en termes de substrats fonctionnels des représentations des actions, qu'elles soient imaginées ou exécutées (voir figure).

Malgré cette importante similitude, il faut noter que les représentations centrales de ces deux types de mouvement sont analogues mais non identiques. Par exemple, le mouvement imaginé par rapport au mouvement exécuté semble activer le cortex moteur primaire avec une intensité moindre que son équivalent réel (tableau 2). Deux hypothèses peuvent expliquer ces différences (1) Le mouvement imaginé doit être associée à un mécanisme inhibiteur des sorties motrices, pour permettre un traitement indépendant des représentations, (2) Les afférences sensitives en provenance des effecteurs sont absentes en cas d'imagination du mouvement.

- *Implications fonctionnelles.*

La théorie de la SNA apporte un cadre conceptuel cohérent pour l'ensemble de la cognition motrice: l'observation, l'imagination ou l'exécution d'une action sont à l'origine du recrutement d'une représentation central commune. Cette capacité à simuler une action permettrait d'un point de vue théorique de configurer dans un « format moteur », biologiquement pertinent, des images motrices propres à nombreuses activités cognitives (imagination, apprentissage, imitation). Par ailleurs, cette activation commune des aires motrices cérébrales et des voies associées descendantes pourrait avoir un rôle majeur dans l'anticipation des conséquences des actions potentielles [274], ou encore dans l'élaboration de la notion d'agentivité [275].

L'hypothèse d'une similitude fonctionnelle entre l'exécution et l'imagination des actions, offre de nouvelles perspectives à la cognition motrice. Pour certains, la simulation du mouvement pourrait être le pivot fonctionnel autour duquel s'articulent des processus liés à la notion de soi, d'autrui et d'individu par rapport à l'environnement.

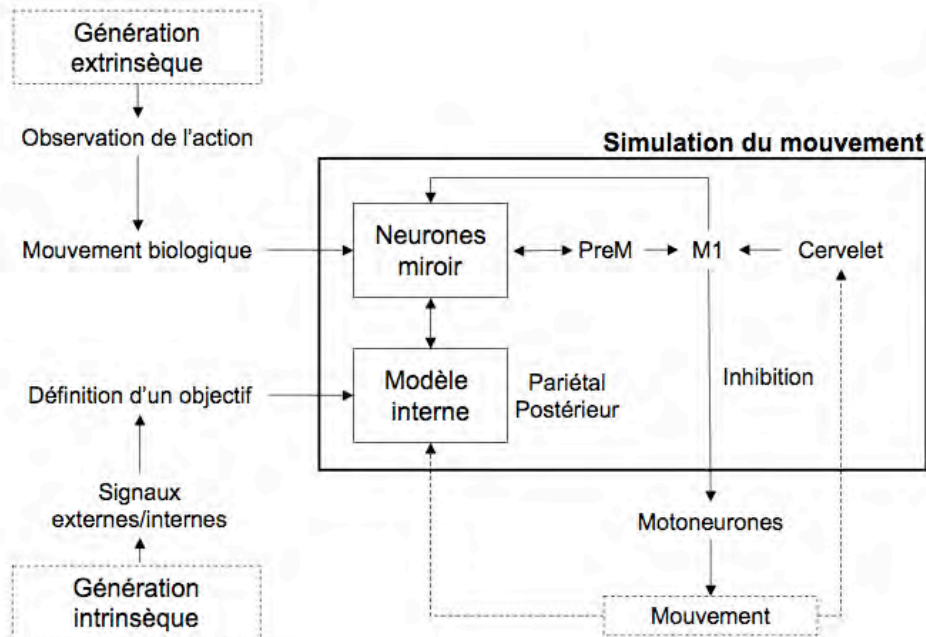


Figure 10. Le processus de simulation motrice d'une action.

Les mouvements observés, imaginés ou exécutés ont un substrat neuronal similaire. Le réseau commun de "simulation du mouvement", comprend d'abord des structures de réception telles que le cortex pré-moteur contenant les neurones en miroir et le cortex pariétal postérieur. Ces éléments interagissent pour permettre l'élaboration d'un modèle interne. Des structures exécutives sont associées: le cortex pré-moteur (PreM), moteur primaire (M1) et probablement le cervelet. Enfin, l'exécution peut être bloquée par des processus inhibiteurs. Dans le cas où l'action est exécutée, des informations enregistrées permettent la mise à jour des représentations (adapatation d'après Jeannerod) [229].

2.2.4. Synthèse.

La déafférentation périphérique aiguë et transitoire obtenue par des procédés d'ALR, est accompagnée d'un ensemble d'illusions perceptives analogues à celles décrites par les patients amputés à distance de l'agression initiale. Une particularité du tableau clinique associé à l'ALR est la dissociation temporelle des percepts liés à la notion de taille/forme (illusions S) et de posture (illusions P) du membre déafferenté. Seules les

illusions P semblent être influencées par la vue du membre anesthésié. Une corrélation significative a été mise en évidence entre la disparition progressive des sensations thermoalgiques ou proprioceptives et l'apparition des illusions S et P, respectivement. Ces éléments sont en faveur de:

- L'implication des voies sensibles ascendantes distinctes dans la genèse des illusions S et P (i.e. illusions S: fibres A δ myélinisées et C non myélinisées; illusions P: fibres de type A β).
- L'existence des substrats corticaux différents pour ces deux modalités d'illusions perceptives. Les régions cérébrales des illusions P semblent être de nature hétéromodale.
- Contrairement aux éléments cliniques décrits chez les patients amputés, le percept du fantôme créé par l'ALR semble être *immobile*. Ceci a conduit certains auteurs à proposer le concept de libération des «postures archaïques» par les phénomènes de déafférentation induits par l'ALR [213].

L'ensemble de ces symptômes perceptifs est en faveur d'un processus de modulation rapide des représentations sensorimotrices centrales au décours de l'ALR. Cependant, ces éléments ne constituent pas une preuve formelle en faveur de l'existence de ces phénomènes, car ils reposent sur la description exclusive de la perception subjective des sujets. Dans le cadre de cette thèse, nous avons voulu identifier de manière objective, les principales caractéristiques des représentations mentales associées à l'ALR. Les éléments disponibles dans la littérature, concernant la similitude fonctionnelle des mouvements effectués et imaginés nous a permis apporter un cadre théorique propice à l'élaboration de nos hypothèses de travail.

CHAPITRE 3. MATERIEL ET METHODES

3.1. Lésions du système nerveux central: Etat Neurologique Végétatif (ENV).

3.1.1. Population étudiée.

Nous avons étudié de manière prospective, 10 sujets en ENV (8 hommes et 2 femmes ; intervalle d'âge compris entre 19 et 74 ans) et 10 sujets volontaires sains (7 hommes et 3 femmes ; intervalle d'âge compris entre 21 et 65 ans). Le diagnostic d'ENV a été établi par deux cliniciens indépendants à l'étude à l'aide des grilles d'évaluation validées (tableau 1). L'ENV était lié dans 6 cas à des lésions axonales diffuses post-traumatiques et dans 4 cas il faisait suite à un arrêt cardiaque récupéré. Tous les patients présentaient une ventilation spontanée et les réflexes pupillaires, cornéens et vestibulaire étaient préservés le jour de l'inclusion dans l'étude. Le délai moyen entre l'agression initiale et l'examen TEP était de 109 jours (toujours supérieur à 30 jours, c'est-à-dire en accord avec les critères de diagnostic clinique d'ENV) [56-60]. Ce travail a été effectuées avec l'accord du CPP local.

3.1.2. Acquisitions des images TEP.

Le protocole expérimental a eu pour objectif, l'obtention d'images cérébrales en TEP H_2O^{15} au cours d'une tâche de stimulation somesthésique et lors de l'état de repos cognitif (ECAT EXAT HR, Siemens, Munich, Allemagne). Six images H_2O^{15} ont été obtenues en trois dimensions. Chaque image était constituée de 2 images élémentaires (i.e. « frames »). L'injection intraveineuse du produit de contraste radioactif a été effectuée juste avant la seconde acquisition élémentaire, pour permettre d'obtenir un pic du signal dans les 10 premiers seconds de cette acquisition. Au total huit millicuries (296 MBq) ont été injectés pour chaque série d'images. Cette procédure était complètement automatisée. Des images anatomiques par résonance magnétique nucléaire (Magenton Vision Siemens, 1,5 T) ont été acquises pour permettre l'interprétation ultérieure des images fonctionnelles.

Le paradigme utilisé pour l'étude des deux groupes était identique. La condition de stimulation a été obtenue par l'exécution passive d'un mouvement d'extension de

l'articulation métacarpo-phalangienne de l'index de la main droite (sujets sains et patients en ENV). L'amplitude du mouvement était de 30° et sa fréquence de 0,5 Hz. La reproductibilité et la synchronisation de la tâche étaient garanties par l'emploi d'un automate (Spacelab®, Issaquah, WA). L'induction du mouvement passif précédait de 30 secondes le début des acquisitions et était poursuivie 30 secondes après la fin des celles-ci (figure 11). Au décours de la condition de repos, les sujets étaient invités à rester les yeux ouverts, en laissant libre cours à leurs pensées [37]. Ces deux conditions (extension de l'index de la main droite, repos cognitif) ont été répétées une fois, séparées d'un intervalle de 8 min et présentées de manière non randomisée. Les paramètres vitaux des sujets ont été surveillés pendant la procédure.

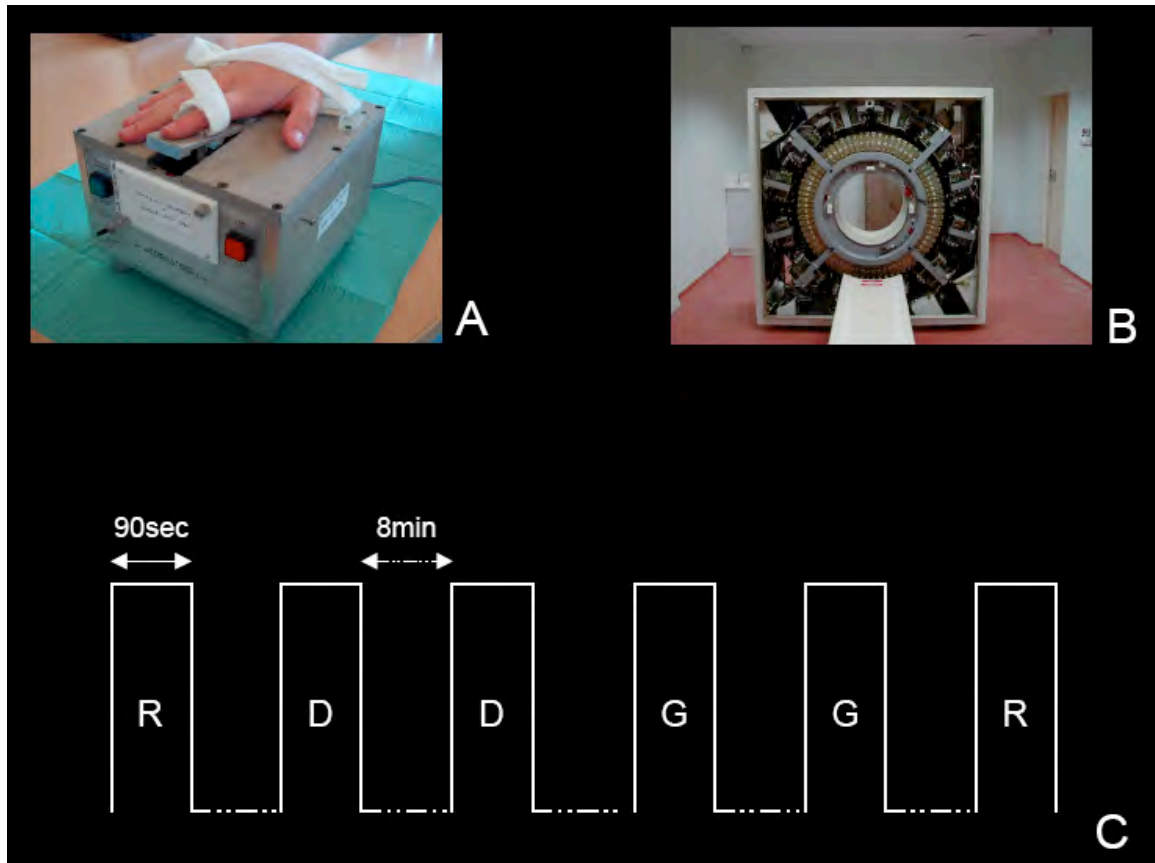


Figure 11. Paradigme expérimental en TEP H₂O¹⁵.

Les variations du débit sanguin cérébral ont été analysées en TEP H₂O¹⁵ (vue de la caméra en B). Des conditions de repos cognitif (R) et de stimulation sensitive (D pour main droite, G pour main gauche) ont été présentées de manière non randomisée (C). Un automate a permis l'exécution du mouvement passif nécessaire à la phase de stimulation (A).

3.1.3. Analyse statistique.

Les données TEP ont été réalignées (d'après l'atlas proposé par le *Montreal Neurological Institute*) normalisées dans l'espace et lissées (8 mm^3). Le traitement des images repose sur une comparaison statistique pixel à pixel des acquisitions faites lors des phases de mouvement passif versus celles obtenues lors des phases de repos. L'analyse statistique est centrée autour modèle général de régression linéaire appliqué par le logiciel SPM 5 (*Welcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London UK*) [163]. Une analyse en effet fixe entre ces conditions a été effectuée. Les cartes des différences d'activation (i.e. augmentation du signal par rapport au repos) et de désactivation (i.e. diminution du signal par rapport au repos) ont été présentées avec un seuil de $p < 0,05$ corrigé pour permettre des comparaisons multiples (p_{FWE} -family wise error-). Une taille pour l'ensemble de voxels supérieure à 40 a été utilisée dans tous les cas. Ces deux seuils ont été choisis pour permettre de rejeter des faux positifs. Les contrastes entre les cartes des différents groupes, ont été calculés grâce à une ANCOVA en mesures répétées. Par ailleurs, les données des patients et des sujets sains obtenues à l'état de repos ont été comparées à l'aide d'un test de t bilatéral. De manière analogue les cartes d'activation et de désactivation obtenues chez des ENV d'origine traumatique ont été comparées aux cartes enregistrées chez des ENV d'origine anoxique (test de t bilatéral).

Enfin, une approche par « interaction psychophysiologique » [276, 277] a été réalisée au décours des différentes conditions. De cette manière nous avons pu étudier la connectivité fonctionnelle entre des régions d'intérêt et le reste du cerveau selon une approche à effet fixe. Les résultats ont été considérés comme étant significatifs à partir d'un seuil p corrigé $< 0,05$.

3.2. Lésions du système nerveux périphérique : Anesthésie Locorégionale (ALR).

3.2.1. Population étudiée.

- *Analyse temporelle des illusions perceptives.*

Les patients ont donné leur consentement en accord avec les principes de la convention d'Helsinki. Ce travail a été approuvé par le comité de revue local (CPP, CHU Toulouse, France). Vingt patients ayant subi une intervention chirurgicale orthopédique du membre supérieur sous ALR ont participé à l'étude. Les critères d'exclusion ont été l'existence d'une pathologie neurologique ou psychiatrique, d'une infection au niveau du point de ponction, d'un niveau de douleur supérieur à 30 sur une échelle visuelle analogique comprise entre 0 (pas de douleur) et 100 (maximal imaginable pain) ou l'échec du bloc nerveux initialement effectué. Ce dernier a été défini par l'absence de bloc sensitif (chaud-froid, arthrokinésie, pallesthésie, pique-touche) ou moteur, au niveau d'un territoire (musculo-cutané, médian, radial, ulnaire) 60 minutes après la ponction initiale. Aucun agent sédatif ou anxiolytique n'a été administré avant ou pendant la période de l'étude.

- *Reconnaissance bimanuelle.*

Les patients ont donné leur consentement en accord avec les principes de la convention d'Helsinki. Ce travail a été approuvé par le comité de revue local (CPP, CHU Toulouse, France). Vingt sujets droitiers (Edinburgh Inventory) [278] ont participé à l'étude. Dix sujets ont bénéficié d'une ALR de leur membre supérieur dominant et dix autres sujets de leur membre non dominant. L'indication de l'ALR était indépendante de l'étude (intervention chirurgicale programmée du membre supérieur). Nous avons utilisé des critères d'inclusion et d'exclusion, analogues à ceux décrits dans le paragraphe précédent (i.e. analyse temporelle des illusions perceptives).

3.2.2. Analyse temporelle des illusions perceptives.

- *Blocs nerveux périphériques.*

Tous les patients ont bénéficié d'un bloc nerveux du plexus brachial par un abord infraclaviculaire [279]. Tous les blocs ont été effectués à l'aide d'un stimulateur nerveux et d'un repérage échographique (figure 12). Le membre anesthésié était placé en abduction (90° bras par rapport au corps) avec le coude en extension (180°). Après

repérage, la peau était désinfectée et une aiguille isolée de 22G/100 mm (Stimuplex B; B. Braun, Boulogne-Billancourt, France) a été connectée à un stimulateur nerveux (Stimuplex©, HNS 11; B Braun, Melsungen Allemagne. Autres réglages: 1Hz, 100 microsec, 1.5 mA). Une injection unique de ropivacaïne 0,75% a été effectuée dans tous les cas (volume total de 30 ml) après obtention d'une réponse motrice spécifique (radial, médian, ulnaire, musculocutané). L'intensité de stimulation atteinte a été inférieure à 0,5 mA lors de chaque procédure.

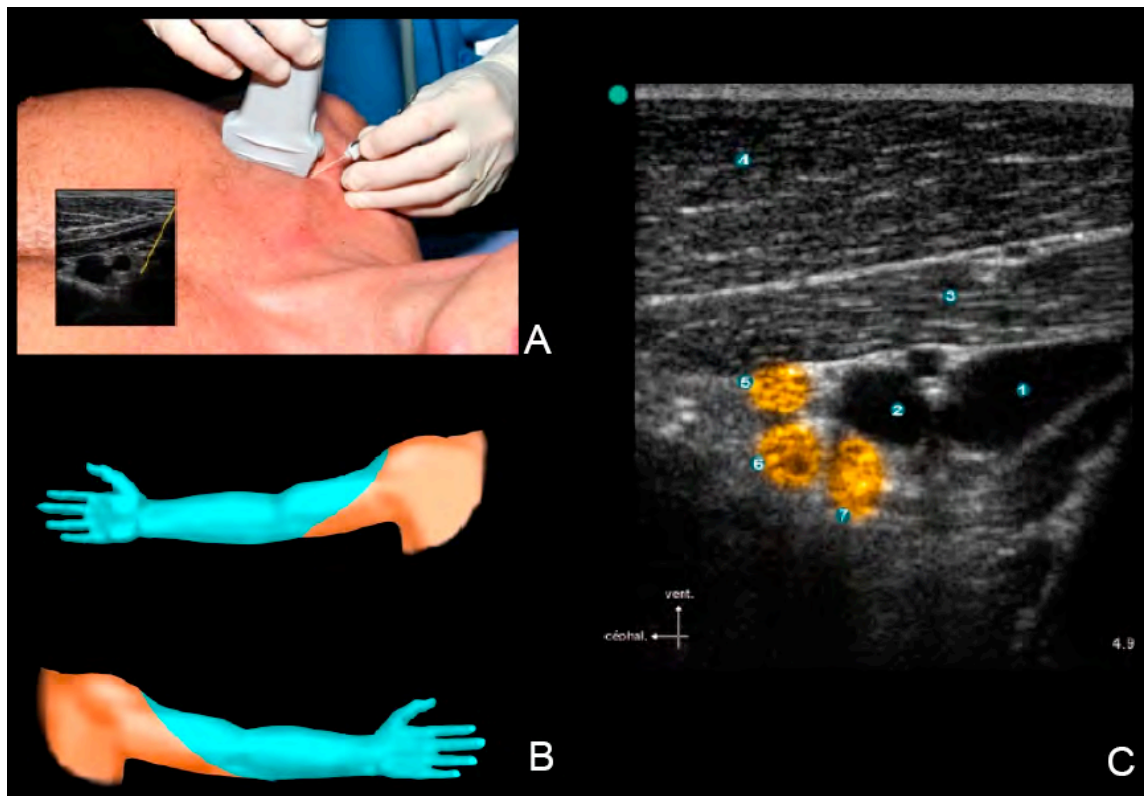


Figure 12. Procédure de déafférentation aiguë par anesthésie locorégionale.

La déafférentation aiguë a été obtenue par un abord infraclaviculaire (réf) du plexus brachial. Tous les blocs ont été effectués à l'aide d'un stimulateur nerveux et d'un repérage échographique (A). Une injection unique de ropivacaïne 0,75% a été effectuées dans tous les cas (volume total de 30 ml). Les territoires nerveux déafférentés par l'ALR ont été schématisés (en bleu, B). Une image échographique a été reproduite : on peut distinguer le plan musculaire (C3, 4) les vaisseaux sous-claviers (C1, 2) et les faisceaux nerveux ciblés lors de la procédure anesthésique (en jaune, C5-7).

- *Évaluation multimodale de la sensibilité et de la motricité.*

L'accès aux informations visuelles en provenance du membre étudié a été contrôlé à l'aide d'un cache. Des tests sensitifs et moteurs ont été effectués immédiatement après la fin de la ponction anesthésique puis toutes les 5 min pendant 60 min au niveau du dernier territoire bloqué. Par ailleurs, ces tests ont été appliqués aux autres territoires

bloqués 15, 45 et 60 min après la réalisation du bloc, pour permettre de vérifier la qualité globale de l'anesthésie avant la chirurgie. Les sensations étudiées ont été le pique-touche, le froid (tube en verre contenant de l'eau à 16°C), le chaud (tube en verre contenant de l'eau à 42°C), le frottement (« lighth rubbing ») et la proprioception évaluée par deux méthodes complémentaires: l'identification de la position d'un segment du membre (i.e. arthrokinésie, [280]) et la perception des vibrations appliquées au niveau d'une jonction articulaire à l'aide d'un diapason (i.e. pallesthésie, [281]). La motricité a été étudiée à partir de la force d'un mouvement volontaire. Une échelle qualitative a été utilisée [193-195]. Il s'agit d'une échelle à 3 points, avec 2 correspondant à une sensation ou à un mouvement normal, 1 représente une sensation ou un mouvement altéré et 3, une sensibilité ou une motricité abolie.

- *Évaluation des illusions perceptives.*

Avant la procédure anesthésique, les patients ont été informés de la survenue potentielle d'illusions perceptives. Le membre étudié restait en abduction et l'accès aux informations visuelles a été contrôlé à l'aide d'un cache. Immédiatement après la fin de la ponction, puis toutes les 5 min pendant 60 minutes les patients ont été encouragés à décrire leurs sensations durant une interview qui s'est déroulée en deux étapes [193-195]. Pendant la première étape, l'investigateur n'apportait aucune information précise concernant le type de modification perceptive puis pendant la deuxième étape, on demandait au sujet de manière systématique de se focaliser sur les notions de taille, de forme, de posture et de mouvement des segments du membre anesthésié. Les rapports subjectifs des patients ont été recueillis dans leur intégralité et ont été représentés à l'aide de schémas simplifiés. Le cache visuel a été retiré 60 minutes après la procédure anesthésique et les illusions perceptives ont été analysées immédiatement puis toutes les 5 minutes pendant 15 minutes après la vue du membre déafferenté.

3.2.3. Reconnaissance bimanuelle au décours de l'ALR du membre supérieur.

- *Blocs nerveux périphériques.*

Tous les patients ont bénéficié d'un bloc nerveux du plexus brachial par un abord infraclaviculaire [279]. Les modalités de réalisation de cette procédure anesthésique ont été décrites précédemment (figure 12). Immédiatement après l'ALR le membre a été placé en abduction (90° par rapport à l'axe du corps) avec le coude en extension (180°) pour éviter tout contact du membre anesthésié avec le reste du corps.

- *Évaluation multimodale de la sensibilité et de la motricité*

L'accès aux informations visuelles en provenance du membre étudié a été contrôlé à l'aide d'un cache. Des tests sensitifs et moteurs ont été effectués immédiatement après la fin de la ponction anesthésique puis toutes les 5 min pendant 60 min au niveau du dernier territoire bloqué. De manière analogue à l'évaluation réalisée lors de l'analyse temporelles des illusions perceptives, différentes modalités sensitives et la motricité ont été testées. Les données obtenues ont été colligées à l'aide de l'échelle décrite [193-195].

- *Évaluation des illusions perceptives.*

Immédiatement après la fin de la ponction, puis toutes les 5 min pendant 60 minutes les patients ont été encouragés à décrire leurs sensations durant une interview qui c'est déroulée en deux étapes [193-195]. Pendant la première étape, l'investigateur n'apportait aucune information précise concernant le type de modification perceptive puis pendant la deuxième étape, on demandait au sujet de manière systématique de se focaliser sur les notions de taille, de forme, de posture et de mouvement des segments du membre anesthésié. Les rapports subjectifs des patients ont été recueillis dans leur intégralité et ont été représentés à l'aide de schémas simplifiés. Le cache visuel a été retiré 60 minutes après la procédure anesthésique et les illusions perceptives ont été analysées immédiatement puis toutes les 5 minutes pendant 15 minutes après la vue du membre déafferenté.

- *Stimuli.*

Il s'agit d'images des mains droites et gauches, présentées sous de points de vue et d'angles de rotation différents selon la description de Parsons [237-239]. Nous avons utilisé des images des mains en noir et blanc et en 3D, dont la taille correspond approximativement à 2/3 de la taille d'une main réelle (Poser©). Chaque image, correspondant à un point de vue, a été présentée à l'aide d'un ordinateur portable (figure 13). Quatre points de vue ont été analysés: deux sur un plan frontal (dorsal, palmaire) et deux sur un plan latéral (radial, ulnaire). Pour chaque point de vue, les mains ont suivi des rotations liées à 12 angles différents (de 0 à 360°, par des paliers de 30° à partir d'une position arbitraire initiale où tous les doigts pointent vers le haut). Six orientations correspondent à des postures facilement accessibles, car liées à des mouvements plus écologiques (mains droites: angles 30° à 120° dans un sens horaire ; mains gauches: angles 330° à 120° dans un sens antihoraire). Les six images restantes représentent des postures moins écologiques (i.e. nécessitant la réalisation des mouvements plus

inhabituels de la part du sujet pour reproduire la posture à partir de son propre point de vue) [174].

- *Le paradigme de reconnaissance bimanuelle.*

Les sujets ont été installés confortablement en position demi assise. Le membre à anesthésier était situé en abduction à 90° et caché à l'aide d'un rideau amovible. Le membre controlatéral restait en adduction le long du corps. Les images des mains ont été présentées à l'aide d'un ordinateur portable situé en face du sujet. On a demandé aux sujets d'observer attentivement chaque image présentée puis d'identifier, le plus rapidement et le plus efficacement, les images de mains droites et les images de main gauches. L'examineur commençait chaque séance de test en appuyant une touche de l'ordinateur. Une croix de fixation apparaissait alors au milieu de l'écran et restait visible pendant 200 ms. À peine disparue, une nouvelle image représentant une main était affichée au même endroit. Ce stimulus restait visible jusqu'à l'enregistrement du début de la réponse donnée par le sujet. Les sujets devaient alors identifier la latéralité des images en apportant une réponse verbale précise : « droite » ou « gauche » (réponses en français). L'enregistrement des réponses était obtenu à l'aide d'un microphone relié à l'ordinateur.

Le temps de réaction et l'intégralité des réponses données par les sujets ont été enregistrés pour chaque essai (i.e. chaque image présentée). Le temps de réaction (TR) correspondait à l'intervalle de temps qui séparait l'apparition du stimulus et le début de la réponse verbale. Les TRs inférieurs à 300 ms et supérieurs à 15000 ms ont été exclus des analyses. La structure phonétique des deux réponses (i.e. droite, gauche) est à l'origine d'une augmentation aisément identifiable de l'intensité acoustique et a permis l'utilisation d'un même niveau de seuil pour le déclenchement du dispositif d'enregistrement. Chaque réponse enregistrée a été vérifiée manuellement par l'investigateur.

Chaque sujet a effectué au total, six séances randomisées de 96 images. Chaque séance comprenait 48 images de mains droites et 48 images de mains gauches présentées selon quatre points de vue (dorsal, palmaire, radial, ulnaire) et douze orientations (six écologiques et six non écologiques). Trois conditions ont été étudiées chez tous les sujets: « basale » (i.e. absence de déafférentation), « déafférentation » (i.e. bloc sensitif et moteur sans accès visuel au membre anesthésié), « vision » (i.e. bloc sensitif et moteur et membre anesthésié accessible à la vue). Pour chaque condition, deux séances de 96 images séparées d'un intervalle de 5 minutes ont été présentées. À fin de limiter

un biais potentiel par effet d'ordre, l'état « basal » a été enregistré de manière randomisée, soit immédiatement avant la procédure d'ALR, soit 24 heures après celle-ci lors de la disparition complète du bloc nerveux.



Figure 13. Stimuli utilisés dans le paradigme de reconnaissance bimanuelle.

Exemples des images des mains droites et gauches présentées. Deux points de vue frontaux (dorsal, palmaire) et deux latéraux (radial, ulnaire) ont été étudiés. Pour chaque point de vue, les images ont suivie une rotation liées à 12 postures différentes (rotations par palliers de 30°, de 0° à 360°). L'ensemble des stimuli ont été regroupés pour permettre leur analyse ultérieure. (orientations écologiques vs. non écologiques).

3.2.4. Analyse statistique.

- *Analyse temporelle des illusions perceptives.*

Les données ont été exprimées en moyennes +/- SD. La normalité des données a été vérifiée à l'aide d'un test de Kolmogorov-Smirnov. Les comparaisons entre deux moyennes ont été effectuées à l'aide du test de Student. Une Analyse en Composantes

Principales (ACP) avec rotation Varimax [282] (axes factoriels présentant une valeur propre supérieure à 1) a été appliqué à l'ensemble des temps d'apparitions des distorsions perceptives et des dysfonctions sensitives. L'ACP est une procédure mathématique permettant de réduire le nombre de variables potentiellement corrélées, à partir d'une redistribution des données autour des nouvelles variables, moins nombreuses et non corrélées entre elles. Ces nouvelles variables, nommées « composantes principales » sont représentés sous la forme d'axes orthogonaux, le long desquels la variabilité des données est organisée de manière décroissante (i.e. eigenvalues). L'intérêt de cette approche non paramétrique est de permettre une analyse multivariée, dont la solution est unique et indépendante des hypothèses élaborées à priori, concernant la distribution des données étudiées.

Toutes les valeurs de p sont bilatérales et des valeurs inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives. Les analyses ont été effectuées sous Statistica[®] 7.0.

- *Reconnaissance bimanuelle.*

Pour chaque sujet, l'exactitude des réponses correspond à la proportion des réponses correctes parmi les essais valides. Seuls les temps de réactions (TR) des réponses correctes ont été pris en compte dans les calculs. Cette proportion a été soumise à une transformation arcsin pour satisfaire les conditions de normalité. Cette normalité des distributions des TR et des proportions des bonnes réponses a été vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Selon une approche décrite dans des travaux précédents [174], les 12 différents points de vue des stimuli présentés ont été regroupés pour permettre leur analyse ultérieure (figure 13). La distribution dans ces sous-groupes est liée à la difficulté d'exécution des mouvements réels équivalents pour atteindre la posture représentée (orientations écologiques vs. non écologiques, voir supra). Pour évaluer la validité de notre paradigme, nous avons effectué séparément deux ANOVAs à mesures répétées à trois facteurs (facteurs: image présentée – main dominante, main non dominante; point de vue - dorsal, palmaire, radial, ulnaire; orientation - écologique, non écologique) sur les TRs et les proportions de bonnes réponses des tous les sujets dans la condition «basale». Ensuite, pour analyser l'effet de la déafférentation périphérique, deux ANOVAs indépendantes à mesures répétées et à quatre facteurs ont été réalisées sur les TRs et les proportions de bonnes réponses (facteurs: condition – basale, déafférentation; image présentée; point de vue; orientation). L'influence du caractère dominant ou non du membre déafferenté a été étudiée en tant que prédicteur catégoriel (déafférentation du membre dominant vs déafférentation du membre non dominant) lors

de deux ANOVAs indépendantes à trois facteurs (facteurs: image présentée; point de vue; orientation), effectuées sur les TRs et les proportions des bonnes réponses des tous les patients lors de la condition « déafférentation ». Enfin, l'effet des entrées visuelles en provenance du membre déafférenté a été étudiée à l'aide de deux ANOVA séparées à quatre facteurs (facteurs: conditions – basal, déafférenté, vision; image présentée; point de vue; orientation) dont le prédicteur catégoriel était la dominance du membre anesthésié.

Le test de Newman-Keuls a été utilisé pour l'analyse *post hoc* des interactions significatives. Les analyses ont été effectuées sous Statistica[®] 7.0.

CHAPITRE 4. RESULTATS I. ABOLITION DE LA CONSCIENCE CHEZ LE SUJET CEREBROLESE

4.1. Corrélats neuronaux de l'état neurologique végétatif: Analyse de l'activité cérébrale à l'état de repos et lors de l'exécution d'un mouvement passif.

4.1.1. Introduction.

L'Etat Neurologique Végétatif (ENV) définit un processus pathologique d'abolition de la conscience au décours duquel les patients conservent un état d'éveil en l'absence de toute expérience perceptive (i.e. abolition du contenu conscient, en présence d'un niveau de conscience préservé, voir figures 2 et 6) [18, 283]. L'identification, à l'aide d'outils d'imagerie cérébrale fonctionnelle, des corrélats neuronaux de cet état présente un double intérêt :

- D'une part, elle pourrait participer à l'évaluation objective du niveau de conscience des patients cérébrólésés [39, 140, 284]. En effet, le diagnostic clinique d'ENV est difficile [46, 161, 285-287] car il dépend des capacités de communication résiduelles du sujet [147, 149] et de la reproductibilité des tests comportementaux utilisés [39, 134, 150, 288].
- D'autre part, l'étude du fonctionnement cérébral de ces patients pourrait s'intégrer dans l'identification du substrat neuronal de la conscience perceptive [284] et plus particulièrement de son *contenu*, théoriquement aboli au cours de cette pathologie.

La FRAA constitue un pivot central (voir figure 4) dans l'intégration des informations sensibles [31] et son activité permet la modulation nyctémérale du niveau de conscience [32, 34, 76, 117, 289]. Aucune anomalie n'a été identifiée au niveau de cette structure au cours des ENV. L'activité du cortex postéro-médian (CPM) et en particulier le précuneus, a été impliquée dans le traitement des informations hétéromodales autour d'un référentiel centré sur la notion de soi [141, 290]. Pour certains, le CPM constitue un élément indispensable à l'élaboration de la conscience perceptive [36, 170, 284, 290]. Le métabolisme de cette structure est altéré au cours des ENV [39, 135] et il redevient normal lors du retour à la conscience [136]. Chez le sujet sain, l'activité de la FRAA et du CPM sont corrélées de manière négative à l'état de repos et les variations basales de

leur métabolisme permettraient de prédire si un stimulus somesthésique présenté ultérieurement sera perçu ou non de manière consciente [168]. À partir de ces éléments nous avons testé l'hypothèse physiopathologique d'une anomalie fonctionnelle au niveau du CPM et de la conservation de l'activité de la FRAA chez les patients par rapport aux sujets contrôles, pour expliquer la dissociation clinique entre niveau et contenu conscients, observées chez les patients. Enfin, étant donnée que l'interaction FRAA et CPM a été impliquée dans la perceptions consciente des stimuli somesthésiques, nous avons tester une deuxième hypothèse : les anomalies métaboliques que nous allons identifier au niveau du CPM, sont liées à une déconnexion fonctionnelle entre cette structure et la FRAA.

4.1.2. Résultats.

- *Caractéristiques démographiques des patients.*

Nous avons étudié de manière prospective, 10 sujets en ENV (8 hommes et 2 femmes ; intervalle d'âge compris entre 19 et 74 ans) et 10 sujets volontaires sains (7 hommes et 3 femmes ; intervalle d'âge compris entre 21 et 65 ans). Le diagnostic d'ENV a été établi par deux cliniciens indépendants à l'étude à l'aide des grilles d'évaluation validées [56-59]. L'ENV était lié dans 6 cas à des lésions axonales diffuses et dans 4 cas il faisait suite à un arrêt cardiaque récupéré. Tous les patients présentaient une ventilation spontanée et les réflexes pupillaires, cornéens et vestibulaire étaient préservés (tableau 3). Le délai moyen entre l'agression initiale et l'examen TEP était de 109 jours (toujours supérieur à 30 jours).

Les paramètres vitaux enregistrés chez les sujets sains et les patients n'ont pas été modifiés durant la procédure expérimentale (pression artérielle, fréquence cardiaque, saturation transcutanée en oxygène, capnométrie). Tous les patients sont restés en ENV un mois après l'examen TEP.

Patient	Age	Sexe	Étiologie	GCS	TEP
ENV 1	64	M	Lésions anoxo-ischémiques (ACR)	E4,V1,M2	2 months
ENV 2	50	M	Lésions axonales diffuses (AVP)	E4,V1,M3	3 months
ENV 3	45	F	Lésions anoxo-ischémiques (ACR)	E4,V1,M2	2 months
ENV 4	51	M	Lésions axonales diffuses (AVP)	E4,V1,M2	10 months
ENV 5	19	M	Lésions anoxo-ischémiques (ACR)	E4,V1,M2	3 months
ENV 6	64	M	Lésions axonales diffuses (AVP)	E4,V1,M2	4 months
ENV 7	19	M	Lésions axonales diffuses (AVP)	E4,V1,M3	6 months
ENV 8	52	M	Lésions axonales diffuses (AVP)	E4,V1,M2	14 months
ENV 9	30	M	Lésions axonales diffuses (AVP)	E4,V1,M2	5 months
EN 10	49	F	Lésions anoxo-ischémiques (ACR)	E4,V1,M3	22 months

Tableau 3. Caractéristiques cliniques des patients en ENV.

GCS = Score de Glasgow pour l'évaluation de l'état de coma. TEP = délai entre l'agression cérébrale et l'examen par tomодensitometrie par émission des positons. ACR = Arrêt cardiaque récupéré. AVP = traumatisme crânien lors d'un accident de la voie publique

- *Comparaison du DSCr à l'état de repos.*

En accord avec les données disponibles dans la littérature, les patients ont présenté un moindre DSCr basal au niveau du cortex postéro median (CPM) (figure 14B). Une corrections pour des faibles volumes a été utilisée (SVC avec une sphère de 12 mm de rayon, positionnée à partir des coordonnées pre-déterminées chez le sujet sains (pFWE corrigé < 0.05).

Par ailleurs, pendant la meme condition, nous avons identifié un niveau de métabolisme plus important chez les patients par rapport aux controles, au niveau de la formation réticulée activatrice ascendante (FRAA) (pFWE corrigé < 0.05) (figure 14 A).

Aucune différence de DSCr n'a été onservée au repos entre les ENV d'origine traumatique par rapport à ceux lies à une atteinte anoxique (pFWE corrigé < 0.05).

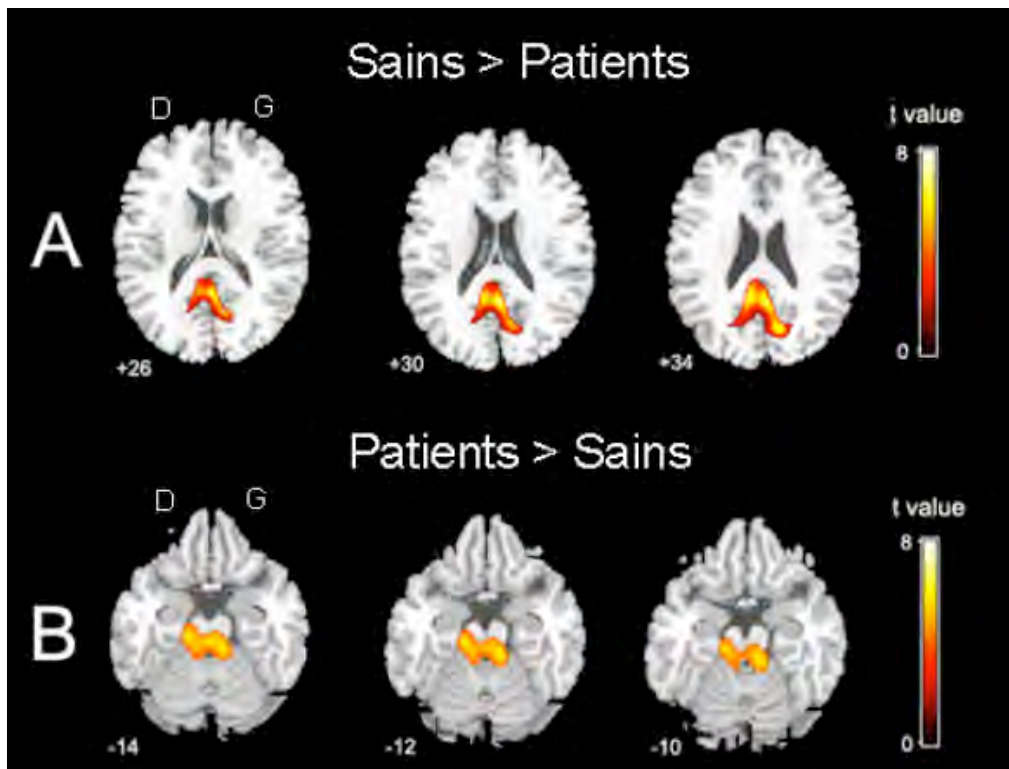


Figure 14. Comparaison du DSCr au repos entre les sujets contrôles et les patients en ENV.

Test de t bilatéral (pFWE corrigé < 0.05). Les images ont été représentées à un seuil non corrigé de $p < 0.001$.

- *Étude des cartes d'activation.*

Chez les sujets contrôles, le mouvement passif de l'index droit a été à l'origine d'une augmentation du DSCr par rapport à l'état de repos, au niveau de du cortex sensorimoteur (S1M1) controlatéral au mouvement et du cortex pariétal postéro-latéral (BA40) de manière bilatérale (p non corrigé $< 0,001$; figure 15A). Ces résultats sont en accord avec les données disponibles dans la littérature, obtenues lors d'une stimulation nociceptive [291]. Chez les patients en ENV, l'exécution du même paradigme était associée à une augmentation isolée du DSCr au niveau de S1M1 controlatéral au mouvement (p non corrigé $< 0,001$) (figure 15B).

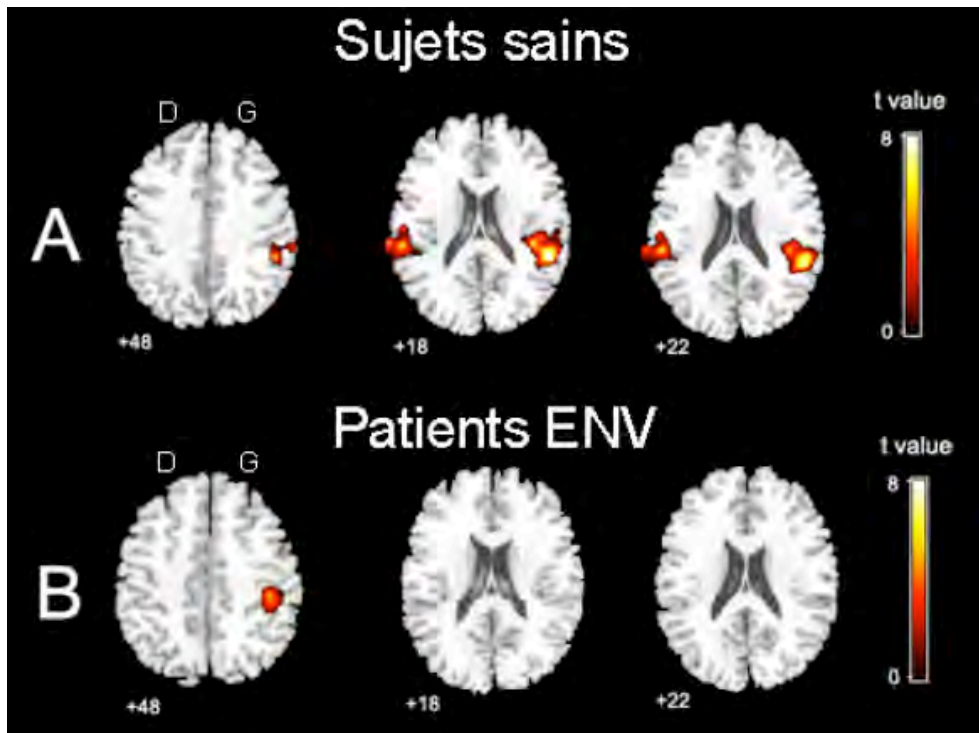


Figure 15. Régions cérébrales qui ont présentée une augmentation d'activité pendant la stimulation somesthésique chez les sujets sains et les patients en ENV.

Stimulus vs Repos (images représentées pour un seuil non corrigé de $p < 0.001$). SVC appliquée dans S1M1 et BA40 ispi et controlatérales (pFWE corrigé < 0.05). Sujets sains (A) et patients en ENV (B).

Par ailleurs, nous avons identifié les régions cérébrales ayant présentée une moindre augmentation d'activité entre l'état de repos et le mouvement passif : il s'agit des cortex pariétaux postéro-latéraux (BA 40) de manière bilatérale (p non corrigé $< 0,001$) (figure 16).

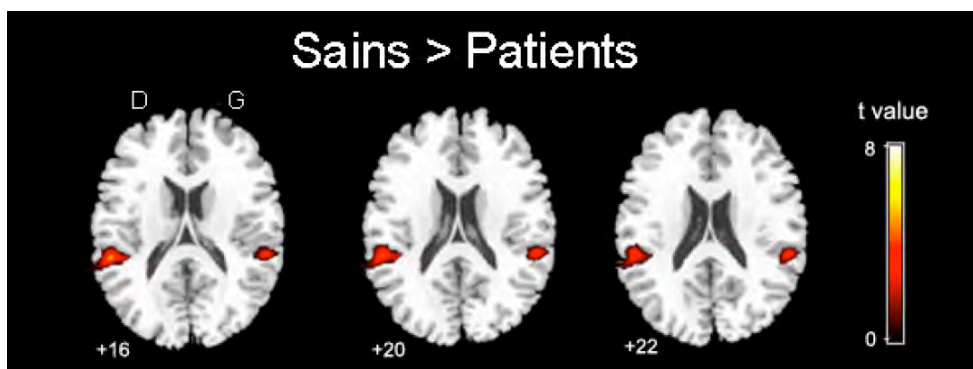


Figure 16. Régions cérébrales qui ont présenté une moindre augmentation d'activité lors de la stimulation par rapport au repos, chez les patients en ENV par rapport aux sujets contrôles.

Interaction [(stimulation vs repos) x (patients vs sains)]. Les images ont été représentées pour un seuil non corrigé de $p < 0.001$. SVC appliquée pour BA40 ispi et controlatérales (pFWE corrigé < 0.05).

En fin, une analyse par PPI entre le signal d'activité du cortex S1M1 gauche et celle du reste du cerveau [276, 277] nous a permis de mettre en évidence, chez les patients par rapport aux contrôles, une perte de connexions fonctionnelles entre cette aire primaire (S1M1 gauche) et les structures associatives de haut grade recrutées par la tâche (BA 40 droite et gauche) (p corrigé $< 0,05$; voir figure 17). L'abolition des connexions fonctionnelles entre ces aires semble exister aussi bien lors de l'exécution du mouvement que lors de la phase de repos cognitif (p corrigé $< 0,05$).

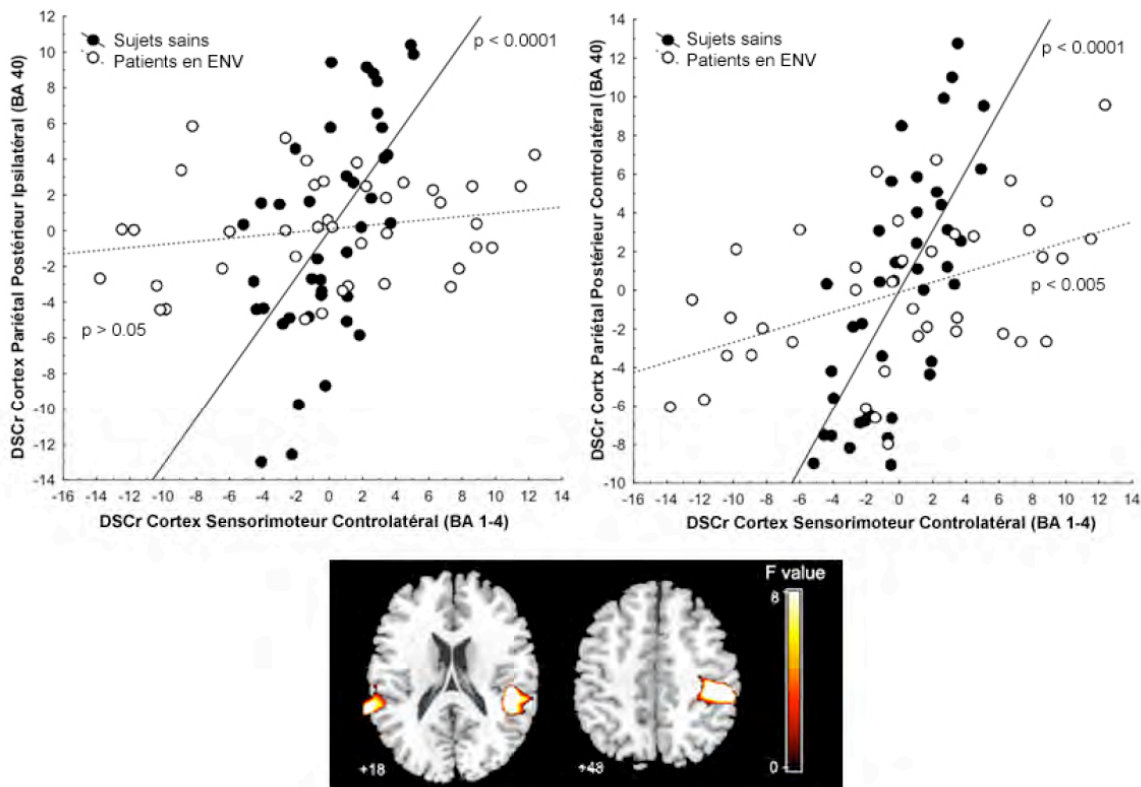


Figure 17. Régression linéaire d'activité entre S1M1 controlatéral et BA40 de manière bilatérale.

Les sujets contrôles (cercles noirs) et les patients en ENV (cercles blancs) sont représentés (valeurs de F dans une échelle chromatique, corrigées $p < 0.05$). Chez les patients, contrairement aux contrôles, S1M1 n'a pas de connexion fonctionnelle avec BA 40 ipsilatéral (pente des contrôles : $r = 0.62$; $p < 0.0001$; pente des patients: $r = 0.12$; $p = \text{NS}$; différence entre les pentes: $F = 16.4$; $p < 0.0001$) et controlatéral (pente des contrôles: $r = 0.71$; $p < 0.0001$; pente des patients: $r = 0.40$; $p < 0.005$; différence entre les pentes: $F = 27$; $p < 0.0001$).

- *Étude des cartes de désactivation.*

Nous avons identifié chez les sujets témoins une diminution significative du DSCr, entre les conditions de repos et d'exécution du mouvement passif au niveau des structures suivantes: précuneus, cortex cingulaire antérieur, cortex pariétal postéro-latéral gauche,

cortex préfrontal dorsal médian (p non corrigé $< 0,001$). Ces résultats sont compatibles avec les données de la littérature concernant les phénomènes de déactivation au sein du « default-mode network » [36-38, 138, 139, 164-166, 171]. Les patients présentaient des cartes de déactivation comparables à un moindre seuil statistique (p non corrigé $< 0,005$). La comparaison entre les deux groupes, nous a permis d'identifier une moindre déactivation chez les patients par rapport aux témoins au niveau d'une structure: le cortex pariétal postéro-médian (i.e. CPM ; p non corrigée $< 0,005$) (figure 18).

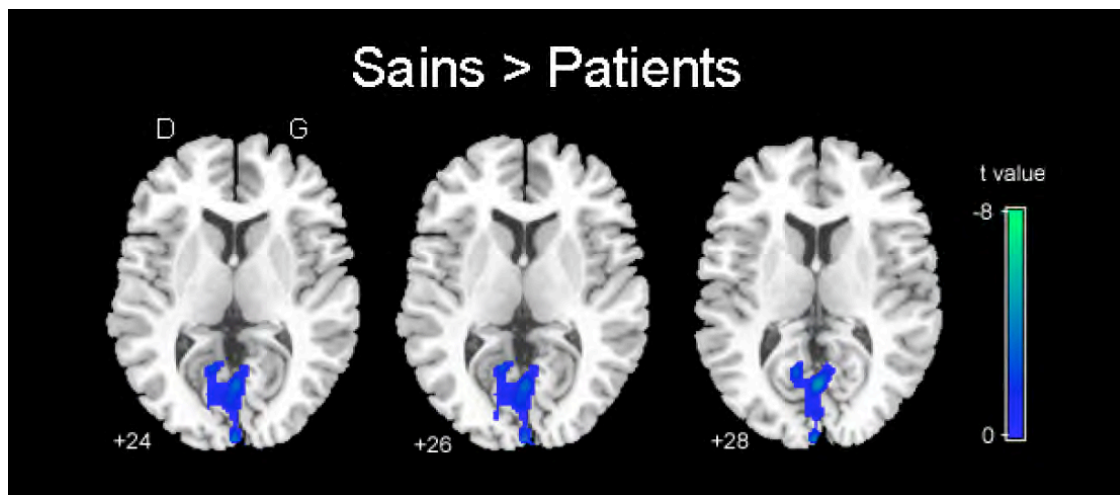


Figure 18. Régions cérébrales qui ont présenté une moindre diminution d'activité pendant la stimulation par rapport au repos, chez les patients par rapport aux contrôles.

Interaction [(repos vs stimulation) x (patients vs sains)] Les images ont été représentées pour un seuil non corrigé de $p < 0.001$. SVC appliquée pour CPM (précuneus) ipsi et controlatérales (p FWE corrigé < 0.05).

Une analyse en connectivité fonctionnelle, établie à partir de cette région (CPM) n'a pas mis en évidence des différences majeures entre les groupes. Cependant, la FRAA (BA) dont l'activité est corrélée à celle du précuneus chez les sujets sains, semble déconnectée de cette structure chez les patients (p non corrigé $< 0,001$; voir) (figure 19).

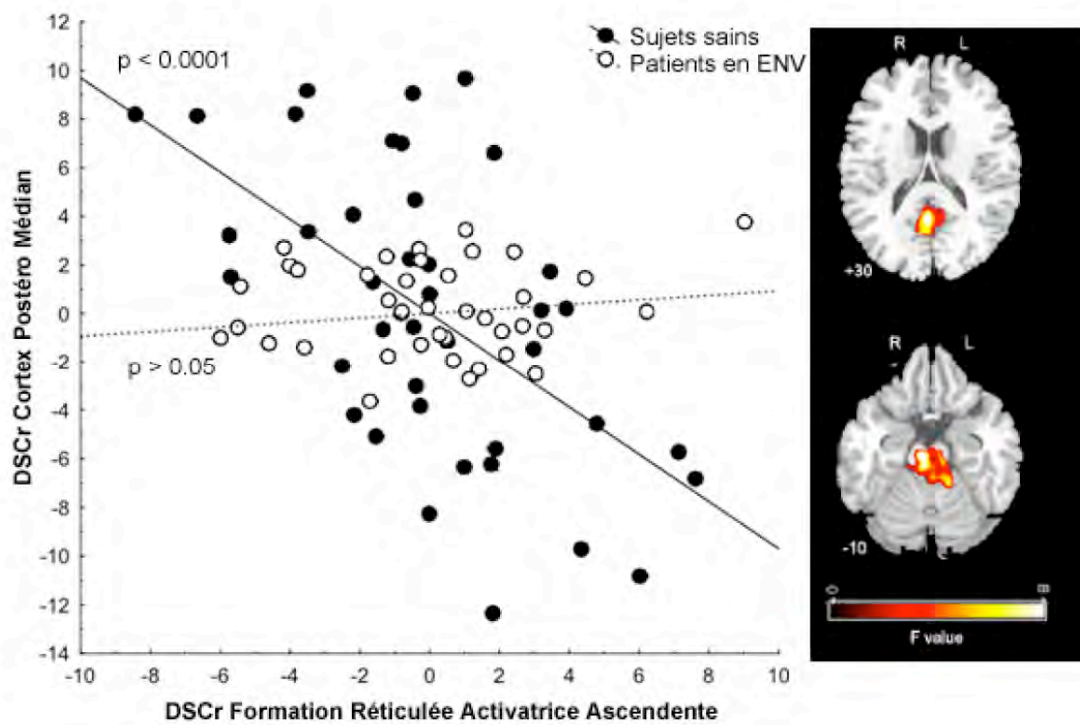


Figure 19. Régression linéaire d'activité entre FRAA et le CPM.

Les sujets contrôles (cercles noirs) et les patients en ENV (cercles blancs) sont représentés (valeurs de F dans une échelle chromatique, p corrigés < 0.05). Chez les patients en ENV, la connexion fonctionnelle entre FRAA et CPM, identifiée chez les sujets contrôles, est abolie (pente des contrôles : $r = 0.58$; $p < 0.0001$; pente des patients: $r = 0.08$; $p = \text{NS}$; différence entre les pentes $F = 16.3$; $p < 0.0001$).

4.1.3. Discussion.

Selon la théorie de « l'espace de travail global » [5, 146], la conscience est la traduction cognitive de la distribution massive et organisée des informations au sein d'un réseau neuronal distribuée. Ce cadre théorique prédit, que des lésions de la substance blanche, pourraient être à l'origine des modifications de l'état de conscience, à partir de l'altération des connexions de longue distance impliquées dans cet espace de travail [155].

Dans ce contexte, notre travail souligne l'importance fonctionnelle de deux régions cérébrales: le FRAA et la CPM. Nous avons montré que ces deux éléments, impliqués dans l'intégration des informations autour des référentiels centrés autour de la notion de soi (CPM) ou du monde extérieur (FRAA) [voir chapitre 2.1.2], présentent des niveaux d'activation différents entre les sujets sains et les patients en ENV.

Récemment, un intérêt croissant a été porté à l'étude des régions cérébrales dont l'activité neuronale est plus importante à l'état basal que lors de l'exécution d'une tâche expérimentale. Raichle et al [37, 38, 138, 139] ont montré que ce phénomène connu sous le nom de « déactivation », traduit une intense activité métabolique basale au niveau d'un réseau neuronal connu sous le nom de « default-mode network » (DMN, figure 7). Ce dernier semble impliqué dans l'élaboration et le maintien d'un référentiel individuel par rapport à l'environnement et participerait à l'apparition des perceptions conscientes (voir chapitre 2.1.4.2). En effet, pour certains auteurs, l'activité du DMN pourrait traduire un état cognitif intrinsèque ou « flux continue des pensées » [292] liés à l'émergence de la conscience perceptive. Par rapport aux sujets sains, les patients en ENV ont présenté une moindre déactivation au niveau du précuneus, élément central du CPM. Cette région cérébrale représente pour certains un « un nœud critique au sein du DMN » [146, 164, 166]. Les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle ont permis de préciser le corrélat fonctionnel de cette structure (pour revue voir [141]): imagerie visuo-spatiale, mémoire épisodique, élaboration de la notion de soi avec une perspective en première personne, indispensable au phénomène d'agentivité. Ces fonctions hautement associatives ont été impliquées dans l'émergence de la conscience de soi à partir d'un référentiel individuel [290]. Cette hypothèse est soutenue par les travaux ayant mis en évidence un hypométabolisme sélectif de ce cortex postéro-médial au décours des états de modification de la conscience tels que le sommeil [114, 116], l'anesthésie générale [142] ou l'ENV [39, 134, 135]. En effet, des études réalisées en TEP FDG ont permis d'identifier chez des patients en ENV une diminution de la consommation en glucose au sein de cette structure, par rapport à une population de contrôle. Plus encore, la récupération fonctionnelle des patients semble liée à la normalisation de l'activité métabolique au niveau de cette région cérébrale [136].

Notre première hypothèse a été que la FRAA, dont l'activité est liée au niveau de conscience, devait avoir un métabolisme préservé chez les patients en ENV. Nous avons identifié au niveau de cette structure, un métabolisme préservé mais hyperactif chez les patients par rapport aux sujets contrôle. D'un point de vue théorique, toute augmentation de l'activité au niveau des structures liées à la vigilance et à la perception des stimuli extérieurs, doit avoir un effet facilitateur sur la perception consciente des stimuli [146]. Ces résultats peuvent suggérer un état « d'hypersensibilité » des patients en ENV par rapport aux entrées somesthésiques. Cette idée nous semble peu probable, devant l'absence de différence d'activation concomitante au niveau du cortex sensorimoteur.

Cependant ce résultat, souligne l'importance de notre deuxième hypothèse: l'hypométabolisme du CPM est lié à une déconnexion fonctionnelle de cette structure avec la FRAA. Ce lien fonctionnel, présent chez les contrôles et aboli chez les patients a pour substrat anatomique des connexions directes ou indirectes via un relais thalamique (voir chapitre 2.1.4.1). Il est possible que cette perte de connexion fonctionnelle entre CPM et FRAA soit à l'origine d'un rétrocontrol excitateur (i.e. *top-down effect*), responsable de l'hyperactivité de la FRAA observée chez les patients. L'importance de cette hypothèse *connectiviste* dans l'émergence de la conscience est compatible avec les modèles préalablement évoqués de l'élaboration de la conscience au sein d'un espace de travail global [5, 146].

La FRAA est un ensemble de neurones dont l'activité organisée est probablement au centre des mécanismes de modulation du niveau et du contenu de la conscience. Quand on analyse de manière dynamique l'activité de cette structure et celle du CPM, on observe des profils d'activité opposés entre ces éléments, à l'état de repos. Ces variations corrélées de manière négative, semblent liées à la capacité de percevoir de manière consciente un stimulus présenté ultérieurement [168]. Notre travail montre que ces éléments interagissent aussi pendant la réalisation d'une tâche de stimulation somesthésique.

Il est important de noter, que dans des conditions physiologiques, l'augmentation circadienne de la vigilance semble liée à l'augmentation d'activité de la FRAA et à la diminution du métabolisme du CPM. Par exemple, plusieurs travaux ont montré que la transition d'activité électrique cérébrales entre l'état d'éveil et le sommeil non-paradoxal est étroitement dépendante de l'interaction entre ces aires [293]. Finalement, il faut rappeler les travaux effectués à partir d'autres modèles pathologiques, tels que la sclérose en plaques, au cours desquels, l'atteinte de la FRAA et des ses éfférences a été associée à des anomalies attentionnelles [294] et à l'altération des capacités des perception consciente [295].

Laureys et al., ont identifié en TEP H_2O^{15} lors d'une stimulation électrique du nerf médian une moindre activation des structures cérébrales associative chez les patients en ENV par rapport aux sujets témoins. Le cortex sensitif primaire et le thalamus étaient recrutés de manière comparable entre les deux groupes [291]. Par ailleurs, une perte de la connectivité fonctionnelle entre le thalamus et des structures frontales et pariétales caractérisait le groupe des patients. [296] Les auteurs ont interprété ces résultats comme

étant liés à l'isolement fonctionnel des structures associatives de haut grade, indispensables à l'accès à la conscience.

Nous apportons confirmation à cette hypothèse à partir d'un paradigme de stimulation somesthésique plus écologique (mouvement passif) destiné à recruter des structures centrales liées au traitement des informations proprioceptives [297]. Il est important de signaler, que, dans notre cas, il s'agit d'un stimulus non douloureux affranchit des limites méthodologiques liées à l'existence des douleurs chroniques chez ces patients non communicants [291]. De manière analogue aux travaux cités, nous avons identifié chez les patients en ENV, une moindre activation des structures associatives de haut grade (BA 40 bilatérale), malgré un recrutement comparable du cortex sensorimoteur controlatéral au mouvement (S1M1 gauche). Ces structures semblent déconnectées entre elles, aussi bien à l'état de repos que lors de l'exécution du mouvement passif. Néanmoins, il est important de noter que l'importance de cette déconnexion entre des aires primaires et secondaires était plus marquée au niveau controlatéral. Si cette différence peut être liée à la spécificité de notre paradigme (stimulus proprioceptif non algique), elle nous incite à rester prudent en ce qui concerne l'interprétation de la valeur diagnostique et pronostique de ces éléments dans la pratique clinique [150, 283].

Nous disposons à l'heure actuelle, de nombreux éléments en faveur de l'existence d'un lien entre l'élaboration d'une conscience perceptive et l'interaction des cortex sensoriels avec un réseau fronto-pariétal de haut niveau. Cependant le rôle respectif des cortex sensoriels vs. structures de haut grade reste un sujet de controversé. En effet, certains patients en ENV semblent présenter des «îlots d'activation cérébrale» au niveau des structures associatives [49]. Des études à venir dans ce domaine devront répondre aux questions suivantes : Quel est le degré de complexité minimal du réseau neuronal sous-jacent? Quelles sont les implications des connexions cortico-corticales et cortico-souscorticales au décours des états de conscience modifiés? Quelle est la valeur diagnostique et pronostique des lésions fonctionnelles identifiées?

CHAPITRE 5. RESULTATS II. DEAFFERENTATION PERIPHERIQUE AIGUE ET ILLUSIONS PERCEPTIVES

5.1. Analyse temporelle des illusions perceptives.

5.1.1. Introduction.

Le blocage progressif et transitoire des fibres nerveuses au décours de l'anesthésie régionale est à l'origine d'illusions perceptives de modification de taille, forme [193, 194] et de posture [195] du membre déafferenté. L'ensemble de ces distorsions perceptives est connu sous le terme d'expériences de « membre fantôme », par analogie au tableau clinique décrit chez les patients amputés [213]. Chez ces derniers, les expériences de membre fantôme sont en général accompagnées d'illusions kinesthésiques (« mouvement fantôme ») [40], sauf dans le cas où une déafferentation motrice a précédé la perte du membre [298]. À l'opposé, le membre fantôme décrit au décours de l'ALR, a été décrit comme étant immobile, demeurant dans des postures relativement stéréotypées, souvent en rapport avec la position du membre avant la procédure anesthésique [197, 213].

Ce travail a pour objectif principal de caractériser la phénoménologie des illusions kinesthésiques induites par l'anesthésie régionale. Notre hypothèse de travail est que les illusions perceptives, kinesthésiques ou non, décrites chez des patients amputés à distance du traumatisme, existent aussi à la phase aiguë d'une déafferentation périphérique.

Nous avons étudié de manière prospective, l'altération de l'image corporelle au décours de l'installation de blocs nerveux des patients opérés au niveau du membre supérieur. Plus particulièrement, nous nous sommes intéressés à l'étude des illusions décrites par les patients et à l'analyse des relations temporelles entre la survenue de ces expériences et la progression des dysfonctions motrices et sensitives, évaluées à l'aide de tests multimodaux répétés à des intervalles réguliers. Enfin, étant donnée que le rôle majeur joué par les informations visuelles dans l'élaboration du schéma corporel, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'influence de ces informations en provenance du membre anesthésié sur chaque modalité d'illusion perceptive.

5.1.2. Résultats.

Vingt patients ont été inclus de manière consécutive dans l'étude (tableau 4). Vingt blocs nerveux au niveau du plexus brachial ont été effectués, pour un nombre total de quatre-vingts nerfs bloqués. Aucun échec d'anesthésie n'a été observé. À la fin de l'étude, tous les sujets ont pu bénéficier de l'intervention chirurgicale prévue, sans avoir recours à des blocs nerveux complémentaires, des injections périopératoires d'opiacés ou d'une anesthésie générale.

Démographie	Patients (n= 20)
Age (années)	35 +/- 9
Poids (kg)	69 +/- 19
Taille (cm)	175 +/- 8
Homme/Femme	15 / 5
ASA (n)	
I	14
II	6

Tableau 4. Caractéristiques des patients (analyse temporelle).

Les valeurs sont exprimées en moyennes +/- SD. ASA = American Society of Anesthesiologists.

- *Illusions perceptives de taille, de forme et de posture au niveau des aires déafférentées.*

Des modifications perceptives de changement de taille ou de forme (« Swelling illusion » or illusion S) [193] et de posture (« Postural illusion » or illusion P) ont été identifiées chez tous les sujets (figure 20). Ces illusions ont été évoquées rarement de manière spontanée, mais leur description détaillée a été facilitée par la focalisation de l'attention des sujets sur la perception du membre déafférenté. Les temps moyens d'apparitions ont été de 7 +/- 3 min et de 22 +/- 4 min pour les S illusions et les P illusions respectivement ($p < 0.005$). Dans tous les cas, les illusions S ont précédé les illusions P. Au décours des illusions P, le membre anesthésié a été perçu en adduction, abduction incomplète, ou en flexion du coude chez 8 (40%), 6 (30%) et 6 (30%) patients respectivement.

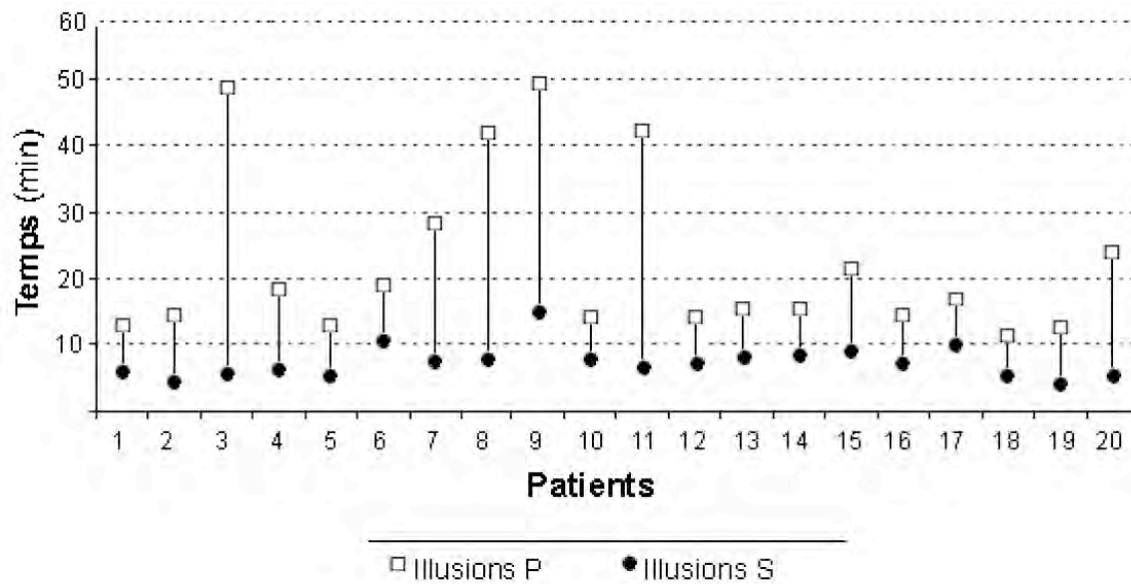


Figure 20. Relation temporelle entre la survenue des différentes illusions perceptives

Les illusions de modification de taille ou de forme (illusions S) sont survenues de manière concomitante (« swelling sensation »). L'apparition des illusions S a précédé dans tous les cas celle des illusions posturales (illusions P).

Dans la majorité des cas, le membre fantôme était surélevé par rapport à la posture réelle du membre (80%). Une Analyse en Composantes Principales (ACP) [282] nous a permis d'étudier les relations qui existent entre l'évolution temporelle des dysfonctions sensitives et l'apparition d'illusions perceptives (illusions S et P). La survenue des illusions perceptives, semble particulièrement liée à la dysfonction proprioceptive, évaluée par deux techniques différentes (i.e. arthrokinésie et pallesthésie) comme le montre la corrélation de ces éléments avec la composante principale 2 (figure 21).

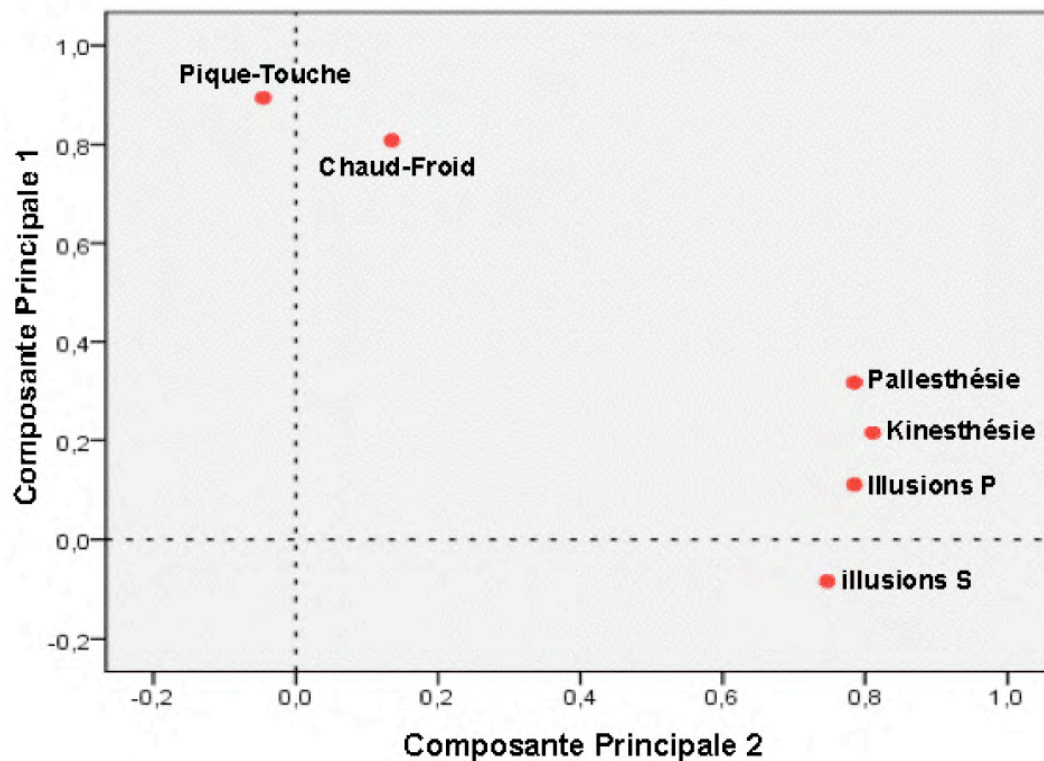


Figure 21. Analyse en Composantes Principales des modifications sensibles et des sensations de membre fantôme.

Représentation autour de deux axes factoriels (rotation Varimax) du degré de corrélation qui existe entre le temps de survenue des illusions de taille ou de forme (illusion S), de posture (illusion P) et le début des dysfonctions sensibles (score 1) évaluées par le pique-touche, le chaud-froid, la pallesthésie et l'arthrokinésie. Une telle distribution a permis d'expliquer 78 % de la variance (42 et 36 % pour les axes 1 et 2, respectivement).

- *Le mouvement du membre fantôme.*

Quinze patients (75%) ont décrit spontanément des illusions kinesthésiques spontanées (illusion K). Le temps moyen d'apparition de ces distorsions perceptives a été 44 +/- 8 min (figure). Ces dernières sont survenues à distance des illusions de changement de posture et de taille forme (illusion K vs illusion P, $p < 0,005$; illusion K vs illusion S, $p < 0,001$). Les patients ont décrit des mouvements fantômes de flexion-extension du poignet, d'ouverture-fermeture de la main ou de flexion extension du coude dans 8 (40%), 4 (20%) et 3 (15%) des cas, respectivement (figure 22).

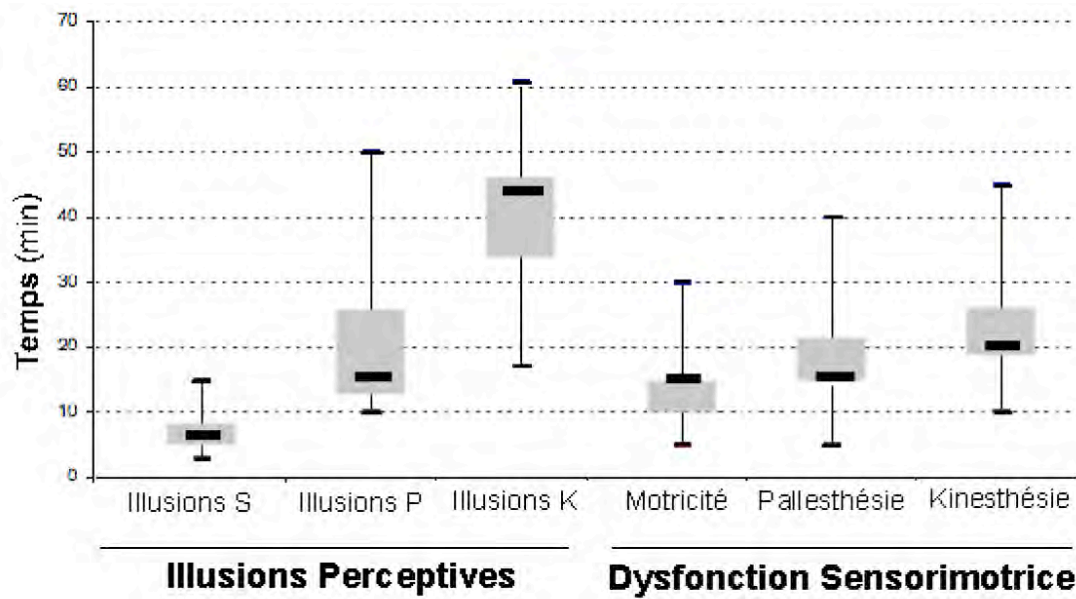


Figure 22. Relation temporelle entre la dysfonction de la proprioception, de la motricité et l'apparition des sensations de membre fantôme.

Sont représentés les temps d'apparitions des illusions perceptives et le début de modification (score 1) de la proprioception (évaluée par la pallesthésie et arthorkinesie) et de la motricité. Illusion K = illusion kinesthésique ; illusion S = « Swelling illusion » ; illusion P = illusions posturales. Médianes +/- quartile et étendue.

Un contrôle volontaire du percept à été décrit dans la moitié des cas. Enfin, nous avons mis en évidence une corrélation significative entre l'apparition de ces illusions, l'abolition de la sensibilité proprioceptive évaluée par deux approches différentes (figure 23A) et l'abolition de la motricité (figure 23B).

- *Informations visuelles et distorsion de l'image corporelle.*

Nous avons évalué pendant 15 minutes, l'effet des informations visuelles incongruentes, sur chaque composante des sensations de membre fantôme (illusions S, P et K). Aucun sujet sauf un (5%) n'a décrit un effet de la vue du membre caché sur les sensations de taille ou de forme (illusion S). Par contre, chez tous les sujets, les mêmes informations visuelles ont été à l'origine d'une superposition rapide de la position du membre fantôme avec la posture réelle du membre anesthésié («phénomène de fusion») [195]. Chez 18 sujets (90%), la réintroduction du cache, a été accompagné de la réapparition de l'illusion posturale (« phénomène de récurrence ») [195]. Six sujets (30%) ont décrit la disparition spontanée des sensations de mouvement fantôme avant le lever du cache (durée moyenne des mouvements fantômes 12 +/- 5min). Chez les sujets restants (9/15),

la vue de leur membre anesthésié a été dans tous les cas à l'origine des phénomènes de fusion puis de récurrence des illusions K.

Illusions kinesthésiques et Dysfonction sensorimotrice

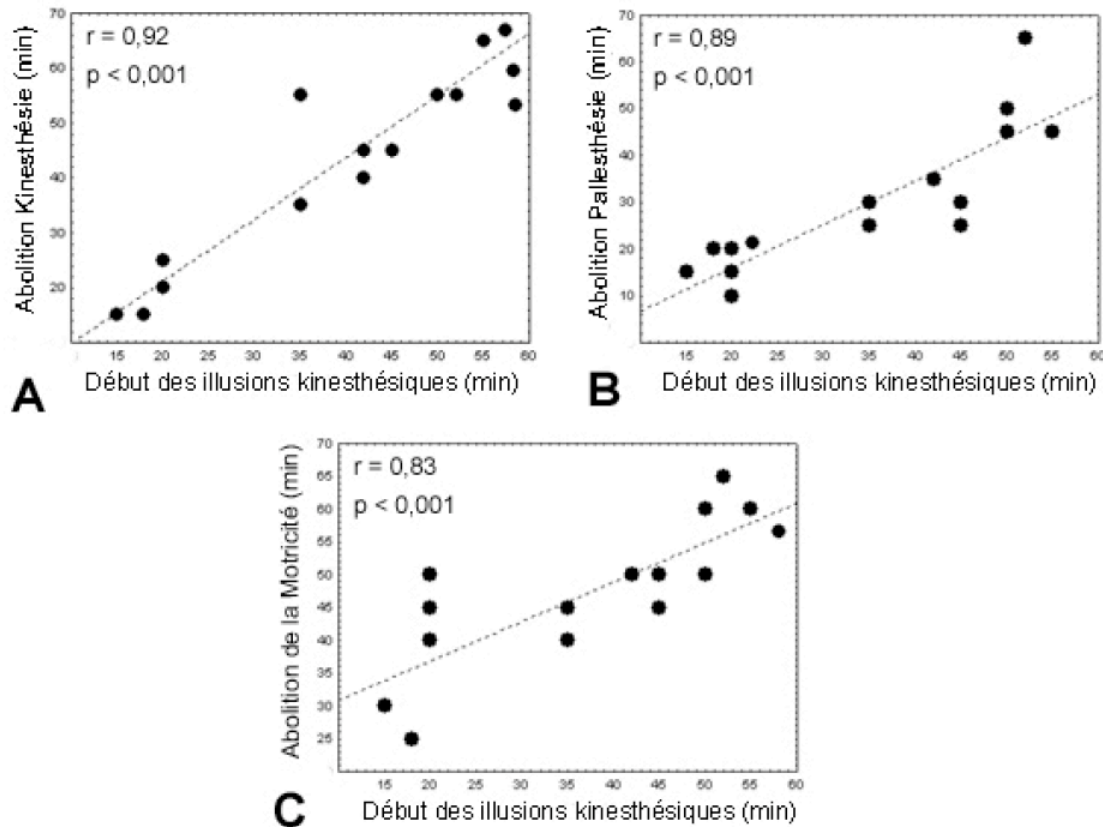


Figure 23. Corrélations entre l'apparition des illusions kinesthésiques et l'abolition de la proprioception ou de la motricité.

La proprioception a été évaluée dans ces composantes arthrokinésique (A) ou pallesthésique (B). L'abolition de la motricité correspond à un bloc moteur complet (C). L'abolition de cette modalité sensitive et de la motricité correspondent à un score = 0.

5.1.3. Discussion.

L'ALR est un modèle de déafférentation périphérique rapide, sélective et transitoire. Son étude, constitue probablement une approche originale des interactions constantes qui modulent l'activité du système nerveux central et périphérique. Nous développons l'hypothèse que l'analyse des illusions perceptives transitoires induites par l'ALR, constitue une voie de recherche pertinente, permettant la compréhension des mécanismes d'altération du substrat central du schéma corporel décrit chez les patients

amputés atteints du syndrome du membre fantôme. Les applications cliniques potentielles de ces phénomènes de plasticité cérébrale induits par l'ALR sont nombreuses. Nous pouvons citer comme exemple, les travaux ayant identifié un effet bénéfique de l'ALR du membre controlatéral non déficitaire chez des patients atteints d'une lésion ischémique cérébrale : pendant la durée du bloc nerveux la sensibilité [226] et la motricité [299] du membre déficitaire semble améliorée. Des enregistrements électrophysiologiques concomitants ont été alors en faveur de l'induction de mécanismes adaptatifs centraux liés à la plasticité inter-hémisphérique.

- *Le mouvement fantôme et les bases neurales de la commande motrice.*

Notre travail est le premier à avoir décrit de manière précise la survenue d'illusions kinesthésiques au décours de l'ALR. Nous avons individualisé cet ensemble de distorsions perceptives, par rapport aux autres expériences du membre fantôme (figure 22). Enfin, nous avons mis en évidence un lien étroit entre la dysfonction proprioceptive et motrice et l'apparition de ces phénomènes (figure 23 A, B, C).

Après une amputation, la survenue d'illusions kinesthésiques est fréquente [40]. Il a été observé, que si le membre disparu était paralysé avant l'amputation, en général le membre fantôme restait immobile. À partir de ces constatations, Ramachandran et al. [44, 189, 298] ont formulé l'hypothèse de l'existence de « mémoires motrices » impliquées dans la perception des mouvements effectués. L'amputation, responsable de l'abolition des afférences sensitives, pourrait provoquer une amplification de ces « mémoires motrices » et être à l'origine des illusions kinesthésiques.

La cognition motrice nous apporte un cadre théorique plus vaste pour comprendre ces phénomènes. Nombreux travaux ont démontré que l'expérience consciente de mouvement est générée entre le moment où nous avons l'intention de réaliser l'action et l'instant de son exécution (figure 9) [270, 300-302]. En effet, cette dernière est dépendante des processus de préparation motrice. Être conscient d'une action dépendrait donc de l'activation des « copies efférentes », représentation de la prédiction des conséquences du mouvement à exécuter [303]. Ces copies seraient liées à l'intégrité des contrôleurs (commande motrice) et des prédicteurs (estimation des conséquences avant le feedback sensitif). En l'absence de ce dernier, la perception du mouvement serait fondée plus sur la prédiction du mouvement cible, que sur l'intégration de l'état actuel du membre. À partir de ces données théoriques, la déafférentation liée à l'anesthésie locorégionale, pourrait être à l'origine des illusions K, par la production de copies efférentes et la perte du feedback sensitif. En d'autres termes, en l'absence de

retour sensitif en provenance du membre anesthésié, les illusions de mouvement pourraient être plus la conséquence de la prédiction des conséquences du mouvement mentalement simulé (figures 23 A et B) que le résultat de l'intégration de l'état réel du membre. Des travaux récents effectués par Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS), semblent confirmer l'implication de mécanismes analogues chez les sujets amputés [304].

- *Illusions perceptives et dysfonction proprioceptive.*

Paqueron et coll. ont identifié une corrélation significative entre la survenue des illusions P et la dysfonction proprioceptive (arthrokinésie) [194]. Cependant, au cours de ce travail, aucune corrélation significative n'a été caractérisée entre les illusions S et la dysfonction sensorimotrice. De manière complémentaire, nous avons identifié un lien entre ces illusions et les troubles sensitifs induits.

Premièrement, nous avons caractérisé au décours d'une procédure d'ALR, un ensemble d'illusions perceptives dont l'apparition est décalée dans le temps (figures 20 et 22). La mise en évidence d'un déroulement temporel différent est en faveur de l'implication de substrats neuronaux distincts. Certains auteurs ont évoqué l'altération sélective et progressive des voies afférentes pour expliquer ce phénomène [193, 194, 201]. Nous suggérons que cette dissociation des voies ascendantes périphériques persiste au niveau cortical. En faveur de cette hypothèse, on peut rappeler, que des travaux effectués en imagerie cérébrale fonctionnelle, ont participé à l'identification des représentations cérébrales distinctes pour les notions de taille-forme (i.e. partie antérieure du sulcus intrapariétal) [305] ou de posture des membres [i.e. cortex premoteur et aire 5 dans le cortex pariétal chez le primate non-humain [214, 215] et une boucle dorsale premoteur-pariétale chez l'homme [217]].

Quelles modalités sensibles véhiculent les informations liées aux distorsions perceptives? Nos résultats sont en faveur du rôle majeur joué par l'altération de la proprioception dans ce domaine. En effet, la survenue de P illusions semble corrélée aux modifications de la proprioception évaluée par la pallesthésie ou l'arthrokinésie (figure 23A et B). Ces données sont en accord avec des travaux ayant permis de développer l'hypothèse d'une « mémoire proprioceptive », intégrée dans des modèles théoriques plus vastes de perception consciente, au cours desquels, l'influx constant d'information en provenance de la périphérie du corps serait renouvelé constamment au sein des mémoires à court-terme [16, 154, 280]. Par ailleurs, nos résultats sont en faveur de l'existence d'un lien entre la dysfonction proprioceptive induite par l'ALR et

l'apparition des illusions S (figure 21). Le rôle des informations proprioceptives dans l'élaboration des notions de taille et forme a été suggéré par des expériences d'induction des sensations de « membre fantôme » chez des sujets sains à l'aide de stimuli vibratoires. En effet, au décours de ces expériences, des stimuli pallesthésiques et arthrokinésiques répétés ont été capables d'induire de manière reproductible, des sensations de changement de taille [179] ou de forme du membre étudié [306, 307].

- *L'élaboration d'un schéma corporel multimodal.*

Nous avons identifié des phénomènes de fusion et de récurrence pour les illusions P et les K lors de l'exposition contrôlée à la vue du membre déafférenté. Nombreux travaux ont suggéré que les informations visuelles jouent un rôle crucial dans la construction et le maintien du schéma corporel. Par exemple, chez des sujets amputés des illusions posturales ou kinesthésiques ont été récréées à l'aide de miroirs permettant de revoir le membre disparu [199]. Des enregistrements électrophysiologiques chez le primate non humain ont permis d'identifier des régions sensibles polymodales au niveau du cortex postérieur pariétal et prémoteur. Probablement, ces dernières jouent un rôle intégratif important dans la perception polymodale du mouvement, grâce à la convergence au niveau des mêmes neurones des informations visuelles et proprioceptives [214-216]. Des travaux récents en fMRI, sont en faveur de l'existence des régions polymodales similaires chez l'homme au niveau du cortex prémoteur ventral et du sulcus intrapariétal [217].

À l'opposé, l'absence d'influence des informations visuelles sur le percept lié aux illusions S, est en faveur de l'implication d'un substrat neuronal différent, probablement moins intégré au niveau de l'élaboration du schéma corporel.

- *Conclusion.*

Ce travail analyse de manière comparative, pour la première fois, l'évolution temporelle de la dysfonction sensorimotrice et la survenue d'illusions kinesthésiques au décours d'une procédure d'anesthésie locorégionale. Nos résultats suggèrent l'implication de la modification de la proprioception et de la motricité dans la genèse de ce phénomène. Ces données sont en accord avec les théories de la cognition motrice, centrées sur l'élaboration des modèles internes, préalables à l'exécution du mouvement. Par ailleurs, nous avons confirmé l'existence d'illusions perceptives de taille, forme et de posture dont l'apparition semble fortement liée à l'altération de la proprioception. Seules les illusions posturales et kinesthésiques semblent influencées par la vue du membre

déafférenté. Cet élément est en faveur de la nature polymodale du substrat neuronal sous-jacent.

5.2. Reconnaissance bimanuelle.

5.2.1. Introduction.

L'amputation ou la déafférentation chronique d'un membre est en général accompagnée de l'impression que le membre disparu est encore présent [197, 213, 298]. Ce phénomène connu sous le nom du « syndrome du membre fantôme » est souvent associé à la survenue d'illusions perceptives, plus ou moins douloureuses, concernant la taille, la forme et la posture du segment corporel absent [40, 180]. Nombre de travaux ont permis d'établir un lien étroit entre l'apparition de ces illusions et des modifications adaptatives au niveau du neuraxis, en particulier à l'étage cortical [41-44, 187]. De développement récent, les procédés d'anesthésie locorégionale (ALR) sont à l'origine de phénomènes de déafférentation périphérique rapide, transitoire et reproductible, dont la durée est modulable en fonction des agents pharmacologiques utilisés. De manière intéressante, il a été décrit chez des sujets sains bénéficiant d'une ALR, un ensemble d'illusions perceptives analogues à celui identifié chez des patients amputés [193-195]. Ces travaux sont donc en faveur de l'induction par l'ALR des phénomènes de plasticité cérébrale rapide, mais ils ne permettent pas de confirmer l'existence de ces processus car ils sont fondés exclusivement sur l'analyse des descriptions subjectives évoquées par les sujets.

Ce travail a pour objectif principal d'évaluer de manière objective les effets d'une déafférentation obtenue par ALR sur les représentations sensorimotrices centrales. Pour cela, nous avons utilisé au décours d'une procédure d'ALR du membre supérieur une tâche de rotation mentale visuelle implicite. Il s'agit d'un paradigme de reconnaissance bimanuelle initialement décrit par Sekiyama [308] puis développé par Parsons et al. [237-239]. Ces travaux ont montré que lorsqu'on décide d'identifier une main droite d'une main gauche, l'observateur imagine le mouvement de sa propre main à partir de sa position réelle jusqu'à la position à identifier. En effet, chez le sujet sain, le temps d'exécution de cette tâche semble lié au temps nécessaire à la rotation des stimuli présentés (i.e. « effet de rotation »). Ce dernier élément est en faveur de l'utilisation

d'une représentation centrale intégré dans un schéma corporel soumis à des contraintes biomécaniques . Par ailleurs, des données comportementales et acquises en TEP H₂O¹⁵ [309] chez des sujets sains et des patients atteints d'une deconnexion intercalleuse (i.e. split-brain) [310] sont en faveur de la latéralisation des représentations impliquées dans l'exécution de cette tâche (i.e. « effet de dominance »). Enfin, il faut noter que des modifications des performances en reconnaissance bimanuelle ont été identifiées chez des sujets présentant des douleurs périphériques [311] ou déafferentés de manière chronique [174], soulignant l'intérêt de l'utilisation de ce paradigme dans l'étude des processus impliqués dans l'élaboration et à la mise à jour du schéma corporel à partir des informations en provenance de la périphérie du corps.

Nous espérons caractériser, à l'aide du paradigme de reconnaissance bimanuelle, les phénomènes adaptatifs centraux induits par l'ALR. Nous faisons l'hypothèse que la perte rapide du feedback sensitif sera à l'origine d'une diminution des performances et d'un allongement des temps de réaction (TR) lors de l'exécution de cette tâche (i.e. « effet de déafférentation »). Cet effet sera prédominant pour les postures des mains les moins écologiques, dans le cas où les changements des représentations conserveraient l'encodage des contraintes biomécaniques des mouvements réels (i.e. « effet de rotation »). Par ailleurs, la mise en évidence d'une différence de performance en fonction du côté déafferenté sera en faveur de la latéralisation des représentations impliquées (i.e. « effet de dominance »). Enfin, le contrôle des informations visuelles en provenance du membre déafferenté, nous permettra d'évaluer l'influence des informations hétéromodales dans la stabilité des modifications centrales induites par la RA (i.e. « effet des informations visuelles »)

5.2.2. Résultats.

- *Illusions perceptives associées à l'ALR.*

Vingt patients ont été inclus de manière consécutive dans l'étude (tableau 5). Aucun échec de la procédure anesthésique n'a été identifié. Tous les sujets ont décrit des modifications perceptives de changement de taille ou de forme (illusion S) [193] puis de posture (illusion P) de leur membre anesthésié. Ces illusions ont été évoquées rarement de manière spontanée, mais leur description détaillée a été facilitée par la focalisation de l'attention des sujets sur la perception du membre déafferenté. Aucun sujet sauf un (5%) n'a évoqué un effet de la vue du membre anesthésié sur les sensations de taille ou de forme (illusion S). Par contre, chez tous les sujets, les mêmes informations visuelles ont

été à l'origine d'une superposition rapide de la position du membre fantôme avec la posture réelle du membre anesthésié (i.e. «phénomène de fusion ») [195].

Démographie	Patients (n= 20)
Age (années)	34 +/- 8
Poids (kg)	67 +/- 9
Taille (cm)	175 +/- 9
Homme/Femme	9 / 11
ASA (n)	
I	18
II	2

Tableau 5. Caractéristiques des patients (reconnaissance bimanuelle).

Les valeurs sont exprimées en moyennes +/- SD. Aucun échec de la procédure d'ALR n'a été identifiée.

- *Reconnaissance bimanuelle à l'état basal.*

Réponses correctes.

Comme prévu l'ANOVA à trois facteurs (image de main / point de vue / orientation; figure 24 et tableau 6) sur la proportion de réponses correctes a permis de mettre en évidence des effets principaux des images présentées [F (1,19) = 4.7, p < 0.05; main droite 0,98 +/- 0.03; main gauche 0.97 +/- 0.04], du point de vue utilisé [F (3, 57) = 4.97, p < 0.01; dorsal, 0.97 +/- 0.03; palmaire, 0.98 +/- 0.01; radial 0.98 +/- 0.03; ulnaire 0.96 +/- 0.03], et de l'orientation des stimuli [F (1, 19) = 20.9, p < 0.0001; écologique, 0.99 +/- 0.03; non écologique 0.96 +/- 0.04]. En d'autres termes, à l'état basal les sujets ont donné plus de réponses correctes quand on présentait des images de leur main dominante (i.e main droite dans cette cohorte de sujets droitiers). Une analyse *post hoc* a identifié une plus grande difficulté à reconnaître les mains en position ulnaire par rapport aux orientations palmaires (p < 0,002) et radiales (p < 0,012).

Temps de réaction.

L'analyse des RTs a apporté des résultats congruents. L'analyse ANOVA a permis d'identifier des effets principaux pour tous les facteurs (figure 24 et tableau 6): image présentée [F (1,19) = 7.78; p < 0.01; main droite, 1177 +/- 204 ms; main gauche, 1204 +/- 210 ms], point de vue [F (3, 57) = 15.68, p < 0.0001 ; dorsal, 1178 +/- 169 ms; palmaire, 1179 +/- 162 ; radial, 1167 +/- 184 ms ; ulnaire, 1240 +/- 190 ms], orientation [F (1,19) = 47.72, p < 0.0001; écologiques, 1095 +/- 180 ms; non écologiques, 1287 +/-

200 ms]. En d'autres termes, les RTs ont été plus courts lors de la reconnaissance des mains dominantes dans les orientations les plus naturelles. En accord avec les résultats obtenus à partir des proportions des bonnes réponses, une analyse *post hoc*, nous a permis d'identifier que l'effet de point de vue semble essentiellement lié à des TRs plus longs pour les stimuli ulnaires par rapport aux vues dorsales ($p < 0.0001$), palmaires ($p < 0.0001$) ou radiales ($p < 0.0001$). L'interaction entre le point de vue et l'orientation était significative [$F(3,57) = 5.71, p < 0.002$].

En résumé (voir figure 24), en accord avec des études précédentes [237-239] les sujets sains sont moins performants et plus lents quand ils doivent reconnaître l'image d'une main sous un angle non écologique ou sous un point de vue ulnaire. Par ailleurs, pendant cette condition, les sujets ont été plus rapides et plus efficaces quand il s'agissait d'identifier des images de leur main dominante.

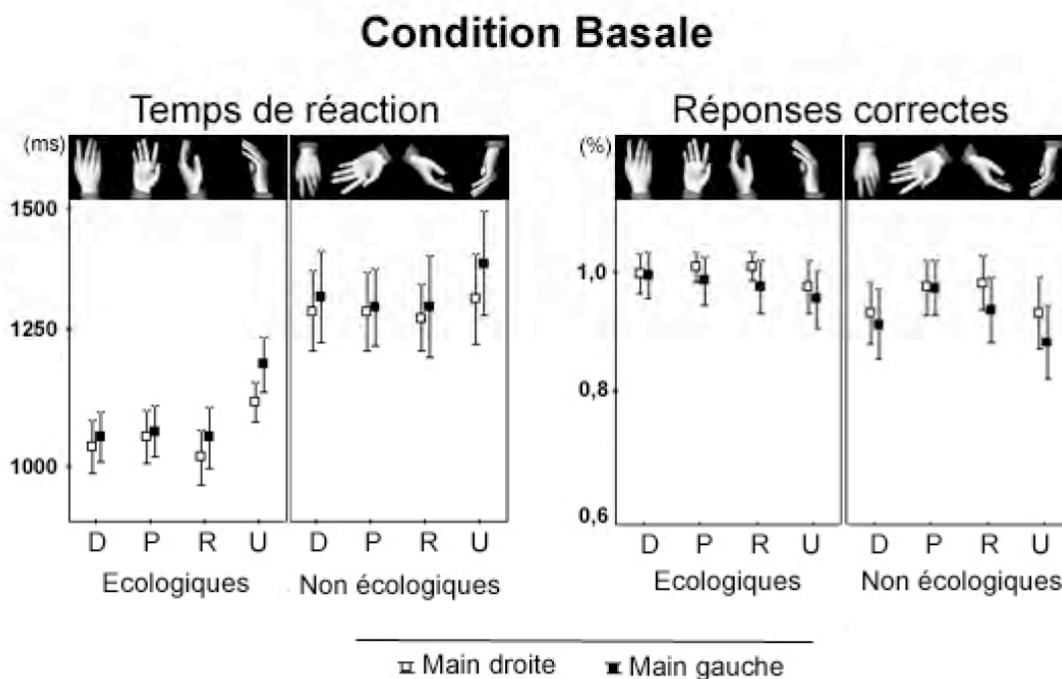


Figure 24. Condition basale.

Temps de réaction (en ms, à gauche de l'image) et proportion de réponses correctes (en %, à droite) enregistrées pour l'ensemble des sujets avant l'ALR. Les carrés blancs représentent les réponses données par les participants lorsque les stimuli présentés étaient des mains droites (i.e. mains dominante car tous les sujets étaient droitiers), les carrés noirs correspondent aux réponses liées aux stimuli des mains opposées (i.e. main non dominante). Les moyennes pour les six orientations écologiques et les six non-écologiques ont été représentées pour chaque point de vue : dorsal (D), palmaire (P), radial (R) et ulnaire (U). Les barres correspondent aux déviations standard.

- *Effet de la déafférentation aiguë du membre supérieur.*

Réponses correctes.

Pour étudier l'effet de la déafférentation induite par l'ALR sur l'exécution de la tâche, une ANOVA à quatre facteurs (figure 25, tableau 6) nous a permis d'identifier les effets principaux suivants: condition, image présentées, point de vue et orientation. De cette manière, la perte transitoire des informations sensibles en provenance du membre supérieur semble altérer de manière significative le niveau de performance des sujets pour tous les points de vue ($p < 0.0001$). Des interactions significatives ont été mises en évidence entre les facteurs : condition et orientation [$F(1,19) = 25.9, p < 0.0001$] ; condition et point de vue [$F(3,57) = 4.2, p < 0.009$]. Ces résultats ont été confirmés par des analyses *post hoc*. La déafférentation du membre supérieur était liée à une plus grande difficulté à reconnaître des images des mains orientées de manière non écologique ($p < 0.0001$) ou écologique ($p < 0.001$) par rapport à la condition basale. Cependant, la proportion des bonnes réponses a été plus faible dans le groupe non écologique par rapport au groupe écologique après déafférentation (0.82 ± 0.12 vs $0.92 \pm 0.08; p < 0.0001$).

Temps de réaction.

De manière cohérente avec les résultats obtenus à partir des proportions des bonnes réponses, une ANOVA à quatre facteurs (figure 25, tableau 6) a permis d'identifier des effets significatifs pour tous les facteurs. Les TRs étaient plus longs après déafférentation et ceci en particulier pour les stimuli non écologiques. En effet, une interaction significative a été identifiée entre les facteurs condition et orientation [$F(1,19) = 12.6, p < 0.002$]. Une analyse *post hoc* a permis de mettre en évidence des résultats congruents par rapport aux analyses des proportions de bonnes réponses. En effet, la déafférentation aiguë du membre supérieur a été associée à des TRs plus longs par rapport à la condition basale, aussi bien pour les orientations non écologiques ($p < 0.0001$), que les orientations écologiques ($p < 0.003$). Cependant, après déafférentation les TRs les plus longs ont été observés pour les orientations non écologiques par rapport aux stimuli écologiques (1638.2 ± 332 ms vs. 1361.5 ± 324 ms, respectivement; $p < 0.0001$).

Au total (figure 25), la déafférentation aiguë induite par l'ALR est associée à une diminution significative des performances et à un allongement des TRs par rapport à la condition basale. Après déafférentation, une plus grande difficulté à reconnaître les

stimuli non écologiques persiste, aussi bien pour les proportions des bonnes réponses que pour les TRs.

Effet de déafférentation périphérique

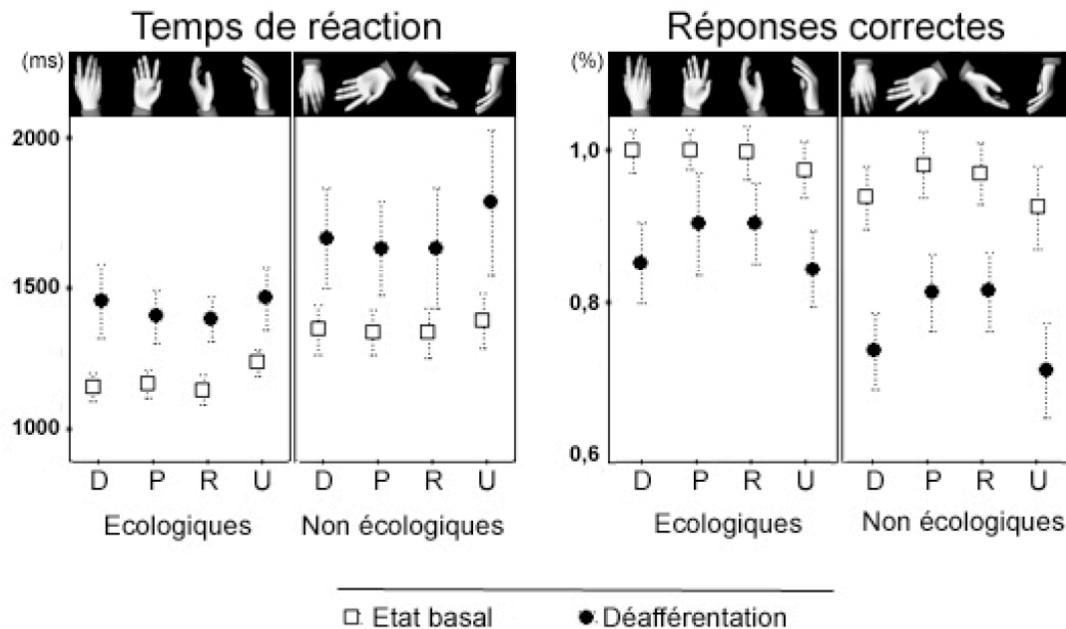


Figure 25. Effet de déafférentation périphérique.

Temps de réaction (en ms, à gauche de l'image) et proportion de réponses correctes (en %, à droite) enregistrées pour l'ensemble des sujets avant (carrés blancs) et après (cercles noirs) l'ALR. Les moyennes pour les six orientations écologiques et les six non-écologiques ont été représentées pour chaque point de vue : dorsal (D), palmaire (P), radial (R) et ulnaire (U). Les barres correspondent aux déviations standard.

- *Effet de dominance du membre déafférenté.*

Réponses correctes.

Le caractère dominant ou non du membre déafférenté a eu une influence sur les performances des sujets, comme l'a montré une ANOVA à quatre facteurs (figure 26, tableau 6), effectuée sur la proportion des bonnes réponses des sujets après déafférentation: dominance (prédicteur catégoriel), condition, image présentée, point de vue, orientation. En d'autres termes, les sujets ayant bénéficié d'une ALR de leur membre supérieur dominant ont eu un pourcentage moindre de bonnes réponses, par rapport au groupe dont la déafférentation était effectuée au niveau du membre non dominant. Cet effet était plus marqué lorsqu'on a présenté aux sujets des mains dans des

orientations non écologiques ou sous de points de vue peu habituels, comme il a été montré à partir des interactions entre la dominance et l'orientation des stimuli [$F(1,18) = 16.9, p < 0.001$] ou encore entre la dominance et les points de vue [$F(3,54) = 14.7, p < 0.01$]. Des analyses *post hoc* ont permis d'identifier que cet effet de dominance est essentiellement lié à une altération des performances lors de la présentation des images des mains non écologiques ($p < 0.0001$) par rapport aux stimuli écologiques ($p < 0.42$). Par ailleurs, nous avons observé, que l'augmentation du nombre d'erreurs induites par la déafférentation du membre dominant par rapport à celle du membre non dominant, était particulièrement marqué pour le point de vue ulnaire ($p < 0.0001$), par rapport aux vues dorsales ($p < 0.11$), palmaires ($p < 0.55$) ou radiales ($p < 0.83$).

Temps de réaction.

De manière analogue, un effet de dominance du membre déafférenté a été retrouvé à partir des analyses effectuées sur les TRs. En effet, une ANOVA à quatre facteurs (figure 26, tableau 6), des temps de réactions des sujets après déafférentation a permis de mettre en évidence les effets suivants: dominance (prédicteur catégoriel), condition, image présentée, point de vue, orientation. En d'autres termes, les sujets dont l'ALR a été effectuée au niveau de leur membre supérieur dominant, ont présenté des TRs plus longs, par rapport aux sujets dont la déafférentation était controlatérale. Des interactions significatives entre dominance et orientation des stimuli [$F(1,18) = 7.05, p < 0.01$] et entre dominance et point des vue ont été identifiés [$F(3,54) = 5.7, p < 0.002$]. Une analyse *post hoc* a permis de mettre en évidence, que l'influence de la déafférentation du membre dominant, était particulièrement marquée lors de la présentation des stimuli non écologiques ($p < 0.01$) par rapport aux stimuli écologiques ($p < 0.37$). L'analyse de l'interaction entre dominance et point de vue a permis d'identifier un effet majeur des stimuli ulnaires ($p < 0.01$) par rapport aux stimuli dorsaux ($p < 0.09$), palmaires, ($p < 0.29$) ou radiales ($p < 0.41$).

En résumé (voir figure 26), la déafférentation du membre dominant est accompagnée d'une diminution des proportions des bonnes réponses et à des TRs plus longs, par rapport à la déafférentation du membre controlatéral. Cet effet de dominance est particulièrement marqué pour les stimuli présentés non écologiques ou sous un point de vue ulnaire.

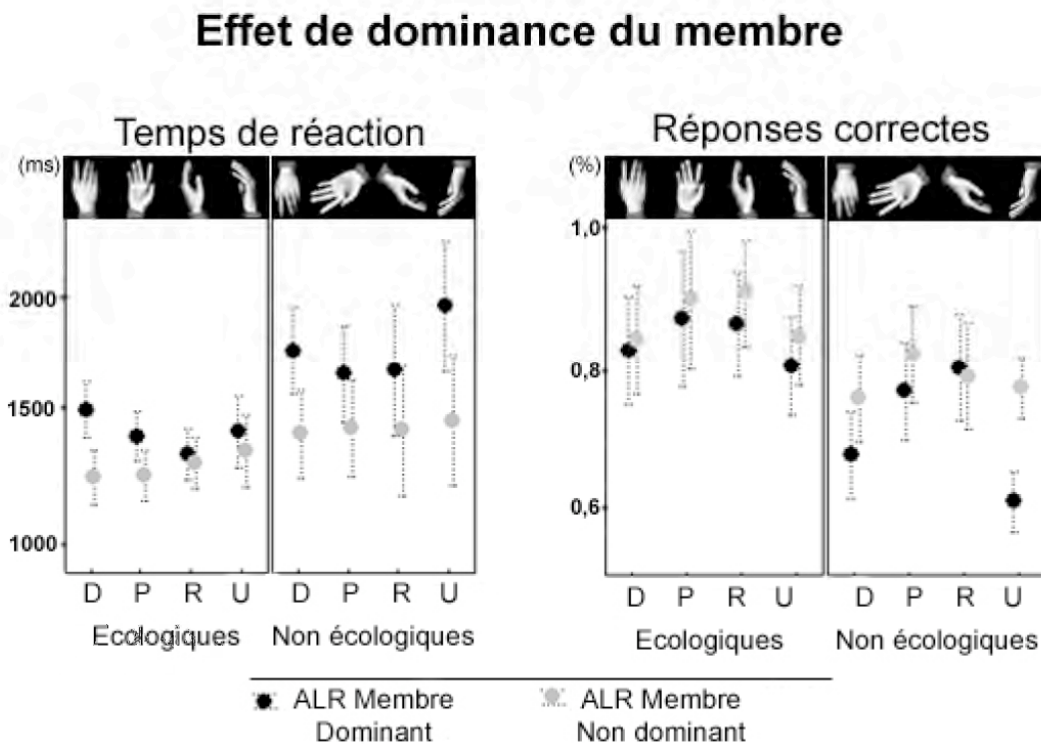


Figure 26. Effet de dominance du membre déafferenté.

Temps de réaction (en ms, à gauche de l'image) et proportion de réponses correctes (en %, à droite) enregistrées pour l'ensemble des sujets après l'ALR de leur membre dominant (cercles noirs) ou non dominant (cercles gris). Les moyennes pour les six orientations écologiques et les six non-écologiques ont été représentées pour chaque point de vue : dorsal (D), palmaire (P), radial (R) et ulnaire (U). Les barres correspondent aux déviations standard.

- *Effet des informations visuelles.*

Réponses correctes.

Par ailleurs, nous avons étudié l'influence des entrées visuelles en provenance du membre déafferenté sur les performances des sujets lors de l'exécution de la tâche. Pour cela, une ANOVA à quatre facteurs (figure 27, tableau 6) a été réalisée sur les proportions des bonnes réponses apportées par les sujets au décours des trois conditions expérimentales. Les effets suivants ont été identifiés: dominance (prédicteur catégoriel), condition, image présentée, point de vue et orientation. Des interactions significatives ont été identifiées entre le facteur condition et les facteurs suivants: dominance [$F(2,36) = 7.5, p < 0.002$], point de vue [$F(6,108) = 7, p < 0.0001$] et orientation [$F(2,36) = 57.4, p < 0.0001$]. Des analyses *post hoc* ont permis de caractériser le fait que l'effet de dominance, présent lors de la condition déafferentation ($p < 0.001$), disparaissait après

exposition à la vue du membre déafférenté ($p < 0.54$). Par ailleurs, si le niveau de performances de sujets a augmenté dans la condition vue par rapport à la condition déafférentation ($p < 0.0001$), les réponses des sujets ont conservé des caractéristiques des mouvements imaginés effectués pendant les autres conditions. En effet, pendant cette condition, des proportions de bonnes réponses plus importantes ont été identifiées pour des stimuli plus habituels (écologiques vs. non écologiques, $p < 0.0001$) ou s'ils étaient présentés sous un point de vue ulnaire par rapport aux vues dorsales ($p < 0.05$), palmaires ($p < 0.0001$) ou radiales ($p < 0.0001$). Ces derniers éléments suggèrent que les sujets continuent à avoir plus des difficultés à reconnaître des mains non écologiques, même après introduction des informations visuelles.

Temps de réaction.

Des résultats cohérents ont été obtenus à partir de l'analyse des TRs à l'aide d'une ANOVAs à quatre facteurs (figure 27, tableau 6), dont les effets principaux sont les suivants: dominance, condition, image présentée, point de vue et orientation. En accord avec les résultats issus de l'analyse des proportions des bonnes réponses, des interactions significatives ont été identifiées entre le facteur condition et les facteurs dominance [$F(2,36) = 16.9$, $p < 0.0001$], point de vue [$F(6,108) = 2.3$, $p < 0.044$] et orientation [$F(2,36) = 12.6$, $p < 0.0001$]. Des analyses *post hoc* ont permis de mettre en évidence que l'effet de dominance a eu une influence sur les TRs uniquement pendant la condition déafférentation ($p < 0.005$) et non pas pendant la condition vue ($p < 0.90$). En accord avec les données issues de l'analyse des bonnes réponses, les sujets après avoir eu accès aux informations visuelles en provenance de leur membre anesthésié, ont montré des TRs plus longs lorsque les stimuli étaient présentés sous une orientation non écologique (écologique vs non écologique, $p < 0.0001$) ou sous un point de vue ulnaire par rapport aux vues palmaires ($p < 0.005$) ou radiales ($p < 0.0001$).

En résumé (voir figure 27), après déafférentation, la vue du membre anesthésié a été associée à une augmentation significative de la proportion de bonnes réponses et d'un raccourcissement des TRs. De manière intéressante, le parallélisme entre mouvement réel et imaginé persiste dans cette condition: des proportions moindres de bonnes réponses et des TRs plus longs ont été identifiées lors de la présentation des stimuli non écologiques ou sous une vue ulnaire. Enfin, l'influence de la latéralité du membre anesthésié (i.e. effet de dominance) observé pendant la condition « déafférentation » semble disparaître après avoir exposition à la vue du membre déafférenté.

Effet de la vue du membre

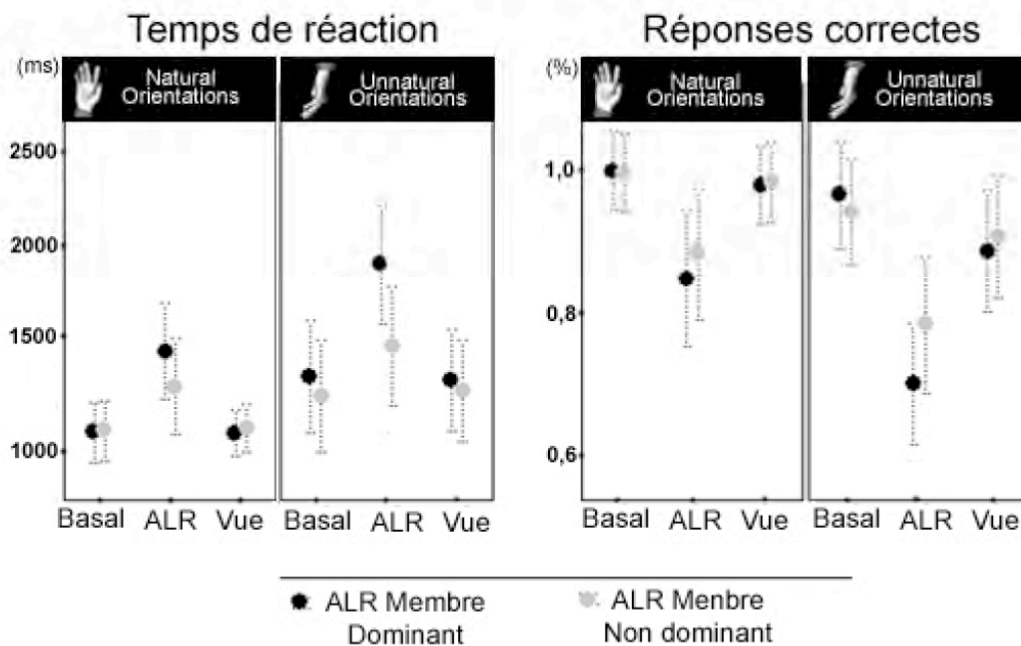


Figure 27. Effet de la vue du membre déafferenté.

Temps de réaction (en ms, à gauche de l'image) et proportion de réponses correctes (en %, à droite) enregistrées pour l'ensemble des sujets avant (Basal) et après l'ALR avec (Vue) ou sans (ALR) accès visuel au membre déafferenté. Sont présentés les résultats pour l'ALR du membre dominant (cercles noirs) ou non dominants (cercles gris). Les moyennes pour les six orientations écologiques et les six non-écologiques ont été représentées pour chaque point de vue : dorsal (D), palmaire (P), radial (R) et ulnaire (U). Les barres correspondent aux déviations standard.

Effets	ANOVA (facteurs)		Valeurs
Etat basal	RC	Main: $F(1,19) = 4.7; p < 0.05$ Point de vue: $F(3,57) = 4.9; p < 0.01$ Orientation: $F(1,19) = 20.9; p < 0.0001$	Droite (0.98 ± 0.03); Gauche (0.97 ± 0.04) P (0.98 ± 0.01); D (0.97 ± 0.03); R (0.98 ± 0.03); U (0.96 ± 0.03) Ecologique (0.99 ± 0.03); Non écologique (0.96 ± 0.04)
	TR	Main: $F(1,19) = 7.8; p < 0.01$ Point de vue: $F(3,57) = 15.7; p < 0.0001$ Orientation: $F(1,19) = 42.7; p < 0.0001$	Droite (1.177 ± 0.204); Gauche (1.204 ± 0.210) P (1.179 ± 0.162); D (1.178 ± 0.169); R (1.167 ± 0.184); U (1.240 ± 0.190) Ecologique (1.095 ± 0.180); Non écologique (1.287 ± 0.200)
	Déafférentiation	Condition: $F(1,19) = 101.5; p < 0.0001$ Main: $F(1,19) = 8.5; p < 0.009$ Point de vue: $F(3,57) = 19; p < 0.0001$ Orientation: $F(1,19) = 103.1; p < 0.0001$	Basal (0.97 ± 0.04); Déafférentiation (0.87 ± 0.16) Droite (0.93 ± 0.08); Gauche (0.91 ± 0.08) P (0.94 ± 0.04); D (0.92 ± 0.04); R (0.94 ± 0.06); U (0.90 ± 0.08) Ecologique (0.95 ± 0.08); Non écologique (0.89 ± 0.08)
Périphérique Aiguë	RC	Condition: $F(1,19) = 74.5; p < 0.0001$ Main: $F(1,19) = 21.4; p < 0.0001$ Point de vue: $F(3,57) = 15.1; p < 0.001$ Orientation: $F(1,19) = 45.3; p < 0.0001$	Basal (1.191 ± 0.300); Déafférentiation (1.506 ± 0.547) Droite (1.316 ± 0.321); Gauche (1.374 ± 0.422) P (1.319 ± 0.316); D (1.342 ± 0.320); R (1.310 ± 0.475); U (1.409 ± 0.401) Ecologique (1.228 ± 0.370); Non écologique (1.462 ± 0.540)
	TR	Condition: $F(1,19) = 74.5; p < 0.0001$ Main: $F(1,19) = 21.4; p < 0.0001$ Point de vue: $F(3,57) = 15.1; p < 0.001$ Orientation: $F(1,19) = 45.3; p < 0.0001$	Membre Dominant (0.90 ± 0.02); Membre Non Dominant (0.94 ± 0.02) Droite (0.94 ± 0.08); Gauche (0.91 ± 0.04) P (0.94 ± 0.04); D (0.91 ± 0.04); R (0.94 ± 0.04); U (0.90 ± 0.04) Ecologique (0.95 ± 0.08); Non écologique (0.89 ± 0.08)
	Déafférentiation	Latéralité: $F(1,18) = 4.6; p < 0.01$ Main: $F(1,18) = 6.9; p < 0.01$ Point de vue: $F(3,54) = 22.7; p < 0.0001$ Orientation: $F(1,18) = 106.7; p < 0.0001$	Membre Dominant (1.418 ± 0.156); Membre Non Dominant (1.272 ± 0.154) Droite (1.316 ± 0.401); Gauche (1.378 ± 0.390) P (1.394 ± 0.284); D (1.342 ± 0.256); R (1.310 ± 0.368); U (1.409 ± 0.365) Ecologique (1.228 ± 0.272); Non écologique (1.462 ± 0.465)
Dominant	RC	Condition: $F(2,36) = 102.7; p < 0.0001$ Latéralité: $F(1,18) = 5.2; p < 0.03$ Main: $F(1,18) = 22.6; p < 0.0001$ Point de vue: $F(3,54) = 44.7; p < 0.0001$ Orientation: $F(1,18) = 171.4; p < 0.0001$	Basal (0.97 ± 0.04); Déafférentiation (0.87 ± 0.12); Vision (0.95 ± 0.04) Membre Dominant (0.92 ± 0.02); Membre Non Dominant (0.94 ± 0.02) Droite (0.94 ± 0.08); Gauche (0.92 ± 0.04) P (0.95 ± 0.04); D (0.92 ± 0.04); R (0.95 ± 0.08); U (0.90 ± 0.04) Ecologique (0.96 ± 0.04); Non écologique (0.91 ± 0.08)
	TR	Condition: $F(2,36) = 118.3; p < 0.0001$ Latéralité: $F(1,18) = 4.6; p < 0.04$ Main: $F(1,18) = 47.9; p < 0.0001$ Point de vue: $F(3,54) = 24.1; p < 0.0001$ Orientation: $F(1,18) = 63.7; p < 0.0001$	Basal (1.191 ± 0.300); Déafférentiation (1.499 ± 0.450); Vision (1.196 ± 0.240) Membre Dominant (1.340 ± 0.132); Membre Non Dominant (1.245 ± 0.134) Droite (1.270 ± 0.340); Gauche (1.320 ± 0.238) P (1.273 ± 0.288); D (1.286 ± 0.240); R (1.265 ± 0.322); U (1.357 ± 0.334) Ecologique (1.185 ± 0.244); Non écologique (1.405 ± 0.324)
	Déafférentiation	Condition: $F(2,36) = 102.7; p < 0.0001$ Latéralité: $F(1,18) = 5.2; p < 0.03$ Main: $F(1,18) = 22.6; p < 0.0001$ Point de vue: $F(3,54) = 44.7; p < 0.0001$ Orientation: $F(1,18) = 171.4; p < 0.0001$	Membre Dominant (0.90 ± 0.02); Membre Non Dominant (0.94 ± 0.02) Droite (0.94 ± 0.08); Gauche (0.91 ± 0.04) P (0.94 ± 0.04); D (0.91 ± 0.04); R (0.94 ± 0.04); U (0.90 ± 0.04) Ecologique (0.95 ± 0.08); Non écologique (0.89 ± 0.08)
Informations Visuelles	RC	Condition: $F(2,36) = 102.7; p < 0.0001$ Latéralité: $F(1,18) = 5.2; p < 0.03$ Main: $F(1,18) = 22.6; p < 0.0001$ Point de vue: $F(3,54) = 44.7; p < 0.0001$ Orientation: $F(1,18) = 171.4; p < 0.0001$	Basal (0.97 ± 0.04); Déafférentiation (0.87 ± 0.12); Vision (0.95 ± 0.04) Membre Dominant (0.92 ± 0.02); Membre Non Dominant (0.94 ± 0.02) Droite (0.94 ± 0.08); Gauche (0.92 ± 0.04) P (0.95 ± 0.04); D (0.92 ± 0.04); R (0.95 ± 0.08); U (0.90 ± 0.04) Ecologique (0.96 ± 0.04); Non écologique (0.91 ± 0.08)
	TR	Condition: $F(2,36) = 118.3; p < 0.0001$ Latéralité: $F(1,18) = 4.6; p < 0.04$ Main: $F(1,18) = 47.9; p < 0.0001$ Point de vue: $F(3,54) = 24.1; p < 0.0001$ Orientation: $F(1,18) = 63.7; p < 0.0001$	Basal (1.191 ± 0.300); Déafférentiation (1.499 ± 0.450); Vision (1.196 ± 0.240) Membre Dominant (1.340 ± 0.132); Membre Non Dominant (1.245 ± 0.134) Droite (1.270 ± 0.340); Gauche (1.320 ± 0.238) P (1.273 ± 0.288); D (1.286 ± 0.240); R (1.265 ± 0.322); U (1.357 ± 0.334) Ecologique (1.185 ± 0.244); Non écologique (1.405 ± 0.324)
	Déafférentiation	Condition: $F(2,36) = 102.7; p < 0.0001$ Latéralité: $F(1,18) = 5.2; p < 0.03$ Main: $F(1,18) = 22.6; p < 0.0001$ Point de vue: $F(3,54) = 44.7; p < 0.0001$ Orientation: $F(1,18) = 171.4; p < 0.0001$	Membre Dominant (0.90 ± 0.02); Membre Non Dominant (0.94 ± 0.02) Droite (0.94 ± 0.08); Gauche (0.91 ± 0.04) P (0.94 ± 0.04); D (0.91 ± 0.04); R (0.94 ± 0.04); U (0.90 ± 0.04) Ecologique (0.95 ± 0.08); Non écologique (0.89 ± 0.08)

Tableau 6. Effets principaux des ANOVA en mesures répétées.

Pour permettre l'étude des effets de l'ALR sur les performances des sujets, plusieurs ANOVAs en mesures répétées ont été réalisées à partir des temps de réaction (TR) et des proportions de réponses correctes (RC) pour l'ensemble des sujets et pour chaque condition expérimentale.

5.2.3. Discussion.

Il a été décrit chez des sujets sains bénéficiant d'une ALR, un ensemble d'illusions perceptives [193-195] analogues aux « sensations de membre fantôme » identifiées chez des patients amputés [40, 179, 298]. Ces travaux sont en faveur de l'induction par l'ALR des phénomènes de plasticité cérébrale rapide. On peut illustrer la pertinence clinique de cette hypothèse, en rappelant les travaux ayant identifié un effet de l'ALR sur les capacités sensorimotrices des patients cérébrolésés. En effet, l'ALR de la main saine des patients présentant un accident vasculaire cérébral chronique semble être accompagnée de l'amélioration motrice [226, 299] et sensitive [312] de la main déficitaire controlatérale, probablement par de processus de plasticité inter hémisphérique. Dans ce travail, nous avons participé à la caractérisation des modifications des représentations centrales, induites par ces procédures à l'aide d'un paradigme d'imagerie motrice.

La recherche contemporaine dans le domaine des neurosciences a montré l'important parallélisme qui existe entre l'imagination et l'exécution d'une action (chapitre 2.2.3.). Le temps nécessaire à la simulation mentale d'un mouvement est corrélé à temps nécessaire à son exécution [239, 313]. Par ailleurs, les réseaux cérébraux activés par l'imagination ou l'exécution d'un même mouvement sont largement superposables (tableau 2). L'ensemble de ces éléments a permis à Jeannerod [45] de proposer le concept de l'existence d'une équivalence fonctionnelle entre imagination et exécution motrice. Cette notion, intégrée dans le cadre théorique de la *simulation neuronale de l'action*, postule que les actions non-exécutées (i.e. covert actions) sont des actions à part entière, différentes par la nature de leur manifestations (figure 10). C'est dans ce contexte, que la caractérisation des modifications des représentations sensorimotrices centrales induites par l'ALR, semble possible à partir de l'imagination d'un mouvement. Dans notre cas, ce processus d'imagerie motrice était intégré de manière intrinsèque à une tâche de reconnaissance bimanuelle. Nous avons montré qu'en l'absence de rétrocontrôle visuel, la déafférentation aiguë liée à l'ALR est capable de modifier ces représentations motrices. Il est intéressant de souligner que lors de la réalisation du paradigme cognitif, tous les sujets décrivaient des illusions perceptives de type membre fantôme. L'apparition de ces dernières a été associée à l'altération des signaux proprioceptifs [195], nécessaires à l'élaboration et le maintien du schéma corporel [314]. Certains travaux ont montré que la tâche de reconnaissance bimanuelle

implique la manipulation des représentations internes du corps [168, 237-239] et sa réalisation est associée à l'activation des structures cérébrales dont le recrutement semble lié à la notion de schéma corporel et à l'élaboration de la connaissance de notre propre corps [315, 316]. De cette manière, la mise en évidence conjointe, d'illusions perceptives et d'une altération des performances lors de cette tâche de reconnaissance bimanuelle, suggèrent des modifications fonctionnelles centrales induites en périphérie par l'ALR. L'altération des représentations sous-jacentes, pourrait être liée à la persistance de commandes motrices conflictuelles en l'absence de retour d'information proprioceptif ou visuel.

Par ailleurs, nous avons démontré que l'encodage des contraintes biomécaniques propres à la rotation des mains était préservé après l'ALR (i.e. les TRs et les pourcentages d'erreurs augmentent pour les postures les plus inhabituelles). Cet élément est compatible avec l'hypothèse développée précédemment: il existe une importante similitude au niveau des représentations fonctionnelles des mouvements exécutés ou imaginés. De manière cohérente, nous avons identifié que les TRs étaient plus longs et les réponses moins justes, lorsque l'ALR avait été réalisée au niveau du membre supérieur dominant par rapport au membre controlatéral. Ceci est probablement lié à l'utilisation compensatrice des représentations non-dominantes, non modifiées par l'anesthésie. Cet effet de dominance du membre déafferenté sur les performances des sujets est compatible avec les travaux ayant caractérisé des asymétries dans le domaine de l'imagerie motrice au cours de l'imitation [317] ou de l'attribution d'un mouvement à un agent effecteur [318].

Le dernier résultat que nous apportons est un effet surprenant de la vue sur les performances des sujets déafferentés. La vue du membre déafferenté a été accompagnée, d'une diminution du nombre d'erreurs et des TR lors de la reconnaissance bimanuelle. Cette amélioration des performances a été associée à la disparition de l'effet de dominance identifié pendant la condition de déafferentation. Ces éléments sont en faveur de l'existence d'un effet hétéromodal de la vue sur le déficit proprioceptif induit par l'ALR. Par ailleurs, il est important de noter que le retrait du cache visuel a été accompagné de l'abolition des illusions P (i.e. phénomène de fusion). Selon des travaux récents, ces illusions posturales seraient en lien étroit avec la dysfonction proprioceptive induite par l'ALR [195]. Plusieurs études ont suggéré le rôle conjoint des informations visuelles et proprioceptives dans l'élaboration et le maintien du schéma corporel. Par exemple, des illusions posturales ont été recréées chez des sujets

amputés à l'aide de miroirs permettant de voir le membre disparu [199]. Des enregistrements électrophysiologiques chez des primates non humains ont permis d'identifier des régions sensorielles polymodales au niveau du cortex pariétal postérieur et du cortex prémoteur [214-216]. Des travaux récents en IRMf sont en faveur de l'existence des régions polymodales similaires chez l'homme comme le cortex ventral prémoteur ou le sulcus intrapariétal [217, 319]. De manière intéressante, ces deux structures font partie du vaste réseau activé par la tâche de reconnaissance bimanuelle [309]. Il est important de noter que des travaux de reconnaissance bimanuelle effectués chez des patients déafférentés de manière chronique mais n'ayant pas perdu leur membre (i.e. lésion du plexus brachial), n'ont pas permis de retrouver un tel effet hétéromodal de la vue sur les performances des sujets. Cette absence d'effet pourrait être liée aux faibles effectifs des cohortes étudiées dans ces études [174]. Une explication alternative pourrait être la mise en place des mécanismes adaptatifs à long terme, capables d'intégrer la notion de irréversibilité de la perte du membre. De cette manière, le membre déafférenté deviendrait plus une «entité passive», exclue du schéma corporel [320, 321] et sa vue n'aurait plus de rôle facilitateur au sein de stratégies cognitives utilisées.

Il est important de noter, que contrairement à des travaux précédents ayant analysé les liens entre simulation mentale du mouvement et l'état actuel du corps [174, 311], nos observations font l'état des modifications corticales liées à une déafférentation aiguë, survenant quelques minutes avant le test. Nous pouvons suggérer que les mécanismes neuronaux en jeu sont ceux décrits lors des processus de plasticité cérébrale rapide, tels que le démasquage des connexions normalement inhibées par changement de la densité des récepteurs post-synaptiques [188], les modifications de la conductance neuronale [181] ou encore la diminution des signaux inhibiteurs [183].

CHAPITRE 6. SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS.

Ce travail a eu pour objectif de participer à la caractérisation du substrat neuronal de la conscience. Une démarche anatomoclinique a été utilisée pour permettre d'établir des liens structure-fonction à partir des modèles lésionnels du système nerveux central et périphérique. Le choix de ces modèles a été guidé par la volonté d'analyser de manière ciblée, d'une part le lien qui existe entre *niveau* et *contenu* conscients (lésions centrales) et d'autre part les mécanismes par lesquels ce contenu intègre la *notion de soi*, liée au recrutement des représentations mentales des actions (lésions périphériques).

6.1. La conscience est un objet légitime de recherche.

La conscience est « un phénomène réel, naturel, biologique, littéralement localisé dans le cerveau » [3]. Loin de constituer le dernier refuge de la subjectivité, la cognition consciente semble suivre de lois psychologiques universelles (Hypothèse I). Dans le cadre d'une approche anatomoclinique, nous avons étudié deux modèles lésionnels (Hypothèse II) à l'aide des outils comportementaux et d'imagerie cérébrale fonctionnelle. Les éléments obtenus, sont en faveur de l'existence des substrats neuronaux spécifiques au traitement des informations conscientes. Ces éléments s'intègrent dans un des axes de recherche en neurosciences les plus ambitieux : celui de pousser l'analyse de la cognition consciente jusqu'à un niveau de formalisation comparable à celui de la physique, par la formulation de modèles et la caractérisation de substrats structurels et fonctionnels.

6.2. Un niveau et un contenu dans la conscience.

Le terme « conscience » est très polysémique. On peut distinguer un usage transitif (i.e. prendre conscience de quelque chose ou « conscience d'accès ») ou intransitif de ce concept (i.e. abolition pathologique de la conscience). Dans le deuxième cadre, l'observation clinique des patients cérébrolésés a permis à Jennet et Plum [18] d'individualiser un modèle de simple dissociation entre le *niveau* et le *contenu* de la conscience, connu depuis sous le nom d'état neurologique végétatif.

Certains modèles théoriques ont proposé que l'émergence de la conscience, repose sur la distribution globale et rapide des informations au sein d'un espace de travail global [5]. Le niveau de conscience (i.e. vigilance) pourrait correspondre à un mode de

préparation de cet espace, préalable nécessaire à la distribution globale des données qui constitueront le contenu conscient (Hypothèse III). À partir des données disponibles dans la littérature, nous avons évoqué la notion que ces deux processus cognitifs devaient avoir une traduction fonctionnelle sur l'activité du cerveau au repos. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à l'étude de deux régions candidates : la FRAA et le CPM probablement impliqués dans l'élaboration du niveau et du contenu conscients, respectivement (Hypothèse IV). Les données que nous avons obtenues, à partir de l'étude comparative de l'activité cérébrale des patients en ENV et des sujets sains en TEP H₂O¹⁵, sont en faveur de cette hypothèse. En effet, nous avons identifié chez ces patients par rapport à la population de contrôle, une diminution de l'activité cérébrale au repos au niveau du CPM et une augmentation du DSCr au niveau de la FRAA (Hypothèse V). Une déconnexion fonctionnelle entre ces deux structures pourrait être à l'origine de ce phénomène (Hypothèse VI). Ce lien fonctionnel, présent chez les contrôles et aboli chez les patients, a probablement pour substrat anatomique des connexions directes ou indirectes via un relais thalamique. Il est possible que cette perte de connexion fonctionnelle entre CPM et FRAA soit à l'origine d'un rétrocontrôle excitateur (i.e. *top-down effect*), responsable de l'hyperactivité de la FRAA observée chez les patients. L'importance de cette hypothèse connectiviste de la conscience est compatible avec les modèles préalablement évoqués de l'élaboration de la conscience au sein d'un espace de travail global.

6.3. Conscience de soi et cognition motrice

Pour la première fois, nous avons analysé de manière comparative, l'évolution temporelle de la dysfonction sensorimotrice et la survenue d'illusions kinesthésiques au décours d'une procédure d'ALR (Hypothèse VII). Nos résultats suggèrent l'implication de la modification de la proprioception et de la motricité dans la genèse de ce phénomène. Ces données sont en accord avec les certains cadres théoriques propres à la cognition motrice, centrées sur l'élaboration des modèles internes, préalables à l'exécution du mouvement. Parallèlement, nous avons confirmé l'existence d'illusions perceptives de taille, forme et de posture dont l'apparition semble fortement liée à l'altération de la proprioception. Seules les illusions posturales et kinesthésiques semblent influencées par la vue du membre déafférenté. Cet élément est en faveur de la nature polymodale du substrat neuronal sous-jacent.

Par ailleurs, à l'aide d'un paradigme d'imagerie motrice, intégré de manière intrinsèque dans une tâche de reconnaissance bimanuelle, nous avons démontré que la déafférentation aiguë liée à l'ALR est capable de modifier les représentations motrices (Hypothèse VIII). Dans le cadre de cette procédure anesthésique, la mise en évidence conjointe, d'illusions perceptives et d'une altération des performances lors de cette tâche de reconnaissance bimanuelle, suggèrent des modifications fonctionnelles centrales induites en périphérie par l'ALR (Hypothèse IX). L'altération de ces représentations, pourrait être liée à la persistance de commandes motrices conflictuelles en l'absence de retour d'information proprioceptif ou visuel. Après une déafférentation aiguë induite par ALR, les caractéristiques de l'encodage des contraintes biomécaniques propres à la rotation des mains et l'identification d'un effet de dominance du membre anesthésié, sont en faveur la persistance d'une similitude au niveau des représentations des mouvements exécutés ou imaginés après l'anesthésie. Ces éléments sont compatibles avec les hypothèses développées dans le cadre théorique de la Simulation Neuronale de l'Action (réf).

L'ALR est un modèle de déafférentation périphérique rapide, sélective et transitoire. Son étude semble être une voie de recherche originale, concernant les interactions constantes établies entre le système nerveux central et périphérique. Ces dernières sont probablement indispensables à l'élaboration d'une notion d'un soi unique, placé au centre d'un environnement en évolution permanente.

6.4. Conclusions

L'identification du substrat fonctionnel des phénomènes conscients semble être à la portée des neurosciences. L'objectif commun, de la recherche dans ce domaine est de déterminer s'il existe une forme spécifique de traitement de l'information et une classe d'états d'activité du cerveau qui distinguent systématiquement l'état conscient des états de conscience modifiée. Cette approche « contrastive » formulée par Baars [154], sera d'autant plus pertinente que les modèles étudiés seront robustes et reproductibles. Dans ce domaine, nous avons apporté des éléments de réponse à partir de l'analyse de deux modèles lésionnels distincts mais complémentaires. L'étude des patients cérébrolésés en ENV, nous a permis d'analyser l'implication de l'activité cérébrale au repos et des connexions entre FRAA et le CPM dans l'émergence de la *conscience perceptive*. Par ailleurs, la caractérisation des effets d'une déafférentation aiguë induite par l'ALR sur les représentations sensorimotrices centrales nous a permis de mieux comprendre les

mécanismes liés à l'élaboration d'une *conscience motrice* structurée autour de la notion de soi. Nous avons essayé d'intégrer chaque axe de notre travail dans des cadres nosologiques et théoriques précis, pour éviter l'écueil d'une approche neo-prénologique dans ce domaine. C'est de cette manière que nous espérons avoir pu participer à la validation de ces modèles théoriques, étape indispensable à la formulation d'hypothèses de travail nouvelles.

CHAPITRE 7. TRAVAUX EN COURS ET PERSPECTIVES

7.1. Abolition de la conscience chez le patient cérébrolésé.

7.1.1. Imagerie cérébrale fonctionnelle: projet COMA.

Chez les sujets sains, les éléments disponibles dans la littérature, permettent de formuler l'hypothèse du rôle du DMN dans l'émergence de la conscience perceptive. Cependant, la caractérisation des lésions spécifiques dans ce système, lors des différents stades d'abolition pathologique de la conscience (coma, ENV, ECM) doit être faite. Les retombées cliniques potentielles de cette approche sont majeures, dans le domaine du diagnostic et de l'évaluation du pronostic des sujets cérébrolésés non communicants. Nous envisageons effectuer de manière prospective, une double caractérisation des anomalies anatomiques et fonctionnelles du DMN, en rapport avec la disparition des processus conscients.

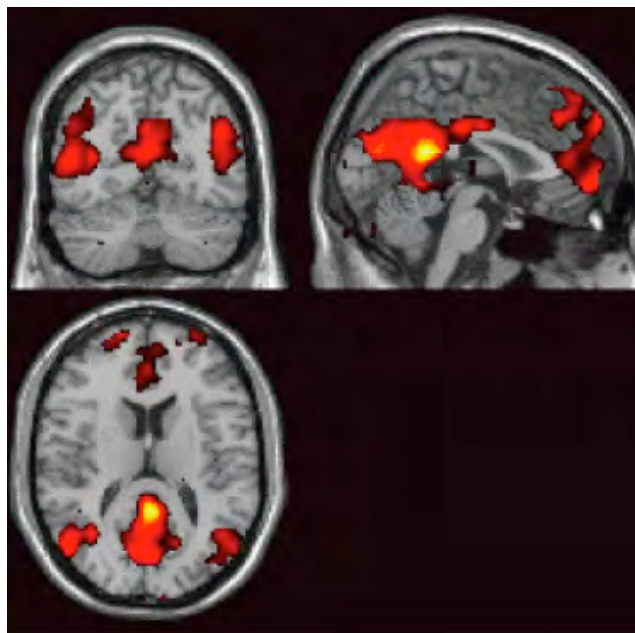


Figure 28. Projet COMA.

Caractérisation du réseau intrinsèque du cerveau à partir d'une cohorte de sujets sains. État de repos cognitif en IRMf (avec la collaboration de Kader Boulanouar et Isabelle Loubinoux, Inserm U825).

7.1.2. Electrophysiologie: projet N400.

Dans le cadre de l'étude des patients cérébrolésés, les outils de recherche électrophysiologiques ont un double intérêt. D'un point de vue fondamental, leur excellente résolution temporelle apporte des informations complémentaires à l'étude des corrélats neuronaux étudiés. D'un point de vue clinique, ils constituent une interface d'analyse mobile et transportable aux lits des malades.

Si l'accès à la conscience reflète la conservation des capacités d'intégration cognitive de haut niveau [49, 150], l'étude du fonctionnement cérébral lors de l'exécution de tâches cognitives hiérarchiques semble intéressante chez le patient cérébrolésé. Un modèle pertinent dans ce contexte, pourrait être l'analyse des signaux EEG liés au traitement linguistique. Nous espérons nous intéresser en particulier aux potentiels évoqués tardifs associées à l'analyse sémantique des mots (ondes N400)

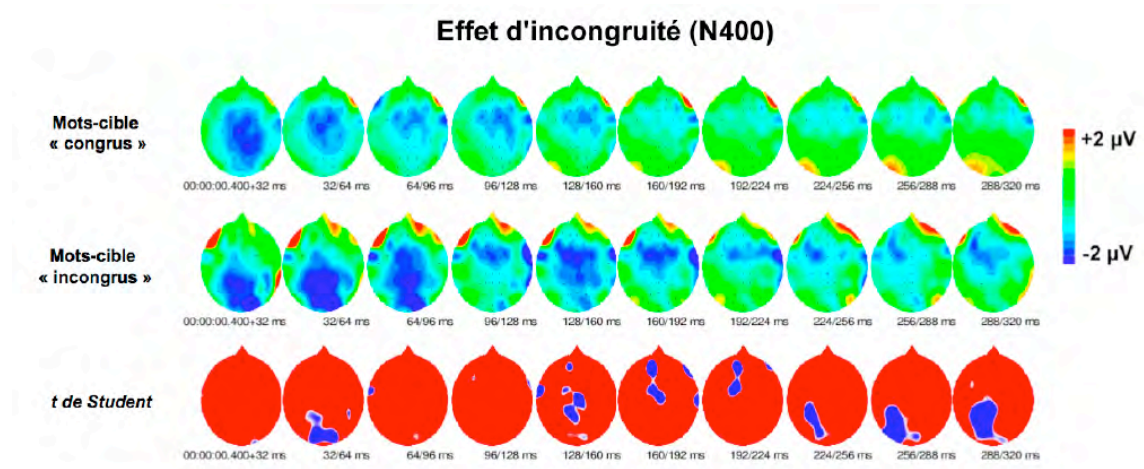


Figure 29. **Projet N400.**

Mise en évidence d'un effet N400 à partir d'une cohorte de sujets sains éveillés (avec la collaboration de Jean François Démonet, Inserm U825)

7.2. Modulation de la plasticité cérébrale par l'ALR.

7.2.1. Imagerie cérébrale fonctionnelle : reconnaissance bimanuelle.

À partir d'une approche comportementale issue des techniques de chronométrie mentale, nous avons identifié et caractérisé des phénomènes de plasticité cérébrale rapide, induits par l'ALR au sein des représentations sensorimotrices centrales. Un travail en cours a pour objectif l'identification précise des substrats neuronaux liés à ces phénomènes. La méthodologie utilisée repose sur l'exécution du paradigme de reconnaissance bimanuelle, avant et après la déafférentation aigue du membre supérieur. Des acquisitions IRMf 3T sont réalisées pour caractériser les régions cérébrales recrutées par la tâche et les modifications induites au niveau de ces représentations centrales par l'ALR. À ce jour 6 patients ont été inclus et ont participé à cette étude.

7.3. Nouveaux modèles, nouvelles thérapeutiques.

Dans les années à venir nous espérons continuer à établir des liens interdisciplinaires entre l'anesthésie-réanimation et les neurosciences. Nous avons participé à la caractérisation des mécanismes impliqués dans la modulation des représentations sensorimotrices centrales par l'ALR. Quelques travaux récents illustrent les retombées thérapeutiques potentielles de cette approche [226, 299, 312].

Parallèlement, nous orienterons nos travaux vers l'étude d'un modèle original d'abolition contrôlée de la conscience : l'anesthésie générale.

REFERENCES

1. Zeman, A. (2001). Consciousness. *Brain* 124, 1263-1289.
2. James, W. (1890). *The principles of psychology*, Volume 1, (New York).
3. Crick, F., and Koch, C. (2003). A framework for consciousness. *Nat Neurosci* 6, 119-126.
4. Crick F, K.C. (1990). Towards a neurobiological theory of consciousness. *Semin Neurosci* 2, 263-275.
5. Dehaene, S., and Naccache, L. (2001). Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 79, 1-37.
6. Rees, G., Kreiman, G., and Koch, C. (2002). Neural correlates of consciousness in humans. *Nat Rev Neurosci* 3, 261-270.
7. Baars, B.J. (2005). Global workspace theory of consciousness: toward a cognitive neuroscience of human experience. *Prog Brain Res* 150, 45-53.
8. Baars, B.J., and Franklin, S. (2007). An architectural model of conscious and unconscious brain functions: Global Workspace Theory and IDA. *Neural Netw* 20, 955-961.
9. Baars, B.J., Ramsøy, T.Z., and Laureys, S. (2003). Brain, conscious experience and the observing self. *Trends Neurosci* 26, 671-675.
10. Plum, F., and Posner, J.B. (1972). The diagnosis of stupor and coma. *Contemp Neurol Ser* 10, 1-286.
11. Plum, F., Schiff, N., Ribary, U., and Llinas, R. (1998). Coordinated expression in chronically unconscious persons. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 353, 1929-1933.
12. Posner, J.B. (1975). The comatose patient. *JAMA* 233, 1313-1314.
13. Posner, J.B. (1978). Coma and other states of consciousness: the differential diagnosis of brain death. *Ann N Y Acad Sci* 315, 215-227.
14. Bernat, J.L. (1992). The boundaries of the persistent vegetative state. *J Clin Ethics* 3, 176-180.
15. Fins, J.J. (2003). Constructing an ethical stereotaxy for severe brain injury: balancing risks, benefits and access. *Nat Rev Neurosci* 4, 323-327.
16. Kotchoubey, B., Kubler, A., Strehl, U., Flor, H., and Birbaumer, N. (2002). Can humans perceive their brain states? *Conscious Cogn* 11, 98-113.
17. Kotchoubey, B., Lang, S., Bostanov, V., and Birbaumer, N. (2002). Is there a mind? Electrophysiology of unconscious patients. *News Physiol Sci* 17, 38-42.
18. Jennett, B., and Plum, F. (1972). Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1, 734-737.
19. Baars, B.J. Spontaneous repetitive thoughts can be adaptive: postscript on "mind wandering". *Psychol Bull* 136, 208-210.
20. Baars, B.J. (2001). The brain basis of a "consciousness monitor": scientific and medical significance. *Conscious Cogn* 10, 159-164; discussion 246-158.
21. Baars, B.J., and Laureys, S. (2005). One, not two, neural correlates of consciousness. *Trends Cogn Sci* 9, 269; author reply 270.
22. Crick, F., Koch, C., Kreiman, G., and Fried, I. (2004). Consciousness and neurosurgery. *Neurosurgery* 55, 273-281; discussion 281-272.
23. Libet, B. (1996). *Neural processes in the production of conscious experience*, (London).

24. Llinas, R., Ribary, U., Contreras, D., and Pedroarena, C. (1998). The neuronal basis for consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 353, 1841-1849.
25. Tononi, G., and Edelman, G.M. (1998). Consciousness and complexity. *Science* 282, 1846-1851.
26. Wolpert, D.M., Ghahramani, Z., and Jordan, M.I. (1995). An internal model for sensorimotor integration. *Science* 269, 1880-1882.
27. Broca, P. (1861). *Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé avec deux observations d'aphémie*, (Paris).
28. Zeman, A. (1997). Persistent vegetative state. *Lancet* 350, 795-799.
29. Bremer, F. (1937). *Activité cérébrale au cours du sommeil et de la narcose*. *Bull Acad R Med Belg* 2, 68-86.
30. Jouvet, M. (1996). [Waking mechanisms: multiple networks in the mesencephalic reticular formation]. *Arch Physiol Biochem* 104, 762-769.
31. Parvizi, J., and Damasio, A. (2001). Consciousness and the brainstem. *Cognition* 79, 135-160.
32. Steriade, M. (1996). Arousal: revisiting the reticular activating system. *Science* 272, 225-226.
33. Alexander, G.E., DeLong, M.R., and Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9, 357-381.
34. Steriade, M. (1996). Awakening the brain. *Nature* 383, 24-25.
35. Steriade, M., McCormick, D.A., and Sejnowski, T.J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262, 679-685.
36. Boly, M., Phillips, C., Baetens, E., Schnakers, C., Degueldre, C., Moonen, G., Luxen, A., Peigneux, P., Faymonville, M.E., Maquet, P., et al. (2008). Consciousness and cerebral baseline activity fluctuations. *Hum Brain Mapp* 29, 868-874.
37. Gusnard, D.A., and Raichle, M.E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2, 685-694.
38. Raichle, M.E. (2006). Neuroscience. The brain's dark energy. *Science* 314, 1249-1250.
39. Laureys, S., Owen, A.M., and Schiff, N.D. (2004). Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 3, 537-546.
40. Kooijman, C.M., Dijkstra, P.U., Geertzen, J.H., Elzinga, A., and van der Schans, C.P. (2000). Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain* 87, 33-41.
41. Flor, H. (2002). Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol* 1, 182-189.
42. Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., Larbig, W., and Taub, E. (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375, 482-484.
43. Flor, H., Nikolajsen, L., and Staehelin Jensen, T. (2006). Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 7, 873-881.
44. Ramachandran, V.S., and Rogers-Ramachandran, D. (2000). Phantom limbs and neural plasticity. *Arch Neurol* 57, 317-320.
45. Jeannerod, M. (2001). Neural simulation of action: a unifying mechanism for motor cognition. *Neuroimage* 14, S103-109.
46. Zeman, A. (2009). The problem of unreportable awareness. *Prog Brain Res* 177, 1-9.

47. Andrews, K., Murphy, L., Munday, R., and Littlewood, C. (1996). Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *Bmj* 313, 13-16.
48. Childs, N.L., Mercer, W.N., and Childs, H.W. (1993). Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology* 43, 1465-1467.
49. Majerus, S., Gill-Thwaites, H., Andrews, K., and Laureys, S. (2005). Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Prog Brain Res* 150, 397-413.
50. Qiu, J. (2007). Probing islands of consciousness in the damaged brain. *Lancet Neurol* 6, 946-947.
51. Schnakers, C., Giacino, J., Kalmar, K., Piret, S., Lopez, E., Boly, M., Malone, R., and Laureys, S. (2006). Does the FOUR score correctly diagnose the vegetative and minimally conscious states? *Ann Neurol* 60, 744-745; author reply 745.
52. Schnakers, C., Vanhaudenhuyse, A., Giacino, J., Ventura, M., Boly, M., Majerus, S., Moonen, G., and Laureys, S. (2009). Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 9, 35.
53. Laureys, S., Pellas, F., Van Eeckhout, P., Ghorbel, S., Schnakers, C., Perrin, F., Berre, J., Faymonville, M.E., Pantke, K.H., Damas, F., et al. (2005). The locked-in syndrome : what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog Brain Res* 150, 495-511.
54. Teasdale, G., and Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2, 81-84.
55. Giacino, J.T., Kalmar, K., and Whyte, J. (2004). The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 85, 2020-2029.
56. (1994). Medical aspects of the persistent vegetative state (2). The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med* 330, 1572-1579.
57. (1994). Medical aspects of the persistent vegetative state (1). The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med* 330, 1499-1508.
58. (1996). The permanent vegetative state. Review by a working group convened by the Royal College of Physicians and endorsed by the Conference of Medical Royal Colleges and their faculties of the United Kingdom. *J R Coll Physicians Lond* 30, 119-121.
59. (1999). Consensus conference. Rehabilitation of persons with traumatic brain injury. NIH Consensus Development Panel on Rehabilitation of Persons With Traumatic Brain Injury. *JAMA* 282, 974-983.
60. Giacino, J.T. (2004). The vegetative and minimally conscious states: consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis. *NeuroRehabilitation* 19, 293-298.
61. Giacino, J.T. (2005). The minimally conscious state: defining the borders of consciousness. *Prog Brain Res* 150, 381-395.
62. Noirhomme, Q., Schnakers, C., and Laureys, S. (2008). A twitch of consciousness: defining the boundaries of vegetative and minimally conscious states. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 741-742.
63. Giacino, J.T., Ashwal, S., Childs, N., Cranford, R., Jennett, B., Katz, D.I., Kelly, J.P., Rosenberg, J.H., Whyte, J., Zafonte, R.D., et al. (2002). The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 58, 349-353.

64. Adams, J.H., Graham, D.I., and Jennett, B. (2000). The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 123 (Pt 7), 1327-1338.
65. Adams, J.H., Graham, D.I., Murray, L.S., and Scott, G. (1982). Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann Neurol* 12, 557-563.
66. Jellinger, K. (1977). 14. Pathology and pathogenesis of apallic syndromes following closed head injuries. *Monogr Gesamtgeb Psychiatr Psychiatry Ser 14*, 88-103.
67. Kampfl, A., Schmutzhard, E., Franz, G., Pfausler, B., Haring, H.P., Ulmer, H., Felber, S., Golaszewski, S., and Aichner, F. (1998). Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet* 351, 1763-1767.
68. Kinney, H.C., Korein, J., Panigrahy, A., Dikkes, P., and Goode, R. (1994). Neuropathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan. The role of the thalamus in the persistent vegetative state. *N Engl J Med* 330, 1469-1475.
69. Gennarelli, T.A., Thibault, L.E., Adams, J.H., Graham, D.I., Thompson, C.J., and Marcincin, R.P. (1982). Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol* 12, 564-574.
70. Dougherty, J.H., Jr., Rawlinson, D.G., Levy, D.E., and Plum, F. (1981). Hypoxic-ischemic brain injury and the vegetative state: clinical and neuropathologic correlation. *Neurology* 31, 991-997.
71. Ginsberg, M.D., Hedley-Whyte, E.T., and Richardson, E.P., Jr. (1976). Hypoxic-ischemic leukoencephalopathy in man. *Arch Neurol* 33, 5-14.
72. Levy, D.E., Bates, D., Caronna, J.J., Cartlidge, N.E., Knill-Jones, R.P., Lapinski, R.H., Singer, B.H., Shaw, D.A., and Plum, F. (1981). Prognosis in nontraumatic coma. *Ann Intern Med* 94, 293-301.
73. Maxwell, W.L., Pennington, K., MacKinnon, M.A., Smith, D.H., McIntosh, T.K., Wilson, J.T., and Graham, D.I. (2004). Differential responses in three thalamic nuclei in moderately disabled, severely disabled and vegetative patients after blunt head injury. *Brain* 127, 2470-2478.
74. Kinney, H.C., and Samuels, M.A. (1994). Neuropathology of the persistent vegetative state. A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 53, 548-558.
75. (1990). The infant with anencephaly. The Medical Task Force on Anencephaly. *N Engl J Med* 322, 669-674.
76. Kinomura, S., Larsson, J., Gulyas, B., and Roland, P.E. (1996). Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science* 271, 512-515.
77. Steriade, M. (2000). Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience* 101, 243-276.
78. Von Economo, C. (1917). Encephalitis lethargica.
79. French, J.C., Von Amerongen, F.K., and Magoun, H.W. (1952). An activating system in brain stem of monkey. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 68, 577-590.
80. French, J.D. (1952). Brain lesions associated with prolonged unconsciousness. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 68, 727-740.
81. French, J.D., and Magoun, H.W. (1952). Effects of chronic lesions in central cephalic brain stem of monkeys. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 68, 591-604.
82. French, J.D., Verzeano, M., and Magoun, H.W. (1953). A neural basis of the anesthetic state. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 69, 519-529.
83. French, J.D., Verzeano, M., and Magoun, H.W. (1953). An extralemniscal sensory system in the brain. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 69, 505-518.

84. Magoun, H.W. (1952). An ascending reticular activating system in the brain stem. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 67, 145-154; discussion 167-171.
85. Magoun, H.W. (1952). The ascending reticular activating system. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 30, 480-492.
86. Moruzzi, G., and Magoun, H.W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1, 455-473.
87. Verzeano, M., Lindsley, D.B., and Magoun, H.W. (1953). Nature of recruiting response. *J Neurophysiol* 16, 183-195.
88. Loeb, C., and Stirling Meyer, J. (1965). Strokes due to vertebro-basilar disease: infarction, vascular insufficiency of the brainstem and cerebellum., (Charles C. Thomas).
89. Sidaros, A., Engberg, A.W., Sidaros, K., Liptrot, M.G., Herning, M., Petersen, P., Paulson, O.B., Jernigan, T.L., and Rostrup, E. (2008). Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain* 131, 559-572.
90. Barnett, E.M., Evans, G.D., Sun, N., Perlman, S., and Cassell, M.D. (1995). Anterograde tracing of trigeminal afferent pathways from the murine tooth pulp to cortex using herpes simplex virus type 1. *J Neurosci* 15, 2972-2984.
91. Bernard, J.F., and Besson, J.M. (1990). The spino(trigemino)pontoamygdaloid pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J Neurophysiol* 63, 473-490.
92. Blomqvist, A., and Berkley, K.J. (1992). A re-examination of the spino-reticulo-diencephalic pathway in the cat. *Brain Res* 579, 17-31.
93. Craig, A.D. (1995). Distribution of brainstem projections from spinal lamina I neurons in the cat and the monkey. *J Comp Neurol* 361, 225-248.
94. Wiberg, M., and Blomqvist, A. (1984). The projection to the mesencephalon from the dorsal column nuclei. An anatomical study in the cat. *Brain Res* 311, 225-244.
95. Wiberg, M., and Blomqvist, A. (1984). The spinomesencephalic tract in the cat: its cells of origin and termination pattern as demonstrated by the intraaxonal transport method. *Brain Res* 291, 1-18.
96. Willis, W.D., and Westlund, K.N. (1997). Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 14, 2-31.
97. Willis, W.D., Jr. (1991). Role of the forebrain in nociception. *Prog Brain Res* 87, 1-12.
98. Willis, W.D., Sluka, K.A., Rees, H., and Westlund, K.N. (1996). Cooperative mechanisms of neurotransmitter action in central nervous sensitization. *Prog Brain Res* 110, 151-166.
99. Balaban, C.D. (1996). Vestibular nucleus projections to the parabrachial nucleus in rabbits: implications for vestibular influences on the autonomic nervous system. *Exp Brain Res* 108, 367-381.
100. Balaban, C.D., and Porter, J.D. (1998). Neuroanatomic substrates for vestibulo-autonomic interactions. *J Vestib Res* 8, 7-16.
101. Berkley, K.J. (1986). Specific somatic sensory relays in the mammalian diencephalon. *Rev Neurol (Paris)* 142, 283-290.
102. Berkley, K.J., Budell, R.J., Blomqvist, A., and Bull, M. (1986). Output systems of the dorsal column nuclei in the cat. *Brain Res* 396, 199-225.
103. Berkley, K.J., and Mash, D.C. (1978). Somatic sensory projections to the pretectum in the cat. *Brain Res* 158, 445-449.

104. Cornwall, J., Cooper, J.D., and Phillipson, O.T. (1990). Afferent and efferent connections of the laterodorsal tegmental nucleus in the rat. *Brain Res Bull* 25, 271-284.
105. Wiberg, M., Westman, J., and Blomqvist, A. (1987). Somatosensory projection to the mesencephalon: an anatomical study in the monkey. *J Comp Neurol* 264, 92-117.
106. Boivie, J. (1988). Projections from the dorsal column nuclei and the spinal cord to the red nucleus in cat. *Behav Brain Res* 28, 75-79.
107. Brodal, A. (1959). [Functional organization of the reticular formation of the brain stem, as seen from the anatomical viewpoint.]. *Nord Med* 61, 297-300.
108. Rathelot, J.A., and Padel, Y. (1997). Ascending spinal influences on rubrospinal cells in the cat. *Exp Brain Res* 116, 326-340.
109. Morison, R., and Dempsey, E. (1942). A study of thalamo-cortical relations. *American Journal of Physiology* 135, 281-292.
110. Jones, E.G. (1998). Viewpoint: the core and matrix of thalamic organization. *Neuroscience* 85, 331-345.
111. Rausell, E., Bickford, L., Manger, P.R., Woods, T.M., and Jones, E.G. (1998). Extensive divergence and convergence in the thalamocortical projection to monkey somatosensory cortex. *J Neurosci* 18, 4216-4232.
112. Jones, B.E., and Yang, T.Z. (1985). The efferent projections from the reticular formation and the locus coeruleus studied by anterograde and retrograde axonal transport in the rat. *J Comp Neurol* 242, 56-92.
113. Maquet, P. (2000). Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res* 9, 207-231.
114. Maquet, P., Dive, D., Salmon, E., Sadzot, B., Franco, G., Poirrier, R., von Frenckell, R., and Franck, G. (1990). Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain Res* 513, 136-143.
115. Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Degueldre, C., Meulemans, T., et al. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci* 3, 831-836.
116. Maquet, P., Peters, J., Aerts, J., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., and Franck, G. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature* 383, 163-166.
117. Steriade, M., and Timofeev, I. (2003). Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron* 37, 563-576.
118. Damasio, A.R., Grabowski, T.J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L.L., Parvizi, J., and Hichwa, R.D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 3, 1049-1056.
119. Herculano-Houzel, S., Munk, M.H., Neuenschwander, S., and Singer, W. (1999). Precisely synchronized oscillatory firing patterns require electroencephalographic activation. *J Neurosci* 19, 3992-4010.
120. Munk, M.H., Roelfsema, P.R., Konig, P., Engel, A.K., and Singer, W. (1996). Role of reticular activation in the modulation of intracortical synchronization. *Science* 272, 271-274.
121. Llinas, R.R. (1991). Depolarization release coupling: an overview. *Ann N Y Acad Sci* 635, 3-17.
122. Llinas, R.R., and Pare, D. (1991). Of dreaming and wakefulness. *Neuroscience* 44, 521-535.

123. Ribary, U., Ioannides, A.A., Singh, K.D., Hasson, R., Bolton, J.P., Lado, F., Mogilner, A., and Llinas, R. (1991). Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 11037-11041.
124. Parvizi, J., Van Hoesen, G.W., Buckwalter, J., and Damasio, A. (2006). Neural connections of the posteromedial cortex in the macaque. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 1563-1568.
125. Vogt, B.A., and Laureys, S. (2005). Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res* 150, 205-217.
126. Vogt, B.A., Vogt, L., Farber, N.B., and Bush, G. (2005). Architecture and neurocytology of monkey cingulate gyrus. *J Comp Neurol* 485, 218-239.
127. Vogt, B.A., Vogt, L., and Laureys, S. (2006). Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *Neuroimage* 29, 452-466.
128. Andreasen, N.C. (1995). Images in neuroscience. Neuroimaging, III. PET and the [15O]H₂O Technique, Part 1: Statistical Analysis of Images. *Am J Psychiatry* 152, 1704.
129. Maquet, P. (1995). [Contribution of positron emission tomography in the study of wakefulness and sleep. Status of the question]. *Neurophysiol Clin* 25, 342-350.
130. Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K.A., Foster, N.L., and Kuhl, D.E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 42, 85-94.
131. Vogt, B.A., and Pandya, D.N. (1987). Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 262, 271-289.
132. Vogt, B.A., Pandya, D.N., and Rosene, D.L. (1987). Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. *J Comp Neurol* 262, 256-270.
133. Giacino, J.T. (1997). Disorders of consciousness: differential diagnosis and neuropathologic features. *Semin Neurol* 17, 105-111.
134. Laureys, S. (2005). The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci* 9, 556-559.
135. Laureys, S., Antoine, S., Boly, M., Elinx, S., Faymonville, M.E., Berre, J., Sadzot, B., Ferring, M., De Tieghe, X., van Bogaert, P., et al. (2002). Brain function in the vegetative state. *Acta Neurol Belg* 102, 177-185.
136. Laureys, S., Lemaire, C., Maquet, P., Phillips, C., and Franck, G. (1999). Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67, 121.
137. Shulman, R.G., Rothman, D.L., and Hyder, F. (1999). Stimulated changes in localized cerebral energy consumption under anesthesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 3245-3250.
138. Raichle, M.E., and Gusnard, D.A. (2002). Appraising the brain's energy budget. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 10237-10239.
139. Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., and Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 676-682.
140. Laureys, S., Piret, S., and Ledoux, D. (2005). Quantifying consciousness. *Lancet Neurol* 4, 789-790.
141. Cavanna, A.E., and Trimble, M.R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 129, 564-583.

142. Fiset, P., Paus, T., Daloze, T., Plourde, G., Meuret, P., Bonhomme, V., Hajj-Ali, N., Backman, S.B., and Evans, A.C. (1999). Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci* *19*, 5506-5513.
143. Devinsky, O., and Luciano, D. (1993). *The contributions of cingulate cortex to human behavior*, (Boston).
144. Valenstein, E., Bowers, D., Verfaellie, M., Heilman, K.M., Day, A., and Watson, R.T. (1987). Retrosplenial amnesia. *Brain* *110* (Pt 6), 1631-1646.
145. Valenstein, E., Watson, R.T., Van den Abell, T., Carter, R., and Heilman, K.M. (1987). Response time in monkeys with unilateral neglect. *Arch Neurol* *44*, 517-520.
146. Dehaene, S., and Changeux, J.P. (2005). Ongoing spontaneous activity controls access to consciousness: a neuronal model for inattentive blindness. *PLoS Biol* *3*, e141.
147. Owen, A.M., Coleman, M.R., Boly, M., Davis, M.H., Laureys, S., and Pickard, J.D. (2006). Detecting awareness in the vegetative state. *Science* *313*, 1402.
148. Owen, A.M., Coleman, M.R., Boly, M., Davis, M.H., Laureys, S., and Pickard, J.D. (2007). Using functional magnetic resonance imaging to detect covert awareness in the vegetative state. *Arch Neurol* *64*, 1098-1102.
149. Owen, A.M., Menon, D.K., Johnsrude, I.S., Bor, D., Scott, S.K., Manly, T., Williams, E.J., Mummery, C., and Pickard, J.D. (2002). Detecting residual cognitive function in persistent vegetative state. *Neurocase* *8*, 394-403.
150. Owen, A.M., Schiff, N.D., and Laureys, S. (2009). A new era of coma and consciousness science. *Prog Brain Res* *177*, 399-411.
151. Engel, A.K., and Singer, W. (2001). Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends Cogn Sci* *5*, 16-25.
152. Tallon-Baudry, C. (2004). Attention and awareness in synchrony. *Trends Cogn Sci* *8*, 523-525.
153. Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Henaff, M.A., Isnard, J., and Fischer, C. (2005). Attention modulates gamma-band oscillations differently in the human lateral occipital cortex and fusiform gyrus. *Cereb Cortex* *15*, 654-662.
154. Baars, B.J. (1998). Metaphors of consciousness and attention in the brain. *Trends Neurosci* *21*, 58-62.
155. Dehaene, S., Artiges, E., Naccache, L., Martelli, C., Viard, A., Schurhoff, F., Recasens, C., Martinot, M.L., Leboyer, M., and Martinot, J.L. (2003). Conscious and subliminal conflicts in normal subjects and patients with schizophrenia: the role of the anterior cingulate. *Proc Natl Acad Sci U S A* *100*, 13722-13727.
156. Dehaene, S., and Naccache, L. (2006). Can one suppress subliminal words? *Neuron* *52*, 397-399.
157. Dehaene, S., Naccache, L., Le Clec, H.G., Koechlin, E., Mueller, M., Dehaene-Lambertz, G., van de Moortele, P.F., and Le Bihan, D. (1998). Imaging unconscious semantic priming. *Nature* *395*, 597-600.
158. Tononi, G., and Koch, C. (2008). The neural correlates of consciousness: an update. *Ann N Y Acad Sci* *1124*, 239-261.
159. Querbes, O., Aubry, F., Pariente, J., Lotterie, J.A., Demonet, J.F., Duret, V., Puel, M., Berry, I., Fort, J.C., and Celsis, P. (2009). Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain* *132*, 2036-2047.
160. Hobson, R.P., Patrick, M.P., and Valentine, J.D. (1998). Objectivity in psychoanalytic judgements. *Br J Psychiatry* *173*, 172-177.

161. Laureys, S. (2005). Science and society: death, unconsciousness and the brain. *Nat Rev Neurosci* 6, 899-909.
162. Frackowiak, R.S., and Friston, K.J. (1994). Functional neuroanatomy of the human brain: positron emission tomography--a new neuroanatomical technique. *J Anat* 184 (Pt 2), 211-225.
163. Frackowiak, R.S., Zeki, S., Poline, J.B., and Friston, K.J. (1996). A critique of a new analysis proposed for functional neuroimaging. *Eur J Neurosci* 8, 2229-2231.
164. Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., and Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 253-258.
165. Greicius, M.D., and Menon, V. (2004). Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *J Cogn Neurosci* 16, 1484-1492.
166. Greicius, M.D., Supekar, K., Menon, V., and Dougherty, R.F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex* 19, 72-78.
167. Fransson, P., and Marrelec, G. (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage* 42, 1178-1184.
168. Boly, M., Balteau, E., Schnakers, C., Degueldre, C., Moonen, G., Luxen, A., Phillips, C., Peigneux, P., Maquet, P., and Laureys, S. (2007). Baseline brain activity fluctuations predict somatosensory perception in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 12187-12192.
169. Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., and Schacter, D.L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124, 1-38.
170. Boly, M., Phillips, C., Tshibanda, L., Vanhaudenhuyse, A., Schabus, M., Dang-Vu, T.T., Moonen, G., Hustinx, R., Maquet, P., and Laureys, S. (2008). Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? *Ann N Y Acad Sci* 1129, 119-129.
171. Gusnard, D.A. (2005). Being a self: considerations from functional imaging. *Conscious Cogn* 14, 679-697.
172. Jensen, T.S., Krebs, B., Nielsen, J., and Rasmussen, P. (1985). Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain* 21, 267-278.
173. Parry, C.B. (1980). Pain in avulsion lesions of the brachial plexus. *Pain* 9, 41-53.
174. Nico, D., Daprati, E., Rigal, F., Parsons, L., and Sirigu, A. (2004). Left and right hand recognition in upper limb amputees. *Brain* 127, 120-132.
175. Giraux, P., and Sirigu, A. (2003). Illusory movements of the paralyzed limb restore motor cortex activity. *Neuroimage* 20 Suppl 1, S107-111.
176. Devor, M. (1991). Neuropathic pain and injured nerve: peripheral mechanisms. *Br Med Bull* 47, 619-630.
177. Nystrom, B., and Hagbarth, K.E. (1981). Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci Lett* 27, 211-216.
178. Wall, P.D., and Gutnick, M. (1974). Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. *Exp Neurol* 43, 580-593.

179. Hunter, J.P., Katz, J., and Davis, K.D. (2003). The effect of tactile and visual sensory inputs on phantom limb awareness. *Brain* *126*, 579-589.
180. Hunter, J.P., Katz, J., and Davis, K.D. (2005). Dissociation of phantom limb phenomena from stump tactile spatial acuity and sensory thresholds. *Brain* *128*, 308-320.
181. Florence, S.L., and Kaas, J.H. (1995). Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci* *15*, 8083-8095.
182. Giraux, P., Sirigu, A., Schneider, F., and Dubernard, J.M. (2001). Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands. *Nat Neurosci* *4*, 691-692.
183. Kaas, J.H. (2002). Sensory loss and cortical reorganization in mature primates. *Prog Brain Res* *138*, 167-176.
184. Lotze, M., Flor, H., Grodd, W., Larbig, W., and Birbaumer, N. (2001). Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees. *Brain* *124*, 2268-2277.
185. Merzenich, M.M., Kaas, J.H., Wall, J.T., Sur, M., Nelson, R.J., and Felleman, D.J. (1983). Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience* *10*, 639-665.
186. Merzenich, M.M., Nelson, R.J., Stryker, M.P., Cynader, M.S., Schoppmann, A., and Zook, J.M. (1984). Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol* *224*, 591-605.
187. Flor, H., Denke, C., Schaefer, M., and Grusser, S. (2001). Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet* *357*, 1763-1764.
188. Cohen, L.G., Ziemann, U., and Chen, R. (1999). Mechanisms, functional relevance and modulation of plasticity in the human central nervous system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* *51*, 174-182.
189. Ramachandran, V.S. (1998). Consciousness and body image: lessons from phantom limbs, Capgras syndrome and pain asymbolia. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* *353*, 1851-1859.
190. Garcia-Larrea, L., Peyron, R., Mertens, P., Gregoire, M.C., Lavenne, F., Le Bars, D., Convers, P., Mauguiere, F., Sindou, M., and Laurent, B. (1999). Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* *83*, 259-273.
191. Sanes, J.N. (2000). Motor cortex rules for learning and memory. *Curr Biol* *10*, R495-497.
192. Sanes, J.N., and Donoghue, J.P. (2000). Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci* *23*, 393-415.
193. Paqueron, X., Gentili, M.E., Willer, J.C., Coriat, P., and Riou, B. (2004). Time sequence of sensory changes after upper extremity block: swelling sensation is an early and accurate predictor of success. *Anesthesiology* *101*, 162-168.
194. Paqueron, X., Leguen, M., Gentili, M.E., Riou, B., Coriat, P., and Willer, J.C. (2004). Influence of sensory and proprioceptive impairment on the development of phantom limb syndrome during regional anesthesia. *Anesthesiology* *100*, 979-986.
195. Paqueron, X., Leguen, M., Rosenthal, D., Coriat, P., Willer, J.C., and Danziger, N. (2003). The phenomenology of body image distortions induced by regional anaesthesia. *Brain* *126*, 702-712.

196. Gandevia, S.C., and Phegan, C.M. (1999). Perceptual distortions of the human body image produced by local anaesthesia, pain and cutaneous stimulation. *J Physiol* 514 (Pt 2), 609-616.
197. Melzack, R., and Bromage, P.R. (1973). Experimental phantom limbs. *Exp Neurol* 39, 261-269.
198. Wallgren, G.R. (1954). Phantom experienced at spinal anesthesia. *Ann Chir Gynaecol Fenn Suppl* 43, 486-500.
199. Ramachandran, V.S., and Rogers-Ramachandran, D. (1996). Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc Biol Sci* 263, 377-386.
200. Bromage, P.R., and Melzack, R. (1974). Phantom limbs and the body schema. *Can Anaesth Soc J* 21, 267-274.
201. Gentili ME, V.C., Kinirons B, Bonnet F (2002). Clinical perception of phantom limb sensations in patients with brachial plexus block. *Eur J Anaesthesiol* 19, 105-108.
202. Fowler, C.J., Sitzoglou, K., Ali, Z., and Halonen, P. (1988). The conduction velocities of peripheral nerve fibres conveying sensations of warming and cooling. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51, 1164-1170.
203. Yarnitsky, D., and Ochoa, J.L. (1990). Studies of heat pain sensation in man: perception thresholds, rate of stimulus rise and reaction time. *Pain* 40, 85-91.
204. Yarnitsky, D., and Ochoa, J.L. (1991). Warm and cold specific somatosensory systems. Psychophysical thresholds, reaction times and peripheral conduction velocities. *Brain* 114 (Pt 4), 1819-1826.
205. Yarnitsky, D., and Ochoa, J.L. (1991). Differential effect of compression-ischaemia block on warm sensation and heat-induced pain. *Brain* 114 (Pt 2), 907-913.
206. Calford, M. (1991). Neurobiology. Curious cortical change. *Nature* 352, 759-760.
207. Calford, M.B., and Tweedale, R. (1988). Immediate and chronic changes in responses of somatosensory cortex in adult flying-fox after digit amputation. *Nature* 332, 446-448.
208. Calford, M.B., and Tweedale, R. (1991). Acute changes in cutaneous receptive fields in primary somatosensory cortex after digit denervation in adult flying fox. *J Neurophysiol* 65, 178-187.
209. Calford, M.B., and Tweedale, R. (1991). Immediate expansion of receptive fields of neurons in area 3b of macaque monkeys after digit denervation. *Somatosens Mot Res* 8, 249-260.
210. Calford, M.B., and Tweedale, R. (1991). C-fibres provide a source of masking inhibition to primary somatosensory cortex. *Proc Biol Sci* 243, 269-275.
211. Calford, M.B., and Tweedale, R. (1990). Interhemispheric transfer of plasticity in the cerebral cortex. *Science* 249, 805-807.
212. Cole, J.D., Merton, W.L., Barrett, G., Katifi, H.A., and Treede, R.D. (1995). Evoked potentials in a subject with a large-fibre sensory neuropathy below the neck. *Can J Physiol Pharmacol* 73, 234-245.
213. Melzack, R. (1990). Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci* 13, 88-92.
214. Graziano, M.S. (1999). Where is my arm? The relative role of vision and proprioception in the neuronal representation of limb position. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 10418-10421.
215. Graziano, M.S., Cooke, D.F., and Taylor, C.S. (2000). Coding the location of the arm by sight. *Science* 290, 1782-1786.

216. Rizzolatti, G., Fogassi, L., and Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nat Rev Neurosci* 2, 661-670.
217. Lloyd, D.M., Shore, D.I., Spence, C., and Calvert, G.A. (2003). Multisensory representation of limb position in human premotor cortex. *Nat Neurosci* 6, 17-18.
218. Isaacson, S.A., Funderburk, M., and Yang, J. (2000). Regulation of proprioceptive memory by subarachnoid regional anesthesia. *Anesthesiology* 93, 55-61.
219. Boulanouar, K. (2010). Assessment and enhancement of the reliability of default-mode map using correlation at rest of Motor area and Precuneus area. *MAGMA*.
220. Werhahn, K.J., Mortensen, J., Kaelin-Lang, A., Boroojerdi, B., and Cohen, L.G. (2002). Cortical excitability changes induced by deafferentation of the contralateral hemisphere. *Brain* 125, 1402-1413.
221. Werhahn, K.J., Mortensen, J., Van Boven, R.W., Zeuner, K.E., and Cohen, L.G. (2002). Enhanced tactile spatial acuity and cortical processing during acute hand deafferentation. *Nat Neurosci* 5, 936-938.
222. Duque, J., Vandermeeren, Y., Lejeune, T.M., Thonnard, J.L., Smith, A.M., and Olivier, E. (2005). Paradoxical effect of digital anaesthesia on force and corticospinal excitability. *Neuroreport* 16, 259-262.
223. Weiss, T., Miltner, W.H., Liepert, J., Meissner, W., and Taub, E. (2004). Rapid functional plasticity in the primary somatomotor cortex and perceptual changes after nerve block. *Eur J Neurosci* 20, 3413-3423.
224. Bjorkman, A., Rosen, B., van Westen, D., Larsson, E.M., and Lundborg, G. (2004). Acute improvement of contralateral hand function after deafferentation. *Neuroreport* 15, 1861-1865.
225. Bjorkman, A., Rosen, B., and Lundborg, G. (2004). Acute improvement of hand sensibility after selective ipsilateral cutaneous forearm anaesthesia. *Eur J Neurosci* 20, 2733-2736.
226. Muellbacher, W., Richards, C., Ziemann, U., Wittenberg, G., Wetz, D., Boroojerdi, B., Cohen, L., and Hallett, M. (2002). Improving hand function in chronic stroke. *Arch Neurol* 59, 1278-1282.
227. Klein, S.M., Eck, J., Nielsen, K., and Steele, S.M. (2004). Anesthetizing the phantom: peripheral nerve stimulation of a nonexistent extremity. *Anesthesiology* 100, 736-737.
228. Bjorkman, A., Rosen, B., and Lundborg, G. (2005). Enhanced function in nerve-injured hands after contralateral deafferentation. *Neuroreport* 16, 517-519.
229. Jeannerod, M. (2006). *Motor Cognition. What actions tell the self*, (Oxford: Oxford, University press).
230. Liepmann, H. (1900). Das Krankheitsbild die Apraxie (motorischen Asymbolie). *Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie* 8, 15-44.
231. Mahon, B., and Caramazza, A. (2005). The orchestration of sensory-motor systems. Clues from neuropsychology. *Cognitive Neuropsychology* 22, 480-494.
232. Binkofski, F., Dohle, C., Posse, S., Stephan, K.M., Hefter, H., Seitz, R.J., and Freund, H.J. (1998). Human anterior intraparietal area subserves prehension: a combined lesion and functional MRI activation study. *Neurology* 50, 1253-1259.
233. Rossetti, Y., Pisella, L., and Vighetto, A. (2003). Optic ataxia revisited: visually guided action versus immediate visuomotor control. *Exp Brain Res* 153, 171-179.

234. Landauer, T.K. (1962). Rate of implicit speech. *Percept Mot Skills* 15, 646.
235. Decety, J., Jeannerod, M., and Prablanc, C. (1989). The timing of mentally represented actions. *Behav Brain Res* 34, 35-42.
236. Fitts, P.M. (1954). The information capacity of the human motor system in controlling the amplitude of movement. *J Exp Psychol* 47, 381-391.
237. Parsons, L.M. (1987). Imagined spatial transformation of one's body. *J Exp Psychol Gen* 116, 172-191.
238. Parsons, L.M. (1987). Imagined spatial transformations of one's hands and feet. *Cogn Psychol* 19, 178-241.
239. Parsons, L.M. (1994). Temporal and kinematic properties of motor behavior reflected in mentally simulated action. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 20, 709-730.
240. de'Sperati, C., and Stucchi, N. (1997). Recognizing the motion of a graspable object is guided by handedness. *Neuroreport* 8, 2761-2765.
241. Frak, V., Paulignan, Y., and Jeannerod, M. (2001). Orientation of the opposition axis in mentally simulated grasping. *Exp Brain Res* 136, 120-127.
242. Bonnet, M., Requin, J., and Stelmach, G.E. (1991). Changes in electromyographic responses to muscle stretch, related to the programming of movement parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81, 135-151.
243. Decety, J., Jeannerod, M., Durozard, D., and Baverel, G. (1993). Central activation of autonomic effectors during mental simulation of motor actions in man. *J Physiol* 461, 549-563.
244. Fink, G.R., Adams, L., Watson, J.D., Innes, J.A., Wuyam, B., Kobayashi, I., Corfield, D.R., Murphy, K., Jones, T., Frackowiak, R.S., et al. (1995). Hyperpnoea during and immediately after exercise in man: evidence of motor cortical involvement. *J Physiol* 489 (Pt 3), 663-675.
245. Gandevia, S.C., Wilson, L.R., Inglis, J.T., and Burke, D. (1997). Mental rehearsal of motor tasks recruits alpha-motoneurons but fails to recruit human fusimotor neurons selectively. *J Physiol* 505 (Pt 1), 259-266.
246. Kilbreath, S.L., Refshauge, K., and Gandevia, S.C. (1997). Differential control of the digits of the human hand: evidence from digital anaesthesia and weight matching. *Exp Brain Res* 117, 507-511.
247. Wuyam, B., Moosavi, S.H., Decety, J., Adams, L., Lansing, R.W., and Guz, A. (1995). Imagination of dynamic exercise produced ventilatory responses which were more apparent in competitive sportsmen. *J Physiol* 482 (Pt 3), 713-724.
248. Bonnet, M., Decety, J., Jeannerod, M., and Requin, J. (1997). Mental simulation of an action modulates the excitability of spinal reflex pathways in man. *Brain Res Cogn Brain Res* 5, 221-228.
249. Fadiga, L., Buccino, G., Craighero, L., Fogassi, L., Gallese, V., and Pavesi, G. (1999). Corticospinal excitability is specifically modulated by motor imagery: a magnetic stimulation study. *Neuropsychologia* 37, 147-158.
250. Rossini, P.M., Pauri, F., Cicinelli, P., Pasqualetti, P., Traversa, R., and Tecchio, F. (1999). Neuromagnetic recordings and magnetic brain stimulation in the evaluation of sensorimotor hand area interhemispheric differences: normative, experimental and patients' data. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 50, 210-220.
251. Roland, P.E., Skinhoj, E., Lassen, N.A., and Larsen, B. (1980). Different cortical areas in man in organization of voluntary movements in extrapersonal space. *J Neurophysiol* 43, 137-150.

252. Pelgrims, B., Andres, M., and Olivier, E. (2009). Double dissociation between motor and visual imagery in the posterior parietal cortex. *Cereb Cortex* *19*, 2298-2307.
253. Grezes, J., and Decety, J. (2001). Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp* *12*, 1-19.
254. Sharma, N., Pomeroy, V.M., and Baron, J.C. (2006). Motor imagery: a backdoor to the motor system after stroke? *Stroke* *37*, 1941-1952.
255. Solodkin, A., Hlustik, P., Chen, E.E., and Small, S.L. (2004). Fine modulation in network activation during motor execution and motor imagery. *Cereb Cortex* *14*, 1246-1255.
256. Boecker, H., Ceballos-Baumann, A.O., Bartenstein, P., Dagher, A., Forster, K., Haslinger, B., Brooks, D.J., Schwaiger, M., and Conrad, B. (2002). A H(2)(15)O positron emission tomography study on mental imagery of movement sequences--the effect of modulating sequence length and direction. *Neuroimage* *17*, 999-1009.
257. Gerardin, E., Sirigu, A., Lehericy, S., Poline, J.B., Gaymard, B., Marsault, C., Agid, Y., and Le Bihan, D. (2000). Partially overlapping neural networks for real and imagined hand movements. *Cereb Cortex* *10*, 1093-1104.
258. Higuchi, S., Imamizu, H., and Kawato, M. (2007). Cerebellar activity evoked by common tool-use execution and imagery tasks: an fMRI study. *Cortex* *43*, 350-358.
259. Lacourse, M.G., Orr, E.L., Cramer, S.C., and Cohen, M.J. (2005). Brain activation during execution and motor imagery of novel and skilled sequential hand movements. *Neuroimage* *27*, 505-519.
260. Naito, E., Kochiyama, T., Kitada, R., Nakamura, S., Matsumura, M., Yonekura, Y., and Sadato, N. (2002). Internally simulated movement sensations during motor imagery activate cortical motor areas and the cerebellum. *J Neurosci* *22*, 3683-3691.
261. Lotze, M., and Halsband, U. (2006). Motor imagery. *J Physiol Paris* *99*, 386-395.
262. Decety, J., Perani, D., Jeannerod, M., Bettinardi, V., Tadary, B., Woods, R., Mazziotta, J.C., and Fazio, F. (1994). Mapping motor representations with positron emission tomography. *Nature* *371*, 600-602.
263. Stephan, K.M., Fink, G.R., Passingham, R.E., Silbersweig, D., Ceballos-Baumann, A.O., Frith, C.D., and Frackowiak, R.S. (1995). Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol* *73*, 373-386.
264. Lotze, M., Montoya, P., Erb, M., Hulsmann, E., Flor, H., Klose, U., Birbaumer, N., and Grodd, W. (1999). Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: an fMRI study. *J Cogn Neurosci* *11*, 491-501.
265. Porro, C.A., Francescato, M.P., Cettolo, V., Diamond, M.E., Baraldi, P., Zuiani, C., Bazzocchi, M., and di Prampero, P.E. (1996). Primary motor and sensory cortex activation during motor performance and motor imagery: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* *16*, 7688-7698.
266. Dechent, P., Merboldt, K.D., and Frahm, J. (2004). Is the human primary motor cortex involved in motor imagery? *Brain Res Cogn Brain Res* *19*, 138-144.
267. Pascual-Leone, A., Nguyet, D., Cohen, L.G., Brasil-Neto, J.P., Cammarota, A., and Hallett, M. (1995). Modulation of muscle responses evoked by transcranial

- magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol* 74, 1037-1045.
268. Schnitzler, A., Salenius, S., Salmelin, R., Jousmaki, V., and Hari, R. (1997). Involvement of primary motor cortex in motor imagery: a neuromagnetic study. *Neuroimage* 6, 201-208.
269. Stippich, C., Ochmann, H., and Sartor, K. (2002). Somatotopic mapping of the human primary sensorimotor cortex during motor imagery and motor execution by functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 331, 50-54.
270. Jeannerod, M. (2006). The origin of voluntary action: history of a physiological concept. *C R Biol* 329, 354-362.
271. Beuthien-Baumann, B., Handrick, W., Schmidt, T., Burchert, W., Oehme, L., Kropp, J., Schackert, G., Pinkert, J., and Franke, W.G. (2003). Persistent vegetative state: evaluation of brain metabolism and brain perfusion with PET and SPECT. *Nucl Med Commun* 24, 643-649.
272. Lotze, M., Laubis-Herrmann, U., Topka, H., Erb, M., and Grodd, W. (1999). Reorganization in the primary motor cortex after spinal cord injury - A functional Magnetic Resonance (fMRI) study. *Restor Neurol Neurosci* 14, 183-187.
273. Roux, F.E., Lotterie, J.A., Cassol, E., Lazorthes, Y., Sol, J.C., and Berry, I. (2003). Cortical areas involved in virtual movement of phantom limbs: comparison with normal subjects. *Neurosurgery* 53, 1342-1352; discussion 1352-1343.
274. Reilly, K.T., and Sirigu, A. (2008). The motor cortex and its role in phantom limb phenomena. *Neuroscientist* 14, 195-202.
275. Jeannerod, M., and Frak, V. (1999). Mental imaging of motor activity in humans. *Curr Opin Neurobiol* 9, 735-739.
276. Jacob, P., and Jeannerod, M. (2005). The motor theory of social cognition: a critique. *Trends Cogn Sci* 9, 21-25.
277. Friston, K.J., Buechel, C., Fink, G.R., Morris, J., Rolls, E., and Dolan, R.J. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage* 6, 218-229.
278. Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F., and Frackowiak, R.S. (1993). Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab* 13, 5-14.
279. Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113.
280. Jandard, C., Gentili, M.E., Girard, F., Ecoffey, C., Heck, M., Laxenaire, M.C., and Bouaziz, H. (2002). Infraclavicular block with lateral approach and nerve stimulation: extent of anesthesia and adverse effects. *Reg Anesth Pain Med* 27, 37-42.
281. Gandevia, S. (1996). Kinesthesia: Roles for afferent signals and motor commands. In *Handbook on integration of motor, circulatory, respiratory and metabolic control during exercise*, S.J. Rowell L, ed. (Bethesda (Maryland): American Physiological Society), pp. 128-172.
282. Proske, U., and Gandevia, S.C. (2009). The kinaesthetic senses. *J Physiol*.
283. Nunnally, J., and Bernstein, I. (1994). *Statistical foundations. Psychometric theory*, 3rd Edition, (New York: Mc Graw-Hill).
284. Laureys, S., and Boly, M. (2007). What is it like to be vegetative or minimally conscious? *Curr Opin Neurol* 20, 609-613.

285. Boly, M., Massimini, M., and Tononi, G. (2009). Theoretical approaches to the diagnosis of altered states of consciousness. *Prog Brain Res* 177, 383-398.
286. Andrews, K. (1993). Patients in the persistent vegetative state: problems in their long term management. *BMJ* 306, 1600-1602.
287. Arts, W., van Dongen, H.R., van Hof-van Duin, J., and Lammens, E. (1985). Unexpected improvement after prolonged posttraumatic vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48, 1300-1303.
288. Gillick, M.R. (1997). Physicians' attitudes about patients in the persistent vegetative state. *Ann Intern Med* 126, 89-90.
289. Laureys, S., and Boly, M. (2008). The changing spectrum of coma. *Nat Clin Pract Neurol* 4, 544-546.
290. Balkin, T.J., Braun, A.R., Wesensten, N.J., Jeffries, K., Varga, M., Baldwin, P., Belenky, G., and Herscovitch, P. (2002). The process of awakening: a PET study of regional brain activity patterns mediating the re-establishment of alertness and consciousness. *Brain* 125, 2308-2319.
291. Cavanna, A.E. (2007). The precuneus and consciousness. *CNS Spectr* 12, 545-552.
292. Laureys, S., Faymonville, M.E., Peigneux, P., Damas, P., Lambermont, B., Del Fiore, G., Degueldre, C., Aerts, J., Luxen, A., Franck, G., et al. (2002). Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *Neuroimage* 17, 732-741.
293. McKiernan, K.A., D'Angelo, B.R., Kaufman, J.N., and Binder, J.R. (2006). Interrupting the "stream of consciousness": an fMRI investigation. *Neuroimage* 29, 1185-1191.
294. Buysse, D.J., Nofzinger, E.A., Germain, A., Meltzer, C.C., Wood, A., Ombao, H., Kupfer, D.J., and Moore, R.Y. (2004). Regional brain glucose metabolism during morning and evening wakefulness in humans: preliminary findings. *Sleep* 27, 1245-1254.
295. Reuter, F., Del Cul, A., Malikova, I., Naccache, L., Confort-Gouny, S., Cohen, L., Cherif, A.A., Cozzone, P.J., Pelletier, J., Ranjeva, J.P., et al. (2009). White matter damage impairs access to consciousness in multiple sclerosis. *Neuroimage* 44, 590-599.
296. Gadea, M., Martinez-Bisbal, M.C., Marti-Bonmati, L., Espert, R., Casanova, B., Coret, F., and Celda, B. (2004). Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 127, 89-98.
297. Laureys, S., Goldman, S., Phillips, C., Van Bogaert, P., Aerts, J., Luxen, A., Franck, G., and Maquet, P. (1999). Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage* 9, 377-382.
298. Alary, F., Doyon, B., Loubinoux, I., Carel, C., Boulanouar, K., Ranjeva, J.P., Celsis, P., and Chollet, F. (1998). Event-related potentials elicited by passive movements in humans: characterization, source analysis, and comparison to fMRI. *Neuroimage* 8, 377-390.
299. Ramachandran, V.S., and Hirstein, W. (1998). The perception of phantom limbs. The D. O. Hebb lecture. *Brain* 121 (Pt 9), 1603-1630.
300. Floel, A., Nagorsen, U., Werhahn, K.J., Ravindran, S., Birbaumer, N., Knecht, S., and Cohen, L.G. (2004). Influence of somatosensory input on motor function in patients with chronic stroke. *Ann Neurol* 56, 206-212.
301. Blakemore, S.J., and Frith, C. (2003). Self-awareness and action. *Curr Opin Neurobiol* 13, 219-224.

302. Blakemore, S.J., Wolpert, D.M., and Frith, C.D. (2002). Abnormalities in the awareness of action. *Trends Cogn Sci* 6, 237-242.
303. Frith, C.D., Blakemore, S.J., and Wolpert, D.M. (2000). Abnormalities in the awareness and control of action. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 355, 1771-1788.
304. Desmurget, M., Reilly, K.T., Richard, N., Szathmari, A., Mottolese, C., and Sirigu, A. (2009). Movement intention after parietal cortex stimulation in humans. *Science* 324, 811-813.
305. Bestmann, S., Oliviero, A., Voss, M., Dechent, P., Lopez-Dolado, E., Driver, J., and Baudewig, J. (2006). Cortical correlates of TMS-induced phantom hand movements revealed with concurrent TMS-fMRI. *Neuropsychologia* 44, 2959-2971.
306. Ehrsson, H.H., Kito, T., Sadato, N., Passingham, R.E., and Naito, E. (2005). Neural substrate of body size: illusory feeling of shrinking of the waist. *PLoS Biol* 3, e412.
307. Moseley, G.L., and Gandevia, S.C. (2005). Sensory-motor incongruence and reports of 'pain'. *Rheumatology (Oxford)* 44, 1083-1085.
308. Moseley, G.L., McCormick, K., Hudson, M., and Zalucki, N. (2006). Disrupted cortical proprioceptive representation evokes symptoms of peculiarity, foreignness and swelling, but not pain. *Rheumatology (Oxford)* 45, 196-200.
309. Sekiyama, K. (1982). Kinesthetic aspects of mental representations in the identification of left and right hands. *Percept Psychophys* 32, 89-95.
310. Parsons, L.M., Fox, P.T., Downs, J.H., Glass, T., Hirsch, T.B., Martin, C.C., Jerabek, P.A., and Lancaster, J.L. (1995). Use of implicit motor imagery for visual shape discrimination as revealed by PET. *Nature* 375, 54-58.
311. Parsons, L.M., Gabrieli, J.D., Phelps, E.A., and Gazzaniga, M.S. (1998). Cerebrally lateralized mental representations of hand shape and movement. *J Neurosci* 18, 6539-6548.
312. Schwoebel, J., Friedman, R., Duda, N., and Coslett, H.B. (2001). Pain and the body schema: evidence for peripheral effects on mental representations of movement. *Brain* 124, 2098-2104.
313. Voller, B., Floel, A., Werhahn, K.J., Ravindran, S., Wu, C.W., and Cohen, L.G. (2006). Contralateral hand anesthesia transiently improves poststroke sensory deficits. *Ann Neurol* 59, 385-388.
314. Jeannerod, M. (1995). Mental imagery in the motor context. *Neuropsychologia* 33, 1419-1432.
315. Berlucchi, G., and Aglioti, S. (1997). The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. *Trends Neurosci* 20, 560-564.
316. Bonda, E., Petrides, M., Frey, S., and Evans, A. (1995). Neural correlates of mental transformations of the body-in-space. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92, 11180-11184.
317. Kawamichi, H., Kikuchi, Y., Endo, H., Takeda, T., and Yoshizawa, S. (1998). Temporal structure of implicit motor imagery in visual hand-shape discrimination as revealed by MEG. *Neuroreport* 9, 1127-1132.
318. Maruff, P., Wilson, P.H., De Fazio, J., Cerritelli, B., Hedt, A., and Currie, J. (1999). Asymmetries between dominant and non-dominant hands in real and imagined motor task performance. *Neuropsychologia* 37, 379-384.
319. Daprati, E., and Sirigu, A. (2002). Laterality effects on motor awareness. *Neuropsychologia* 40, 1379-1386.

320. Bremmer, F., Schlack, A., Shah, N.J., Zafiris, O., Kubischik, M., Hoffmann, K., Zilles, K., and Fink, G.R. (2001). Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 29, 287-296.
321. Iriki, A., Tanaka, M., and Iwamura, Y. (1996). Coding of modified body schema during tool use by macaque postcentral neurones. *Neuroreport* 7, 2325-2330.
322. Iriki, A., Tanaka, M., Obayashi, S., and Iwamura, Y. (2001). Self-images in the video monitor coded by monkey intraparietal neurons. *Neurosci Res* 40, 163-173.

ANNEXES

Wakefulness and loss of awareness

Brain and brainstem interaction in the vegetative state

S. Silva, MD
 X. Alcaque, MD
 O. Fourcade, MD, PhD
 K. Samii, MD, PhD
 P. Marque, MD, PhD
 R. Woods, PhD
 J. Mazziotta, MD, PhD
 F. Chollet, MD, PhD
 I. Loubinoux, PhD

Address correspondence and
 reprint requests to Dr. Soizil Silva,
 INSERM U825, Purpan CHU
 Hospital, 31079 Toulouse Cedex
 3, France
 silva@chu-toulouse.fr

ABSTRACT

Objective: The ascending reticular activating system (ARAS) modulates circadian wakefulness, which is preserved in a persistent vegetative state (PVS). Its metabolism is preserved. Impairment of metabolism in the polymodal associative cortices (i.e., precuneus) is characteristic of PVS where awareness is abolished. Because the interaction of these 2 structures allows conscious sensory perception, our hypothesis was that an impaired functional connectivity between them participates in the loss of conscious perception.

Methods: ^{15}O -radiolabeled water PET measurement of regional cerebral blood flow (rCBF) was performed at rest and during a proprioceptive stimulation. Ten patients in PVS and 10 controls were compared in a cross-sectional study. The functional connectivity from the primary sensorimotor cortex (S1M1) and the ARAS in both groups was also investigated.

Results: Compared with controls, patients showed significantly less rCBF in posterior medial cortices (precuneus) and higher rCBF in ARAS at rest. During stimulation, bilateral Brodmann area 40 was less activated and not functionally correlated to S1M1 in PVS as it was in controls. Precuneus showed a lesser degree of deactivation in patients. Finally, ARAS whose activity was functionally correlated to that of the precuneus in controls was not in PVS.

Conclusions: Global neuronal workspace theory predicts that damage to long-distance white matter tracts should impair access to conscious perception. During persistent vegetative state, we identified a hypermetabolism in the ascending reticular activating system (ARAS) and impaired functional connectivity between the ARAS and the precuneus. This result emphasizes the functional link between cortices and brainstem in the genesis of perceptual awareness and strengthens the hypothesis that consciousness is based on a widespread neural network. *Neurology*® 2010;74:313–320

GLOSSARY

ARAS = ascending reticular activating system; **BA** = Brodmann area; **DMN** = default-mode network; **FWE** = family-wise error; **IPL** = inferior parietal lobule; **PVS** = persistent vegetative state; **rCBF** = regional cerebral blood flow; **S1M1** = primary sensorimotor cortex; **SVC** = small volume correction.

Persistent vegetative state (PVS) describes a unique disorder in which patients who emerge from coma seem to be awake but show no signs of awareness. The ascending reticular activating system (ARAS) is located at a critical juncture in the inflow of sensory information, and its activity modulates circadian wakefulness. No abnormality has been reported in the ARAS in PVS so far.¹ According to some authors, activity in the precuneus is a sign of self-referential processing during which stimulus-independent thought could participate in the emergence of perceptual awareness. Its metabolism is impaired in PVS.² In healthy subjects, effects of each structure on each other (precuneus and ARAS) exist in the basal state, are opposite, and are thought to predict whether a somatosensory stimulus will be consciously perceived.³ We found it appropriate to evaluate the interactions between the 2 competing systems in the development of conscious perception during a sensory stimulation. Functional connectivity was used to

Supplemental data at
www.neurology.org

From Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) (S.S., P.M., F.C., I.L.), UMR 825, IFR 96, Toulouse, France; Université Paul Sabatier (S.S., P.M., F.C., I.L.), Toulouse, France; Department of Neurology (F.C.) and Anesthesiology (S.S., X.A., O.F., K.S.), University Teaching Hospital, Toulouse, France; and Brain Mapping Center (R.W., J.M.), David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA.
Study funding: Supported by INSERM, which had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of this report.
Disclosure: Author disclosures are provided at the end of this article.

assess this interaction. Basal resting activity was first measured in patients and controls to detect abnormalities in these structures before assessing a putative impaired interaction. On the basis of H_2O^{15} PET measurement of cerebral blood flow during a resting state, we made the hypothesis of a preserved metabolism in the ARAS. Later, we chose a proprioceptive non-painful stimulus, passive extension of the finger. Because the interaction of the ARAS and the precuneus allows conscious sensory perception,³ our second hypothesis was that an impaired functional connectivity between both structures participates in awareness loss during PVS.

METHODS Standard protocol approvals, registrations, and patient consents. The study was approved by the Ethics Committee of the University of Toulouse (France). Written informed consent was obtained from the persons having legal responsibility for the patients and from all controls subjects according to the Declaration of Helsinki.

Participants. We conducted a prospective study of 10 non-dated patients in PVS (8 men and 2 women, ranging in age from 19 to 64 years) and 10 healthy volunteers (7 men and 3 women, ranging in age from 21 to 65 years, without significant history or examination abnormalities). Clinical diagnoses were made on the basis of repeated, standardized evaluation and conformed to international established criteria for PVS.¹⁴ Patients were assessed by experienced practitioners outside the study: 2 weeks and 1 day before scanning, the day of the scan, and 1 month after the scan. None of the patients in PVS showed normal flexion or withdrawal in response to verbal or noxious stimuli. All patients had spontaneous breathing and had retained pupillary, corneal, and vestibular reflexes (table). In 6 cases, the PVS was associated with diffuse axonal injury (road traffic accident), and in 4 cases, the PVS was associated with anoxic brain injury after resuscitation from cardiac arrest. The average time between the initial damage and the PET examination was 109 ± 45 days (more than 30 days in all cases).

Table Clinical data of patients in persistent vegetative state

Patient	Age y	Sex	Etiology	GCS	PET H_2O^{15} postictus, ra
PVS1	64	M	Anoxic brain injury (cardiac arrest)	E4, V1, M2	2
PVS2	50	M	Diffuse axonal injury (road traffic accident)	E4, V1, M3	3
PVS3	45	F	Anoxic brain injury (cardiac arrest)	E4, V1, M2	2
PVS4	51	M	Diffuse axonal injury (road traffic accident)	E4, V1, M2	10
PVS5	19	M	Anoxic brain injury (cardiac arrest)	E4, V1, M2	3
PVS6	64	M	Diffuse axonal injury (road traffic accident)	E4, V1, M2	4
PVS7	19	M	Diffuse axonal injury (road traffic accident)	E4, V1, M3	8
PVS8	52	M	Diffuse axonal injury (road traffic accident)	E4, V1, M2	14
PVS9	30	M	Diffuse axonal injury (road traffic accident)	E4, V1, M2	5
PVS10	49	F	Anoxic brain injury (cardiac arrest)	E4, V1, M3	22

Abbreviations: GCS = Glasgow Coma Scale; PVS = persistent vegetative state.

After admission to the hospital and while in awake periods (as demonstrated by simultaneous polygraphic recordings), patients and healthy subjects underwent scanning.

Data acquisition. The protocol consisted of H_2O^{15} PET cerebral image acquisition (ECAT EXAT HR, Siemens, Munich, Germany) during rest or during somatosensory stimulation. Six H_2O^{15} scans were acquired at 8-minute intervals in 3-dimensional mode. Each scan consisted of 2 frames. The slow IV water infusion began just before the second frame to observe the head curve rising within the first 10 s of the second frame. Eight millicuries (296 MBq) was injected for each scan. The infusion was totally automated. Anatomic images were acquired using NMR (Magnetom Vision Siemens, 1.5 T) to assist the subsequent analysis of the functional images.

The same paradigm was used for both study groups. The somatosensory stimulation was obtained by passive execution of an extension (amplitude 30°, frequency 0.5 Hz) of the metacarpophalangeal joint of the right index finger.⁷⁻⁹ An automatic device was used to ensure the reproducibility and synchronization of the task (Spacelabs, Issaquah, WA).⁷ The distal part of the finger was immobilized by an individual cap, which could effectively abolish the pressure or tactile sense caused by the passive movement.⁷ Other fingers of the right hand were fixed to the device. The movement produced by the equipment was completely noiseless. The passive movement was induced 30 seconds before the image acquisition was started.

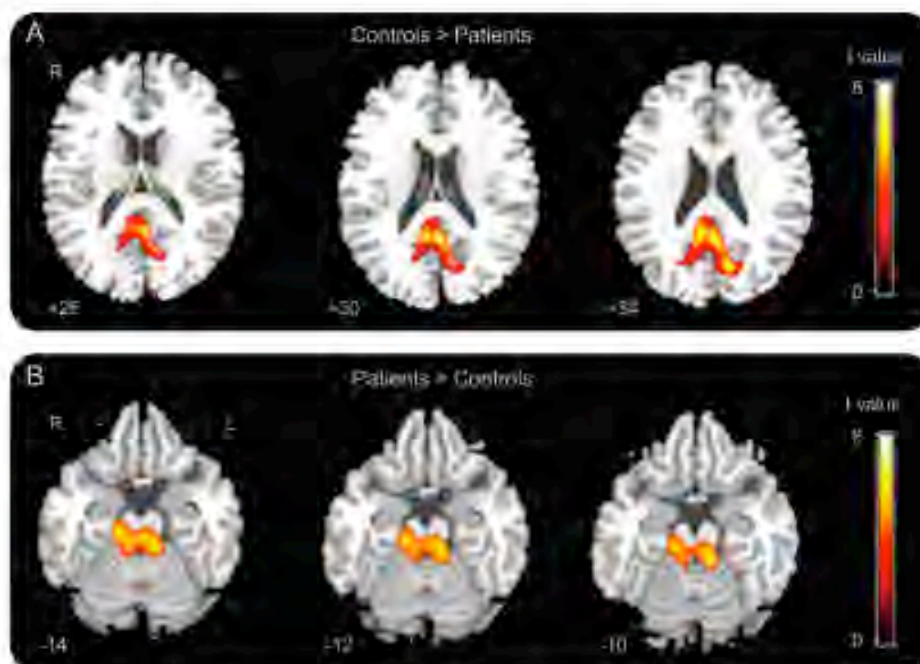
During the resting state, subjects (patients and healthy volunteers) were asked to keep their eyes open and to let their thoughts wander freely.^{14,15} These 2 states (passive finger movement and resting state) were repeated twice with an 8-minute interval between repetitions, and were randomized. The subjects' vital signs were monitored during the procedure (heart rate, mean arterial blood pressure, pulse oximetry, capnometry).

Data analysis. The PET data were realigned, mapped to the standard Montreal Neurological Institute MRI template, and smoothed (8 mm³). The images were processed on the basis of a pixel-by-pixel comparison of the images acquired during the passive movement phases against those obtained during the rest phases. The statistical analysis was based on the general linear regression model implemented in the SPM2 program (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK). A fixed effects comparison was performed between the 2 states. The contrasts between the maps for the different groups were calculated using repeated measures (analysis of covariance). A comparison between patients with traumatic brain injury and patients with anoxia was made on resting regional cerebral blood flow (rCBF) (2-sample *t* test). A comparison between patients and controls was also made (2-sample *t* test). Results are given for a threshold $p < 0.05$ corrected for multiple comparisons (family-wise error [FWE]). Maps of the activations and deactivations, and differences in activation and deactivation are presented with a p threshold of 0.001 and corrected with a cluster size >40 voxels to reject false positives.^{14,17}

Finally, a "psychophysiological interaction"^{14,18} study was performed between the different groups. This enabled us to study functional connectivity between chosen regions of interest and the rest of the brain using a fixed effects approach. The results were considered significant for a whole-brain FWE-corrected p value of 0.05.

RESULTS The vital signs recorded (heart rate, mean arterial blood pressure, pulse oximetry, capnometry) in the healthy subjects and patients did not change

Figure 1 Comparison of regional cerebral blood flow at rest between controls and patients in persistent vegetative state



Two-sample *t* test, family-wise error corrected $p < 0.05$; images are displayed at a noncorrected threshold $p < 0.001$.

during the study procedure. All patients remained in PVS 1 month after PET scanning.

Cerebral blood flow in resting state. Patients essentially showed less rCBF in the posterior medial association cortices (precuneus) (small volume correction [SVC] of a 12-mm-radius sphere around predetermined coordinates from healthy subjects, p_{FWE} corrected < 0.05 ; figure 1A), in accord with the literature.¹⁹⁻²¹ Moreover, during the same condition, we identified a higher rCBF in the midbrain tegmentum (ARAS)²² in patients in PVS compared with healthy subjects (p_{FWE} corrected [SVC] < 0.05 ; figure 1B). No significant differences were observed at rest between patients in PVS from traumatic origin compared with patients with anoxic brain injury (p_{FWE} corrected [SVC] < 0.05).

Deactivation maps. In both groups, we identified a significant decrease in rCBF between the resting state and the execution of the passive movement, in the following structures: precuneus, anterior cingulate gyrus, left posterolateral parietal cortex (Brodmann area [BA] 39), and dorsal medial prefrontal cortex (BA 9, 10) (table e-1 on the *Neurology*[®] Web site at www.neurology.org). These results are consistent with the data in the literature on the deactivation phenomenon within the "default-mode network"

(DMN).¹¹⁻¹⁵ Then, we performed a functional connectivity analysis.¹⁶⁻²⁰ The ARAS, whose activity was functionally correlated to that of the precuneus in healthy subjects, showed no correlation with this structure in the patient group (corrected p value < 0.05 ; figure 2). Comparison of deactivations between the 2 groups showed a significantly smaller degree of deactivation in the precuneus in the patient group than in the control group (SVC of a 12-mm-radius sphere applied on precuneus, p_{FWE} corrected < 0.05 ; figure 3). Deactivations patterns were not significantly different between patients in PVS from traumatic origin compared with patients with anoxic brain injury (p_{FWE} corrected < 0.05).

Activation maps. In the control subjects, the proprioceptive stimulus caused a significant increase in rCBF relative to the resting state, in the sensorimotor cortex (S1M1) contralateral to the right finger movement and the inferior parietal lobule (IPL; BA 40) bilaterally (SVC applied on contralateral S1M1 and BA 40 areas, p_{FWE} corrected < 0.05 ; figure e-1), in accord with the literature.⁹⁻¹⁰ For patients in PVS, execution of the same paradigm was associated with an increase in rCBF only in the left S1M1 contralateral to the movement (SVC of a 12-mm-radius sphere applied on contralateral S1M1, p_{FWE} cor-

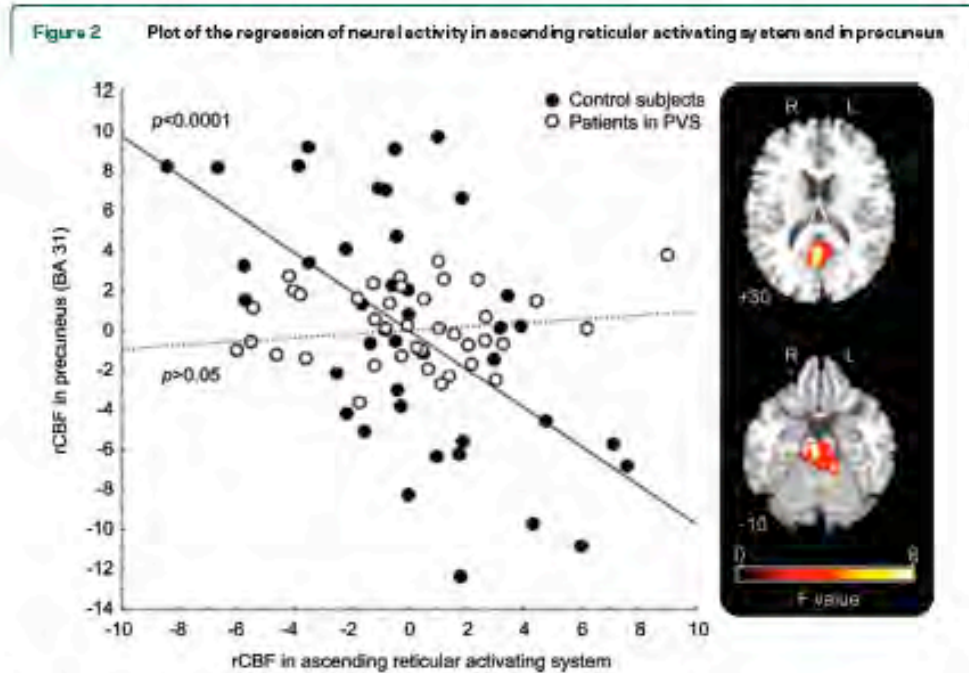
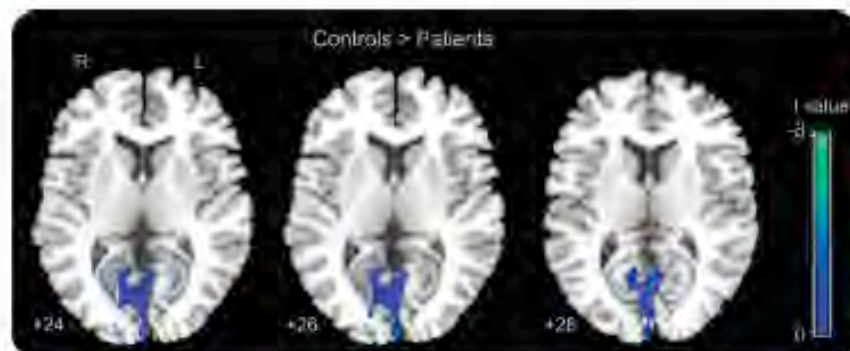


Figure 2 Plot of the regression of neural activity in ascending reticular activating system and in precuneus
 F values, corrected $p < 0.05$ in controls (full circles: slope $r = 0.58$, $p < 0.0001$) and in patients in persistent vegetative state (PVS) (open circles: slope $r = 0.08$, $p =$ not significant). During PVS, an impaired functional connectivity was found between the ascending reticular activating system and precuneus (difference between slopes $F = 16.3$, $p < 0.0001$). rCBF = regional cerebral blood flow.

rected < 0.05 ; figure e-1). Furthermore, we identified the brain regions that showed a smaller degree of increased activity between the resting state and the passive movement in patients in PVS: the IPL (BA 40) bilaterally (figure e-2). This pattern was common at all patients in PVS, independently of their etiology (p_{FWE} corrected < 0.05). Finally, a psychophysiological interaction^{1,16-20} analysis of the activity signal of the left S1M1 cortex (proprioceptive stimulus –

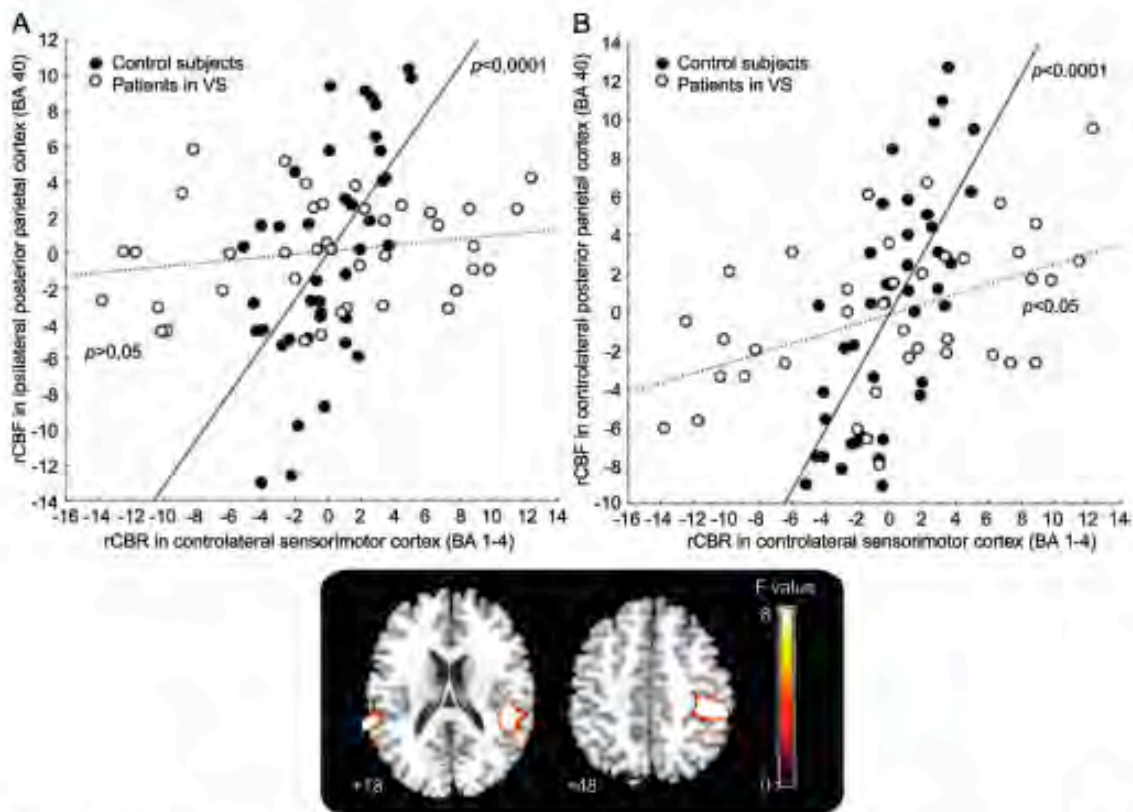
rest) enabled us to demonstrate a loss of functional connectivity between this primary area (left S1M1) and the high-level associative structures recruited by the task (right and left BA 40) in patients, whereas functional connectivity was found in the controls (corrected p value < 0.05 ; figure 4). Nevertheless, the functional link between these primary and secondary areas was different between the ipsilateral and contralateral sides in patients in PVS (figure 4). Indeed, functional interac-

Figure 3 Brain regions that showed less decrease in activity during stimulation in persistent vegetative state than in controls



interaction (rest vs finger movement) \times (patients vs controls) (images are displayed at a noncorrected threshold $p < 0.005$; small volume correction applied on precuneus, family-wise error corrected $p < 0.05$).

Figure 4 Plot of the regression of neural activity in contralateral S1M1 and bilateral BA 40



Both control (full circles) and persistent vegetative state (PVS; open circles) groups are shown (F values, corrected $p < 0.05$). (A) During PVS, primary sensorimotor cortex (S1M1; Brodmann area [BA] 1-4) showed no functional correlation with ipsilateral parietal cortex (BA 40) (control slope: $r = 0.82$, $p < 0.0001$; patients in PVS slope: $r = 0.12$, $p =$ not significant; difference between slopes: $F = 16.4$, $p < 0.0001$) and (B) contralateral BA 40 (controls slope: $r = 0.71$, $p < 0.0001$; patients in PVS slope: $r = 0.40$, $p < 0.005$; difference between slopes: $F = 27$, $p < 0.0001$). rCBF = regional cerebral blood flow.

tions were diminished but persisted in the side contralateral to the passive movement, whereas they were abolished in the ipsilateral side in patients in PVS.

DISCUSSION Consciousness would come from multiple long-distance connections according to the global neuronal workspace theory, which predicts that damage to these long-distance white matter tracts would impair the access to consciousness.²⁵ Our work made a particular focus on the main areas of 2 competing systems, the ARAS and the precuneus, because both were altered in our group of patients in PVS, in an opposite way. Moreover, they rely on 2 main processes, external vs self-referential processes. Basal resting activity was first measured in patients and controls to detect abnormalities in these structures before assessing a putative impaired interaction, interaction that is involved in sensory perception.

Consciousness can be divided into 2 main components: arousal (i.e., wakefulness or vigilance) and awareness (e.g., awareness of the environment and of the self; figure 2).²³ Conscious perception of external sensory stimuli relates to the intensity of activation of ARAS in particular.²⁴ Identifying the neural correlates of PVS, using functional brain imaging devices, offers 2 potential benefits. First, it could contribute to an assessment of the level and content of cognitive processing in non-communicative patients.^{21,25-27} Clinical practice shows that recognizing unambiguous signs of conscious perception of the environment and of the self in some patients with brain damage can be very challenging^{28,29} because it depends on the subject's residual communication capacity and on the reproducibility of the behavioral tests that are performed. Second, a study of the brain function of this state could contribute to the identification of the neural substrates of perceptual awareness.^{26,30,31}

There has been growing interest in the study of regions of the brain with an intense basal metabolic activity in a neural network referred to as the DMN. Compared with healthy subjects, patients in PVS showed a smaller degree of deactivation in the precuneus. This region of the brain would represent a "critical node in the DMN."¹¹ Studies using functional brain imaging have identified the functional correlate of this structure: visuospatial imaging, episodic memory, and development of a concept of self from a first-person perspective, which is essential to the phenomenon of agency attribution.³² These highly associative functions have been linked to the emergence of self-awareness within an individual reference framework. This hypothesis is supported by research that demonstrates selective hypometabolism in this posteromedial cortex during states of altered consciousness, such as sleep,³³ general anesthesia,³⁴ or PVS.²¹ Furthermore, the functional recovery of these patients seems to be linked with normalization of the metabolic activity in this region of the brain.¹⁹

Our first hypothesis was that the ARAS, which deals with wakefulness, would display a preserved metabolism. We effectively found an activity in this area; however, it was partly abnormal because it was hyperintense. Higher spontaneous activity in the vigilance system and in areas involved in external stimuli perception has a facilitatory effect on external stimuli perception.³⁵ Thus, we wondered whether these patients would display a hypersensitivity to external stimuli. Because no hyperactivation was seen in the primary sensory cortex, this hypothesis does not seem reliable. However, this result strengthens our second hypothesis of an impaired functional connectivity between ARAS and upper structures such as the thalamus or precuneus in patients in PVS. Regarding this second hypothesis, we did not find the thalamus, but the precuneus (figure 2). Not finding the thalamus is not surprising, because we know that the ascending sensory pathway ending in the primary sensory cortex S1 is preserved in PVS. We suggest that the functional connectivity found in controls between the ARAS and the precuneus arises from a direct or indirect anatomic link: precuneus toward ARAS³² or ARAS–thalamus,³⁶ and then thalamus–precuneus.³² It is likely that an impaired metabolism in the precuneus modulates the activity of the ARAS as a top-down process and induces the abnormal hyperactivation. These data are in accord with neural models of the emergence of consciousness within a "global workspace" divided into 2 competing systems: one allowing conscious access to external stimuli (modulated by the ascending systems) and another allowing self-referential processes (DMN).^{28,30} This model predicts a facilitatory effect of a vigilance-related increase in

cerebral spontaneous activity on external stimuli processing.³⁵ Impaired functional connectivity between both structures in PVS highlights functional dysfunction which may underlie altered conscious perception.

The ARAS is located at a critical juncture in the inflow of sensory information and can modulate conscious states.²² Assessing dynamic changes of brain function between a relaxed awake resting state and an attention-demanding task showed a significant increase of rCBF in the ARAS³⁶ and an opposite pattern in the precuneus.^{11–13} In healthy subjects, the fluctuations of activity in these 2 structures (precuneus and ARAS) in the basal state are opposite and are thought to predict whether a somatosensory stimulus will be consciously perceived.³ Our study shows that these 2 structures interact also during a sensory stimulus. Circadian promotion of alertness is associated with increased relative metabolism in the ARAS and decreased relative metabolism in posterior cortical regions, including the precuneus.³⁷ For example, several works suggest that a synchronized transition between the waking state and non-REM sleep can be established only if these regions interact in a well-balanced way.³⁸ Finally, it should be mentioned that, in patients with multiple sclerosis, some studies have shown the involvement of ARAS in the impairment of attentional processes³⁹ and conscious perception of external stimuli.²⁴

Using H₂O¹⁵ PET while electrically stimulating the median nerve, a significantly smaller degree of activation has been identified in brain associative areas in patients in PVS compared with control subjects.¹⁰ In addition, it seems that an impaired functional connectivity between primary cortex and associative structures is characteristic of the patient group. The authors interpreted these results as being linked to the functional isolation of high-level integrative structures which would be essential for accessing consciousness.^{1,18,20}

Our experiment, based on a different and more ecologic stimulation (proprioceptive stimulation), seems to confirm this hypothesis. For the stimulation (passive movement), a special device was used that could selectively activate brain regions related to proprioception.⁷ It is important to point out that, in our case, the stimulus was nonpainful, which obviates concerns associated with whether such patients, who cannot communicate, experience pain.¹ We identified a smaller degree of activation of high-level associative structures (BA 40 on both sides) in patients in PVS despite a comparable recruitment of the primary cortex (contralateral S1M1). Interestingly, in the PVS group, an impaired functional connectivity was found between the contralateral S1M1 and bilateral BA 40 which was different between the ipsilat-

eral and contralateral sides in patients in PVS, preserved in the contralateral hemisphere and abolished in the ipsilateral one (figure 3). This discrepancy with previous work¹ may account for the difference between stimuli (noxious vs nonnoxious). Thus, preserved functional connectivity between SIM1 and BA 40 in the case of an intermediate level of consciousness, as in a minimally conscious state,⁴⁰ must be interpreted with caution and not as an objective evidence of a putative pain perception capacity.

At present, we have several proofs of the existence of a link between the development of perceptual awareness and the interaction of the sensory cortices with a high-level frontoparietal network. However, the role of the sensory cortices in relation to high-level structures is still a controversial issue. Some patients in PVS do seem to have "islands of brain activation" within the associative structures.²⁷ Future studies in this area will need to address the following questions: What is the minimal degree of complexity of the underlying neural network? What are the precise roles of functional connectivity in the corticocortical and corticosubcortical connections during altered states of consciousness? What is the diagnostic and prognostic value of the functional lesions that are identified?

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Statistical analysis was performed by Dr. Isabelle Loubinoux, INSERM U825, Pupan CHU Hospital, Toulouse, France.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank G. Viillard, PhD, S. Balduick, PhD, and H. Gros, PhD, from INSERM UMR 325, Toulouse, France, for technical assistance.

DISCLOSURE

Dr. Silva and Dr. Alacoque report no disclosures. Dr. Woods receives research support from the NIH (NCR 5 P41 RR013642 (Coinvestigator), NICHD, 1R01HD46740-01A1 (Coinvestigator), U54 RR21813 (Coinvestigator), U54 RR21813 (Co-PI), NIMH P01 EB001955 (Coinvestigator), and NCR 2R01RR016300-03 (Coinvestigator)). Dr. Fourcade serves as Associate Redactor for *Annals Françaises Anesthésie Réanimation*. Dr. Samii and Dr. Marque report no disclosures. Dr. Mazziotta has served/serves on scientific advisory boards for Cure Alzheimer's Fund, Investment Company of America, Pierson Lovelace Foundation, Aunin Hospital University of Melbourne, USC Alzheimer's Disease Research Center, University of Michigan, Parkinson's Disease Research Center, UCSF Memory & Aging Center, University of Miami, Medical Imaging Center for Experimental Neuroscience, UCLA Alzheimer's Disease Center, Cure Autism Now, Hereditary Disease Foundation, John Douglas French Alzheimer's Foundation, National Foundation for Brain Research, Organization for Human Brain Mapping, ABC News, AstraZeneca, BioBarrier, Inc., Brainsonix, and Partners in Discovery; has received funding for travel from Investment Company of America and AstraZeneca; serves as Deputy Editor of *Current Opinion in Neurology* and on the editorial boards of the *American Journal of Bioethics-Neuroscience*, *Brain Structure & Function*, *Clinical Neuroscience Research*, *Experimental Neurology*, *Human Brain Mapping*, *Neurobiology of Disease*, *Neurology Today*, and *The Neuroscientist*; has received license fee payments and receives royalties on US Patent 5,008,546, issued 1991: Intraoperative High Energy Beta Probe for Tumor Detection; receives royalties from publishing *Brain Mapping: The*

Method (Academic Press, 1996), *Human Brain Function* (Academic Press, 1997), *Brain Mapping: The Systems* (Academic Press, 2000), *Brain Mapping: The Disorders* (Academic Press, 2000), and *Brain Mapping: The Methods* (Academic Press, Elsevier Sciences, Amsterdam, 2nd edition, 2002); has received honoraria for lectures or educational activities not funded by industry; reports that 100% of his clinical effort is spent on imaging (PET, MRI, TMS, and EEG); and receives Board of Directors compensation and stock options in Brain Mapping Technologies, Inc. Dr. Chollet and Dr. Loubinoux report no disclosures.

Received July 11, 2009. Accepted in final form November 5, 2009.

REFERENCES

1. Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, et al. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *Neuroimage* 2002;17:732-741.
2. Laureys S, Goldman S, Phillips C, et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage* 1999;9:377-382.
3. Boly M, Balteau E, Schnakers C, et al. Baseline brain activity fluctuations predict somatosensory perception in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:12187-12192.
4. Medical aspects of the persistent vegetative state (2). The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med* 1994;330:1572-1579.
5. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). The Multi-Society Task Force on PVS. *N Engl J Med* 1994;330:1499-1508.
6. Wade DT, Johnston C. The permanent vegetative state: practical guidance on diagnosis and management. *BMJ* 1999;319:841-844.
7. Alary F, Doyon B, Loubinoux I, et al. Event-related potentials elicited by passive movements in humans: characterization, source analysis, and comparison to fMRI. *Neuroimage* 1998;8:377-390.
8. Carel C, Loubinoux I, Boulouvar K, et al. Neural substrate for the effects of passive training on sensorimotor cortical representation: a study with functional magnetic resonance imaging in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:478-484.
9. Mirra T, Sadato N, Yazawa S, et al. Brain structures related to active and passive finger movements in man. *Brain* 1999;122(pt 10):1989-1997.
10. Weiller C, Jueptner M, Fellows S, et al. Brain representation of active and passive movements. *Neuroimage* 1996;4:105-110.
11. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:253-258.
12. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:685-694.
13. McKiernan KA, D'Angelo BR, Kaufman JN, Binder JR. Interrupting the "stream of consciousness": an fMRI investigation. *Neuroimage* 2006;29:1185-1191.
14. Friston K, Worsley KJ, Frackowiak RSJ, Mazziotta JC, Evans AC. Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Hum Brain Mapp* 1994;1:214-220.
15. Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:900-918.

16. Conchou F, Loubinoux I, Castel-Lacanal E, et al. Neural substrates of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation during movement in healthy subjects and acute stroke patients: a PET study. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2542–2557.
17. Frison KJ, Buechel C, Fink GR, Morris J, Rolls E, Dolan RJ. Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage* 1997;6:218–229.
18. Laureys S, Boly M. What is it like to be vegetative or minimally conscious? *Curr Opin Neurol* 2007;20:609–613.
19. Laureys S, Faymonville ME, Moonen G, Luxen A, Maquet P. PET scanning and neuronal loss in acute vegetative state. *Lancet* 2000;355:1825–1826; author reply 1827.
20. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004;3:537–546.
21. Laureys S, Lemaire C, Maquet P, Phillips C, Franck G. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:121.
22. Steriade M. Arousal: revisiting the reticular activating system. *Science* 1996;272:225–226.
23. Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 2001;79:1–37.
24. Reuter F, Del Cui A, Malikova I, et al. White matter damage impairs access to consciousness in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2009;44:590–599.
25. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, Lamy M, Franck G, Maquet P. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet* 2000;355:1790–1791.
26. Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Using functional magnetic resonance imaging to detect covert awareness in the vegetative state. *Arch Neurol* 2007;64:1098–1102.
27. Qiu J. Probing islands of consciousness in the damaged brain. *Lancet Neurol* 2007;6:946–947.
28. Andrews K, Murphy L, Munday R, Littlewood C. Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ* 1996;313:13–16.
29. Childs NL, Mercer WN, Childs HW. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology* 1993;43:1465–1467.
30. Baars BJ, Ramsay TZ, Laureys S. Brain, conscious experience and the observing self. *Trends Neurosci* 2003;26:671–675.
31. Naccache L. Psychology: is the conscious? *Science* 2006;313:1395–1396.
32. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 2006;129:564–583.
33. Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res* 2000;9:207–231.
34. Fiser P, Paul T, Daloz T, et al. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci* 1999;19:5906–5913.
35. Dehaene S, Changeux JP. Ongoing spontaneous activity controls access to consciousness: a neuronal model for intentional blindness. *PLoS Biol* 2005;3:e141.
36. Kikimoto S, Larsson J, Gulyas B, Roland PE. Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science* 1996;271:512–515.
37. Buysse DJ, Nofzinger EA, Germain A, et al. Regional brain glucose metabolism during morning and evening wakefulness in humans: preliminary findings. *Sleep* 2004;27:1245–1254.
38. Nofzinger EA, Buysse DJ, Miewald JM, et al. Human regional cerebral glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in relation to waking. *Brain* 2002;125:1105–1115.
39. Gadea M, Martinez-Bubal MC, Marti-Bonmati L, et al. Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2004;127:89–98.
40. Boly M, Faymonville ME, Schnakers C, et al. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol* 2006;5:1013–1020.



Editor's Note to Authors and Readers: Levels of Evidence in *Neurology*[®]

Effective January 15, 2009, authors submitting Articles or Clinical/Scientific Notes to *Neurology*[®] that report on clinical therapeutic studies must state the study type, the primary research question(s), and the classification of level of evidence assigned to each question based on the AAN classification scheme requirements. While the authors will initially assign a level of evidence, the final level will be adjudicated by an independent team prior to publication. Ultimately, these levels can be translated into classes of recommendations for clinical care. For more information, please access the articles and the editorial on the use of classification of levels of evidence published in *Neurology*.¹⁻³

1. French J, Gronseth G. Lost in a jungle of evidence: we need a compass. *Neurology* 2008;71:1634–1638.

2. Gronseth G, French J. Practice parameters and technology assessments: what they are, what they are not, and why you should care. *Neurology* 2008;71:1639–1643.

3. Gross RA, Johnston KC. Levels of evidence: taking *Neurology*[®] to the next level. *Neurology* 2008;72:8–10.

Correspondence

WAKEFULNESS AND LOSS OF AWARENESS: BRAIN AND BRAINSTEM INTERACTION IN THE VEGETATIVE STATE

To the Editor: Silva et al.¹ assessed the functional connectivity between the ascending reticular activating system (ARAS) and a polymodal associative cortex (precuneus). They hypothesized that an impaired functional interaction between these structures contributes to the loss of conscious perception. However, the authors state that “no abnormality has been reported in the ARAS in PVS so far.”¹ This is true in the majority of persistent vegetative state (PVS) patients.²

We studied a 21-year-old woman with a stroke that caused top of basilar artery syndrome and she has been in PVS for 5 years. MRI showed destruction of the rostral part of the pons, mesencephalon, and both thalami, where ARAS is located. She showed circadian wakefulness yet her eyes were closed for longer periods of time. We initiated zolpidem treatment and she showed behavioral and functional—electrophysiologic and fMRI—signs of arousal.

Arousal is supported by several brainstem neuron populations that directly project to thalamic and cortical neurons. There are neurotransmitter systems that originate in the brainstem, hypothalamus, and basal forebrain, projecting monosynaptically to the cerebral cortex without relaying through the thalamus. Therefore, it is likely that arousal is due to several ascending systems stimulating the cerebral cortex and thalamus in parallel.^{3,4}

Zolpidem acts at the benzodiazepine site of the GABA-A receptor to increase the frequency of channel opening, thus causing sedation, useful in insomnia. Its mode of action may be due to GABA omega-1 receptor-based reactivation of nerve cells in the injured brain. This paradox of increasing arousal has been reported in vegetative and minimally conscious states. Further studies are needed to evaluate the effect of zolpidem on PVS patients.⁵

In addition, neuroimaging allows the assessment of anatomic and functional disturbances in severely brain-injured patients, providing new understanding into the pathophysiology of consciousness generation.^{2,4}

Calixto Machado, Mario Esteves, Rafael Rodrigues, Jesus Perez-Nellar, Havana, Cuba

Disclosure: The authors report no disclosures.

Reply from the Authors: We appreciate Dr. Machado et al.'s insight and agree that the ARAS is complex with some redundant pathways involved in arousal and maintenance of wakefulness.^{3,4} Functional neuroimaging reports have shown a preserved metabolism in ARAS during vegetative state.^{2,6}

However, we explored the loss of consciousness in patients in the vegetative state on the basis of H₂O₁₅ PET measurement of cerebral blood flow during rest and during sensory stimulus. We focused on the interaction between the brainstem and precuneus, a critical node within the default-mode network (DMN).⁷

As Machado et al. state, pharmacologic agents such as zolpidem can improve alertness and behavioral responsiveness in some severely brain-injured patients.⁵ A minimally conscious patient recovered spoken language and ambulation with zolpidem administration.⁸ Concomitant fluorodeoxyglucose PET performed before and after administration of the sedative agent showed increased metabolic rate in the anterior forebrain, thalami, and striatum.

Recently, a mesocircuit model has been proposed to explain this phenomenon.⁹ The authors hypothesized that drug-induced changes within a cortico-striatopallidal-thalamocortical system may contribute to the recovery of awareness. We did not find any abnormality in striatopallidal or thalamic structures.¹

Future studies are needed to determine the precise role of the ARAS-thalamus-DMN connection during altered states of consciousness.

Stein Silva, Isabelle Loubinoux, François Chollet, Toulouse, France

Disclosure: See original article for full disclosure list.
Copyright © 2010 by AAN Enterprises, Inc.

1. Silva S, Alcoque X, Fourcade O, et al. Wakefulness and loss of awareness: brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology* 2010;74:313–320.
2. Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJF, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 2010;133:161–171.
3. Steiñade M. Arousal: revisiting the reticular activating system. *Science* 1996;272:225–226.
4. Machado C, Korein J, Aubert E, et al. Recognizing a mother's voice in the persistent vegetative state. *Clin EEG Neurosci* 2007;38:124–126.

ba14/znl-neuro/znl-neuro/znl03010/znl7893-10z	xppws	S=1	6/24/10	4:03	Art: WNL201590	Input-mm
---	-------	-----	---------	------	----------------	----------

5. Du B, Shan AJ, Yang D, et al. Induced arousal following zolpidem treatment in a vegetative state after brain injury in 7 cases: analysis using visual single photon emission computerized tomography and digitized cerebral state monitor. *Neural Regen Res* 2008;3:94-96.
6. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004;3:537-546.
7. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 2006;129:564-583.
8. Brefel-Courbon C, Payoux P, Ory F, et al. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol* 2007;62:102-105.
9. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci* 2009;33:1-9.

Temporal analysis of regional anaesthesia-induced sensorimotor dysfunction: a model for understanding phantom limb

S. Silva^{1,2,3*}, B. Bataille³, M. Jucla^{1,2}, V. Minville³, K. Samii³, O. Fourcade³, J.-F. Démonet^{1,2,4} and I. Loubinoux^{1,2}

¹INSERM, Imagerie Cérébrale et Handicaps Neurologiques UMR 825, F-31059 Toulouse Cedex 9, France

²Université de Toulouse, UPS, Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques UMR 825, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, F-31059 Toulouse Cedex 9, France

³Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, F-31059 Toulouse Cedex 9, France

⁴Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Pôle Neurosciences, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, F-31059 Toulouse Cedex 9, France

* Corresponding author. INSERM, Imagerie Cerebrale et Handicaps Neurologiques UMR 825, F-31059, Toulouse Cedex 9, France.

E-mail: silva.s@chu-toulouse.fr

Key points

- Regional anaesthesia (RA) provides a unique model of selective and reversible transient deafferentation.
- We have described a model which can be used for understanding phantom limb phenomenon.
- We individualized during RA a set of kinesthetic distortions with respect to other phantom limb experiences.
- Further studies could lead to development of interventions to minimize phantom limb phenomenon.

Background. The peripheral deafferentation induced by regional anaesthesia (RA) results in misperception of size-shape (S) and posture (P) of the anesthetized limb. During RA, most patients seem to describe motionless 'phantom limbs' fixed in stereotyped illusory positions, suggesting that RA could unmask stable postural patterns. The question of whether movement illusions exist or not after anaesthesia needs a prospective study. This study aimed to describe the phenomenology of RA-induced kinesthetic illusions (K illusions).

Methods. We examined prospectively the body image alteration during infraclavicular blocks in 20 patients. Multimodal sensory testing (pinprick, heat-cold, pallesthesia, and arthrokinesia) and assessment of motor function were performed every 5 min for 60 min after administration of the local anaesthetics. Meanwhile, patients described phantom limb sensations (S, P, and K illusions).

Results. We individualized the occurrence of K illusions [44 (8) min] with respect to S illusions [7 (3) min; $P < 0.005$] and P illusions [22 (4) min; $P < 0.001$]. A close relationship between the onset of K illusions and proprioceptive impairment (arthrokinesia: $r = 0.92$, $P < 0.001$; pallesthesia: $r = 0.89$, $P < 0.001$) and abolishment of motor activity ($r = 0.83$, $P < 0.001$) was identified. Finally, a principal component analysis showed that S and P illusions were essentially related to the proprioceptive impairment.

Conclusions. This study analyses for the first time the temporal evolution of sensorimotor dysfunction and the onset of K illusions during RA. Our results suggest the involvement of an alteration of proprioception and motor functions in the origin of this phenomenon. These data agree with the motor awareness theory.

Keywords: anaesthetic techniques, regional, brachial plexus; brain, cerebral cortex; recovery, cognitive; recovery, psychomotor

Accepted for publication: 20 April 2010

The peripheral deafferentation induced by regional anaesthesia (RA) results in misperception of size, shape,^{1,2} and posture^{3,4} of the anaesthetized limb. All of these perceptual distortions are known under the term of 'phantom limb' experiences, in analogy with the clinical picture described in amputees.^{5,6} In the latter, the phantom limb phenomena generally come along with kinesthetic illusions⁷ (i.e. illusion of limb movement), probably related to brain plasticity

mechanisms.^{8,9} Conversely, during the acute and transient deafferentation induced by RA, previous works have suggested that RA could unmask a stable postural pattern and not induce a change in movement representation (i.e. motionless phantom limbs).⁵

Our hypothesis was that kinesthetic illusions exist after transient and short-term deafferentation (under RA) and also after chronic deafferentation (in amputees) and

underline the same mechanisms of brain plasticity. This study aimed to fully describe the phenomenology of RA-induced kinesthetic illusions, which are not routinely evaluated after regional block. We examined prospectively the characteristics of body image alteration during RA of the upper extremity. Multimodal sensory testing and assessment of motor function were performed at regular intervals after administration of the local anaesthetics, and the temporal relationship between the subjective reports of the patients and the progression of sensory and motor impairment was analysed. In addition, since visual input interferes with body representation¹⁰ and posture illusions,^{3,4} we sought to determine the influence of visual information from the anaesthetized limb on these different perceptual illusions including kinesthetic illusions.

Methods

The patients gave their consent in accordance with the principles of the Helsinki convention. This work was approved by the local review committee (Comité Consultatif pour la Protection des Personnes, CHU Toulouse, France; Ref. 2007-A01225-48). Twenty patients undergoing orthopaedic surgery of the upper limb under RA participated in the study. The exclusion criteria were the existence of a neurological or psychiatric disease, diabetes mellitus, and cutaneous infection at the site of the needle puncture.

Standard monitoring was applied to all patients undergoing nerve blocks. All patients were anaesthetized using the same infraclavicular brachial plexus technique.¹¹ All blocks were performed with the arm and forearm placed alongside the body. Immediately after anaesthesia, the limb was placed in abduction (arm 90° with respect to the body) with the elbow in extension (180°) to avoid contact of the studied limb with non-anaesthetized parts of the body. The anaesthetized limb was hidden from the patient's sight just before the block was performed. After cutaneous landmarks had been drawn on the skin and after disinfection, a 22 G 100 mm insulated needle, connected to a peripheral nerve stimulator was used to identify one of the following nerves according to their specific motor-evoked responses as follows: median, ulnar, radial, and musculocutaneous. Specific motor responses were sought with the nerve stimulator set at 1 Hz frequency, 100 µs, and a current of 1.5 mA, then progressively reduced to 0.5 mA before injection of local anaesthetic solution (0.75% ropivacaine). A single injection protocol was used in all cases. The total volume of ropivacaine administered was 30 ml.

Assessment of sensory and motor functions

The nerve block was defined as the abolition of sensory (heat-cold, arthrokinesis, pallesthesia, pinprick) or motor function (voluntary movement) in one of the main distributions of the brachial plexus (musculocutaneous, median, radial, and ulnar nerves) 60 min after the initial administration of local anaesthetics. Patients could drop out of the study in the case of a level of pain >30 on a visual analogue scale ranging from 0 (no pain) and 100 (maximal imaginable

pain) or failure of the nerve block initially performed. No patient received any sedative or opioid drug before or during the study period. The following sensory and motor function testing were assessed immediately after the end of block placement and then every 5 min for 60 min in the territory of the last blocked nerve to check on the quality of the anaesthesia: (i) the sensations elicited by pinprick, cold (glass tube containing water at 16°C), heat (glass tube containing water at 42°C); (ii) the accuracy of proprioception assessed by arthrokinesis (perception of the mobilization of a joint within the deafferented area) and pallesthesia (perception of vibration applied at the level of a joint using a tuning fork within the deafferented area); and (iii) the voluntary movement. For all the sensory and motor assessments, a scale was used to facilitate assessment.^{1,2,4} Normal sensation or movement was scored a 2, blunted sensation or moderately impaired movement was a 1, and an absence of sensation or movement was scored zero. Furthermore, sensory and motor dysfunctions were also assessed in all other territories of the anaesthetized limb 15, 45, and 60 min after the end of the block placement, to evaluate the overall quality of the block before the surgery. The same scale as before was used.

Assessment of perceptual illusions

Patients spontaneously reported perceptual distortions, before they were encouraged every 5 min for 60 min to describe their sensations.^{1,2,4} Finally, the visual mask was removed 60 min after the block placement and perceptual distortions were analysed immediately and then every 5 min for 15 min.

Statistical analysis

The data (timings of the occurrence of illusions or onset times) are expressed as mean (so). The normality of the data was verified using a Kolmogorov-Smirnov test. The two means were compared using Student's *t*-test. A principal component analysis (PCA) with Varimax rotation¹² (only for the axis with initial eigenvalue >1) was applied to all the standardized onset times of perceptual distortions and sensory dysfunctions. All *P*-values were two-sided and values of <0.05 were considered as significant. The analyses were performed using Statistica® 7.0.

Results

Twenty consecutive patients (no refusals) were included in the study (Table 1). At the end of the study, all the subjects underwent the scheduled surgery, without requiring additional nerve blocks, nor perioperative injections of sedative or opioid drugs.

Perceptual illusions of size, shape, and posture at the level of deafferented areas

Misperception of size or shape (swelling illusion or S illusion) and posture (postural illusion or P illusion) were identified in all subjects (Fig. 1). The mean onset times were 7 (3) and 22

(4) min for S and P illusions, respectively ($P < 0.005$). In all cases, S illusions preceded P illusions (Fig. 1). During the P illusions, the anaesthetized limb was perceived in adduction, incomplete abduction, or elbow flexion by 8 (40%), 6 (30%), and 6 patients (30%), respectively. In the majority of cases, the phantom limb was raised with respect to the actual posture of the limb (80%). PCA³² allowed us to study the temporal relationships between the onset of perceptual illusions (S and P illusions), and the progression of sensory impairments. The two first Varimax components uncover the fact that the occurrence of sensitive impairment (heat-cold, pinprick) correlated well to principal component 1 and was only very slightly related to the occurrence of perceptual illusions (component 2). The occurrence of perceptual illusions (S and P illusions) seems essentially related to the proprioceptive impairment evaluated by kinesthesia and pallesthesia, as is suggested by their correlations with principal component 2 (Fig. 2).

Table 1 Main characteristics of the patients. The values are expressed as mean (range) or mean (sd). ASA, American Society of Anesthesiologists [i.e. score of fitness of patients before surgery]²³

	Patients (n=20)
Age (yr)	35 (21–46)
Weight (kg)	69 (19)
Height (cm)	175 (8)
Male/female	15 / 5
ASA physical status (n)	
I	14
II	6
Site of surgery	
Hand	14
Wrist	3
Elbow	3

Perceptual illusions of movement

Fifteen patients (75%) spontaneously described kinesthetic illusions (K illusions). The median onset time of these perceptual distortions was 44 (8) min (Fig. 3). K illusions appeared after the change of posture and size illusions (K vs P illusions, $P < 0.005$; K vs S illusion, $P < 0.001$). The patients described wrist flexion-extension, hand opening and hand closing, or elbow flexion-extension illusory movements in 8 (40%), 4 (20%), and 3 (15%) patients, respectively. A voluntary control of the 'phantom limb' was described in half of the cases. Finally, we demonstrated a significant correlation between the onset of these illusions, the abolition of proprioception assessed by two different approaches (Fig. 4a and a) and the abolition of motor function (Fig. 4c).

Visual information and body image distortion

We assessed the effect of incongruent visual information on each component of the phantom limb sensations (S, P, and K illusions). Only one subject (5%) described an effect of the view of the hidden limb on the S illusion. However, the same visual information causes a rapid superposition of the position of the phantom limb with the real posture of the anaesthetized limb (i.e. 'fusion phenomenon')⁷ in all subjects. In 18 subjects (90%), the reintroduction of the visual mask came along with the reappearance of the P illusion ('recurrence phenomenon').⁷ Six subjects (30%) described the spontaneous disappearance of phantom movement sensations before the removal of the visual mask [mean duration of phantom movement 12 (5) min]. In the remaining subjects, the vision of their anaesthetized limb caused fusion phenomena followed by recurrence of K illusions in all cases.

Discussion

RA provides a unique model of selective and reversible transient deafferentation, and constitutes an original way to

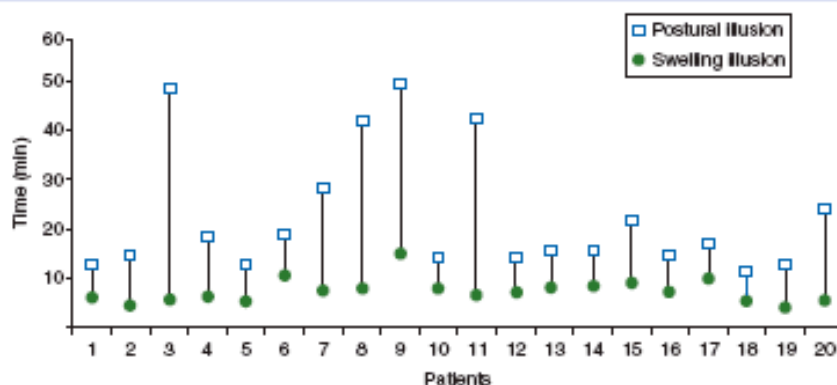


Fig 1 Temporal relationship between the occurrence of the perceptual illusion of size (S illusion) and the postural illusions (P illusions). The size or shape misperceptions occurred concomitantly ('swelling sensation'). The onset of S illusions preceded that of P illusions in all patients.

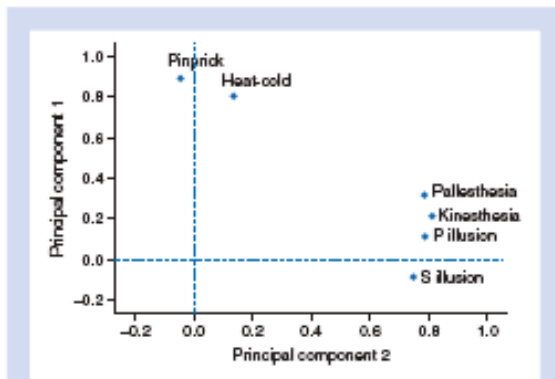


Fig 2 Principal component analysis (Varimax rotation) of sensory alterations and phantom limb sensations (S and P illusions). Representation, on the plane generated by principal components 1 and 2, of the degree of correlation between the time of occurrence of perceptual distortions of size (S illusion) or posture (P illusion) and the onset of sensory dysfunctions (score 1) assessed by pinprick, heat-cold, pallesthesia, and kinesthesia. Eighty-two per cent of the variability (42% and 40% for axes 1 and 2, respectively) are accounted for on that plane.

explore the short-term interactions between peripheral and central nervous systems. We addressed whether RA-induced perceptual illusions could be used as a model of understanding the changes in body schema brain representations, linked to brain or peripheral nerves injuries. Moreover, clinical importance of using these anaesthetic procedures to modulate the brain plasticity was suggested by several studies. For example, RA of the healthy hand in patients with chronic stroke was associated with significant motor¹³ and sensory¹⁴ improvement of the affected hand, probably due to interhemispheric plasticity processes.

Phantom limb movement and the neural basis of the motor awareness

Our work is the first to describe in detail the onset of kinesthetic illusions during RA. We individualized the set of kinesthetic distortions with respect to other phantom limb experiences (S and P illusions, Fig. 3). Finally, we demonstrated a close relationship between the proprioceptive and motor dysfunction, and the onset of these phenomena (Fig. 4). The theory of 'motor awareness' could afford an explanation of the phenomenology of phantom limb movement. Numerous studies have demonstrated that the conscious movement experience is generated between the time when we plan to perform the action and instant of its execution.¹⁰⁻¹⁵ In fact, being conscious of an action would depend essentially on the activation of 'efference copies',¹⁶⁻¹⁷ representations of the prediction of the consequences of the movement to be executed (i.e. sense of agency). Ventral premotor cortex has been shown to be partly involved, but all the cerebral substrates of these processes need to be further described.¹⁸ The efference copies would be related to the

integrity of the controllers (motor command) and predictors (estimate of the consequences before the sensory feedback). In the absence of sensory feedback, the perception of movement illusion would be based more on the prediction of sensory consequences of potential movement than on the integration of the actual status of the limb. From these theoretical data, the deafferentation related to the RA and thus the loss of sensory afferents could generate kinesthetic illusions, caused by a persistent motor command and the production of efferent copies.

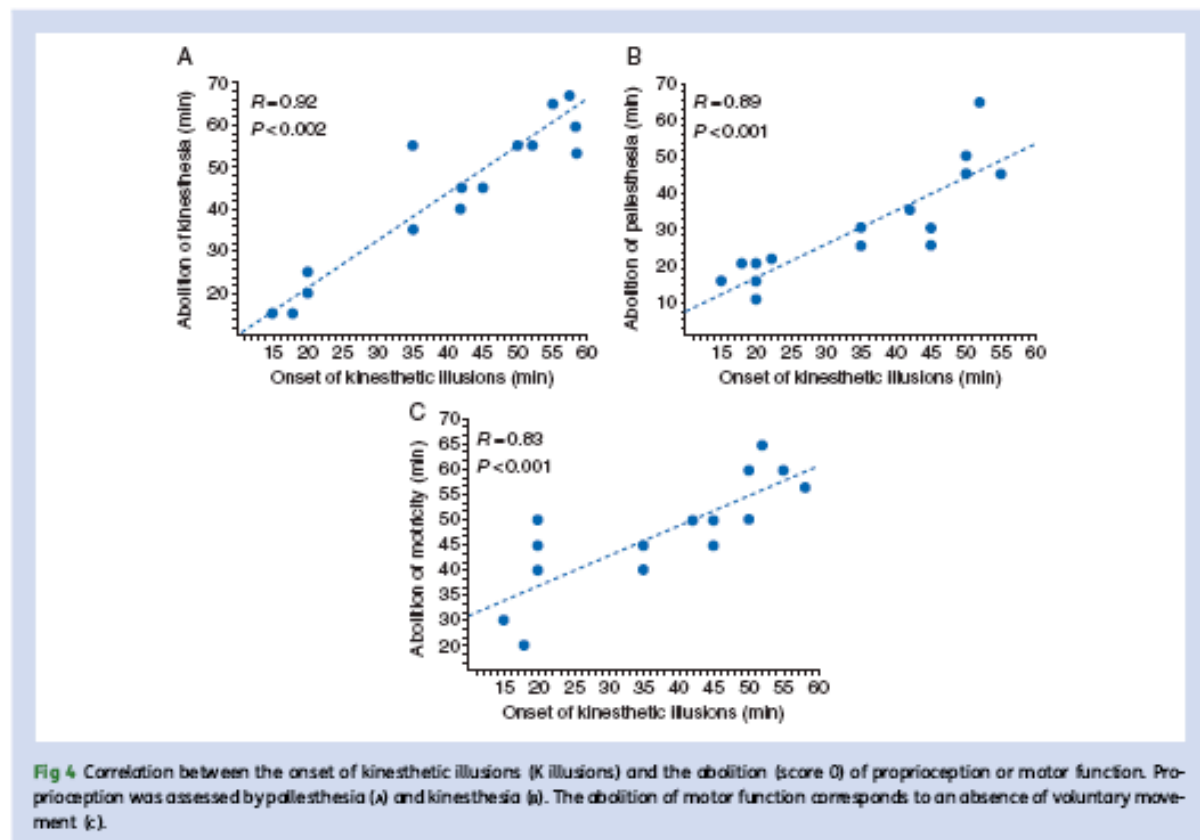
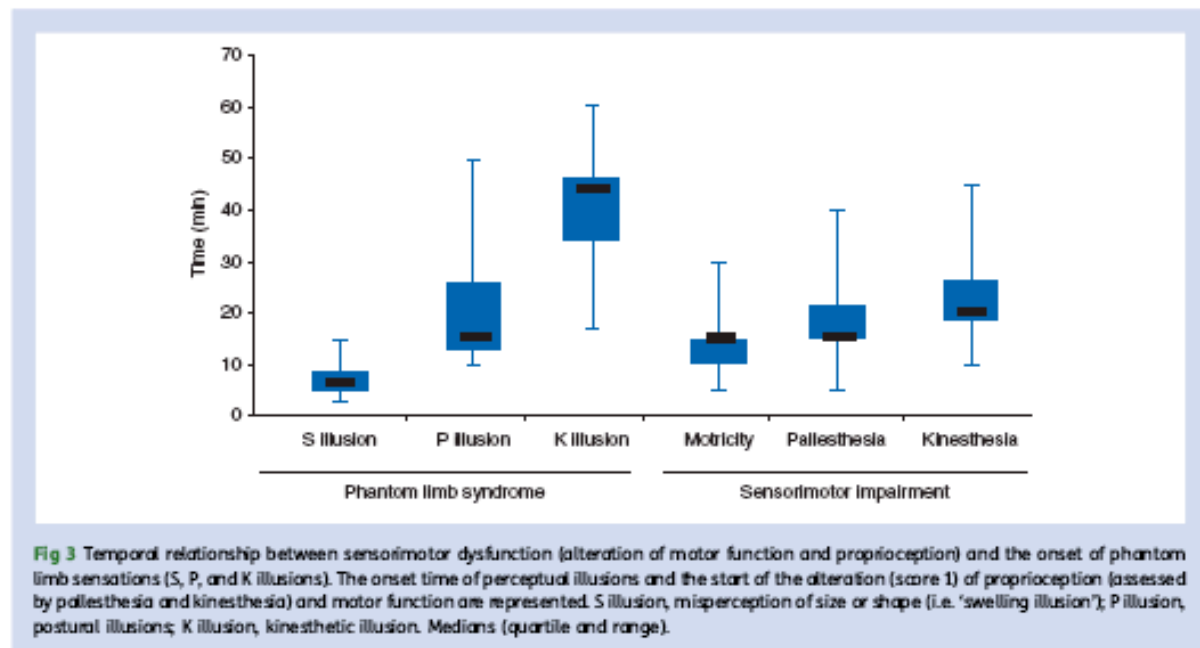
Perceptual illusions and proprioceptive dysfunction

Previous studies²⁻⁴ found a correlation between P illusions and impairment of proprioception (arthrokinesthesia). However, they did not find any correlation between S illusions and any sensory modality which could explain the origin of the phenomenon. In the present study exploring pallesthesia and arthrokinesthesia, we found both correlations (Fig. 2). During RA, we identified a set of perceptual illusions for which the onset lags with time (S and P illusions, Figs 1 and 3), suggesting the involvement of distinct neuronal substrates. Although selective and progressive alteration of afferent routes has been used to explain this phenomenon,² central reorganizational changes could participate in the genesis of anaesthesia-induced perceptual illusions. Perceived changes in the posture, size, and shape of body parts are probably mediated by hierarchically higher-order somatosensory areas in the parietal cortex. In fact, works carried out using functional brain imaging have allowed the identification of distinct brain representations for the senses of size-shape (anterior part of intraparietal sulcus)¹⁹ or posture (premotor cortex and area 5 in monkey parietal cortex,²⁰ a dorsal premotor-parietal circuit in humans)²¹ of the body.

Influence of visual sensory inputs in phantom sensations

We identified fusion and recurrence phenomena for K illusions and for P illusions during controlled visual exposure of the deafferented limb. Many studies have suggested that visual information plays a crucial role in the construction and preservation of the body schema. For example, postural or kinesthetic illusions have been recreated in amputees using mirrors that allowed the missing limb to be seen.²² Recent studies in functional magnetic resonance imaging are in favour of the existence of polymodal regions in the human ventral premotor cortex and the depth of intraparietal sulcus.²¹ In contrast, the lack of influence of vision on the S illusions in the present study suggests that the neurophysiological mechanism involved in this type of illusion take place at another, presumably less integrated, level of body image construction.

In conclusion, this study comparatively analyses for the first time, the temporal evolution of sensorimotor dysfunction and the onset of kinesthetic illusions during RA. Our results suggest the involvement of an alteration of



proprioception and motor functions in the origin of this phenomenon. These data agree with the motor awareness theory.^{15–17} Furthermore, we confirmed the existence of size, shape, and postural misperceptions for which the onset seems strongly related to an alteration in proprioception. Only postural and kinesthetic illusions seem influenced by the sight of the deafferented limb. This element is in favour of the polymodal nature of the underlying neuronal substrate. The phenomenon has been fully characterized and future studies can now focus on its brain correlates. This work could pave the way for future clinical and functional brain-imaging studies linking peripheral anaesthesia and brain plasticity. Thereby, modulation of afferent inputs by RA could become a new tool in neurorehabilitation in the not so distant future.

Acknowledgements

The authors wish to thank M. Olivier, R. Fuzier, J. P. Magues, J. Ruiz, and A. Villaceque for their help in collecting data.

Conflict of interest

None declared.

Funding

The research was supported by a grant from 'Société Française d'Anesthésie Réanimation'.

References

- Paqueron X, Gentili ME, Willer JC, Cariat P, Riou B. Time sequence of sensory changes after upper extremity block: swelling sensation is an early and accurate predictor of success. *Anesthesiology* 2004; 101: 162–8
- Paqueron X, Leguen M, Rosenthal D, Cariat P, Willer JC, Danziger N. The phenomenology of body image distortions induced by regional anaesthesia. *Brain* 2003; 126: 702–12
- Isaacson SA, Funderburk M, Yang J. Regulation of proprioceptive memory by subarachnoid regional anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 55–61
- Paqueron X, Leguen M, Gentili ME, Riou B, Cariat P, Willer JC. Influence of sensory and proprioceptive impairment on the development of phantom limb syndrome during regional anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100: 979–86
- Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci* 1990; 13: 88–92
- Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *Br J Anaesth* 2001; 87: 107–16
- Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JH, Elzinga A, van der Schans CP. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain* 2000; 87: 33–41
- Bestmann S, Oliviero A, Voss M et al. Cortical correlates of TMS-induced phantom hand movements revealed with concurrent TMS-fMRI. *Neuropsychologia* 2006; 44: 2959–71
- Mercier C, Reilly KT, Vargas CD, Aballea A, Sirigu A. Mapping phantom movement representations in the motor cortex of amputees. *Brain* 2006; 129: 2202–10
- Frith CD, Blakemore SJ, Wolpert DM. Abnormalities in the awareness and control of action. *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci* 2000; 355: 1771–88
- Jandard C, Gentili ME, Girard F et al. Infraclavicular block with lateral approach and nerve stimulation: extent of anesthesia and adverse effects. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 37–42
- Nunnally JBI. *Statistical Foundations, Psychometric Theory*, 3rd Edn. New York: McGraw-Hill, 1994
- Muellbacher W, Richards C, Ziemann U et al. Improving hand function in chronic stroke. *Arch Neural* 2002; 59: 1278–82
- Floel A, Nagarsen U. Influence of somatosensory input on motor function in patients with chronic stroke. *Ann Neural* 2004; 56: 206–12
- Blakemore SJ, Frith C. Self-awareness and action. *Curr Opin Neurol* 2003; 13: 219–24
- Desmurget M, Reilly KT, Richard N, Saathari A, Mottolese C, Sirigu A. Movement intention after parietal cortex stimulation in humans. *Science* 2009; 324: 811–3
- Jeannerod M. Neural simulation of action: a unifying mechanism for motor cognition. *Neuroimage* 2001; 14: S103–9
- Christensen MS, Lundbye-Jensen J, Geertsen SS, Petersen TH, Paulsen OB, Nielsen JB. Premotor cortex modulates somatosensory cortex during voluntary movements without proprioceptive feedback. *Nat Neurosci* 2007; 10: 417–9
- Ehrsson HH, Kito T, Sadato N, Passingham RE, Naito E. Neural substrate of body size: illusory feeling of shrinking of the waist. *PLoS Biol* 2005; 3: e412
- Graziano MS, Cooke DF, Taylor CS. Coding the location of the arm by sight. *Science* 2000; 290: 1782–6
- Lloyd DM, Shore DI, Spence C, Calvert GA. Multisensory representation of limb position in human premotor cortex. *Nat Neurosci* 2003; 6: 17–8
- Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D. Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc Biol Sci* 1996; 263: 377–86
- Sokolod M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 1941; 2: 281–4

1 **Impaired visual hand recognition following regional anesthesia of the upper**
2
3 **limb: implication of acute brain plasticity.**
4
5

6 Dr. Stein Silva (MD)^{1,2,3}, Dr. Isabelle Loubinoux (PhD)^{1,2}, Dr. Michel Olivier (MD)³, Dr.
7 Benoît Bataille (MD)³, Pr. Olivier Fourcade (MD, PhD)³, Pr. Kamran Samii (MD, PhD)³, Pr.
8 Marc Jeannerod (MD, PhD)⁴, Dr. Jean-Francois Démonet (MD, PhD)^{1,2,5}.

9
10
11 ¹ Inserm; Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques UMR 825; F-31059 Toulouse, France.

12 ² Université de Toulouse; UPS; Imagerie cérébrale et handicaps neurologiques UMR 825; CHU Purpan, Place du
13 Dr Baylac, F-31059 Toulouse Cedex 9, France.

14 ³ Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse; Pôle Anesthésie-Réanimation; CHU Purpan, Place du Dr Baylac,
15 F-31059 Toulouse Cedex 9, France.

16 ⁴ Institut des Sciences Cognitives, Bron 69675, France.

17 ⁵ Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse; Pôle Neurosciences; CHU Purpan, Place du Dr Baylac, F-31059
18 Toulouse Cedex 9, France.

19
20
21 **Corresponding author**

22 Dr. Stein SILVA
23 INSERM U825
24 CHU Purpan
25 31059 Toulouse Cedex 3
26 FRANCE
27 Tel: +33.(0)5.61.77.95.05
28 Fax: +33.(0)5.61.49.95.24
29 e-mail (1): silva.stein@gmail.com
30 e mail (2): silva.s@chu-toulouse.fr
31
32
33
34
35
36

37 **From:** Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Teaching Hospital,
38 Toulouse 31059, France.
39

40
41 **Acknowledgement Statement:** The research was supported by a grant from “Société
42 Française d’Anesthésie Réanimation”.

43
44
45 **Running head:** Acute brain plasticity and regional anesthesia.

46
47 **Summary Statement:** Using an implicit motor imagery and mental rotation task, we
48 demonstrated that the underlying cognitive representations and neural coding were subject to
49 acute alterations following regional anesthesia of the upper limb.
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Background

Phantom-limb sensations are a common sequel of amputation, related to long-term plastic changes at several levels of the neuraxis and especially the cerebral cortex. Acute deafferentation induced by regional anesthesia (RA) produces a similar set of perceptual illusions in healthy subjects. We addressed whether performance on an implicit mental rotation task reflect RA-induced short-term changes in body schema brain representations.

Methods

Performance pattern was studied in upper-limb anesthetized subjects upon a left/right hand judgment task that implicitly required motor imagery relating to hand posture. Three conditions were used in counter-balanced order: *Control* (i.e. absence of deafferentation), *RA* (i.e. deafferentation without visual input), *Vision* (i.e. deafferented limb exposed to view).

Results

All subjects described “phantom limb sensations” of their anesthetized limb. They were slower and less accurate on the left/right hand judgement task during *RA* as compared with *Control*. Response patterns were similar in all conditions, suggesting sensitivity of performance to arm/hand biomechanical constraints. Performance was worse when *RA* affected the dominant rather than the non-dominant limb. *Vision* was associated with a reduction in the number of errors and of RTs in hand judgment and was accompanied by disappearance of the dominance effect for the upper limb, which was identified during *RA*.

Conclusions

These results suggest that (i) the right/left judgement task involves mental simulation of hand movements, (ii) the underlying mental representations and their neural substrates are subject to acute alterations following *RA*, (iii) brain regions supporting body image representations are modulated in a cross-modal way.

Introduction

1
2
3 The amputation of a limb is usually followed by the feeling that the missing limb is still
4 present¹⁻³. These non-painful phantom sensations may include perceptual illusions related to
5 size, shape and posture of the absent body part^{4,5}. In the past decade, evidence has
6 accumulated that the onset of these illusions is related to long-term plastic changes at several
7 levels of the neuraxis and especially the cerebral cortex⁶⁻⁹. Interestingly, a set of perceptual
8 illusions similar to those identified in amputees has been described in healthy subjects
9 receiving regional anesthesia (RA)¹⁰⁻¹³, suggesting the implication of acute brain plasticity
10 phenomena. Nevertheless, these studies do not make it possible to confirm the existence of
11 such processes since they are based exclusively on an analysis of the subjective descriptions
12 reported by the participants.
13
14

15
16
17 The main purpose of this study was an objective assessment of the effects of acute
18 deafferentation produced by RA on central sensorimotor representations. For this purpose, we
19 used an implicit mental rotation task during an RA procedure on the upper limb. The task
20 concerned a bimanual recognition paradigm¹⁴⁻¹⁷. These psychophysical studies showed that,
21 central body representation also appears to be the implicit functional basis of motor activity in
22 the domain of mental simulation. We hypothesized that the acute loss of sensory feedback
23 would cause an impairment in the hand recognition task with an increase in reaction times
24 (RT) when the task was executed (i.e. "effect of acute peripheral deafferentation"). This effect
25 should be predominant for the most "unnatural" postures of the stimulus hand since they
26 challenge mental rotation abilities that are sensitive to the biomechanical constraints of the
27 upper limb. Furthermore, the demonstration of a performance difference in relation to the
28 deafferented side should be consistent with the possibility that subjects favor their dominant
29 upper-limb to execute the task mentally. If so, then when the subject's dominant limb is
30 deafferented, he/she would need to use motor simulation by the non-anesthetized hand to
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

execute the task (i.e. “effect of dominant limb deafferentation”). Lastly, control of the visual information about the deafferented limb should allow us to assess the influence of heteromodal information in the stability of the central alterations induced by RA (i.e. “effect of visual information”).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Materials and Methods

Participants

In accordance with the requirements of the local ethical committee (CPP, University Teaching Hospital of Toulouse, France), which approved the study, all participants signed informed consent forms before volunteering for this study. According to the Edinburgh Inventory¹⁸, all were right-handed. None of them had previous history of neurological or psychiatric disorders. All had normal or corrected-to-normal vision. Ten subjects received RA of their dominant upper limb (six women, four men; mean age 41 +/- 6 years) and another ten subjects of their non-dominant limb (five women, five men; mean age 38 +/- 8 years). The indication for the RA was independent of the study (scheduled surgery of the upper limb).

Stimuli

Stimuli were pictures of right and left hands, derived from Parsons, who used 2D pictures^{14,15}. They were grey level 3D pictures of hands whose size was approximately two-thirds of the size of a real hand (Poser ©). Each picture, corresponding to one viewpoint, was presented using a personal computer (Figure 1). Viewpoints included two frontal postures (back and palm) and two side views (thumb side and pinkie side). For each viewpoint, hands were rotated through 12 different angles (in 30° steps, from an arbitrary starting position with all fingers pointing up; corresponding to 0°/360°). Six orientations corresponded to postures easily reached during usual movements (right hand, from 30° to 120° counter-clockwise; left hand, from 330° to 120° clockwise). The remaining six pictures depicted less natural postures¹⁹ (i.e. requiring unnatural movements from the subject in order to be reproduce the postures from his own point of view).

Peripheral nerve blocks and assessment of perceptual illusions.

All patients were anesthetized using the same infraclavicular brachial plexus technique²⁰. After disinfection of the skin and drawing of cutaneous landmarks, a 22 gauge 100 mm

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 insulated needle (Stimuplex B; B. Braun, Boulogne-Billancourt, France) connected to a
2 peripheral nerve stimulator (Stimuplex®, HNS 11; B Braun, Melsungen Germany) was used
3
4 to identify each of the following nerves according to their specific motor-evoked responses:
5
6 median, ulnar, radial and musculocutaneous nerves. Specific motor responses were sought
7
8 with the nerve stimulator set at 1-Hz frequency, 100 μ s, and a current of 1.5 mA, then
9
10 progressively reduced to 0.5 mA or less when closest to the nerve and before injection of
11
12 local anesthetic solution (0.75 % ropivacaine). A single injection protocol was used in all
13
14 cases. The total volume of ropivacaine administered was 30 ml. Immediately after anesthesia,
15
16 the limb was placed in abduction (arm at 90° with respect to the body) with the elbow in
17
18 extension (180°) to avoid contact of the studied limb with non-anesthetized parts of the body.
19
20 The anesthetized limb was hidden from the patient's sight just before the block was
21
22 performed. Then, every 5 min for 60 minutes, the patients were encouraged to describe their
23
24 sensations¹⁰⁻¹³. Finally, the visual mask was removed 60 minutes after RA and perceptual
25
26 distortions were analyzed immediately and then every 5 minutes for 15 minutes.
27
28
29
30
31
32

33 **The left/right hand judgment task**

34
35 The subjects were comfortably installed in a semi-reclining position. The limb to be
36
37 anesthetized was positioned at 90° abduction and hidden with the aid of a removable curtain.
38
39 The contralateral limb stayed in adduction alongside the body. The hand pictures were
40
41 presented on a personal computer facing the subject. Subjects were required to look carefully
42
43 at each stimulus that appeared on the screen and to decide, as rapidly and accurately as
44
45 possible, whether it was a right or a left hand. The examiner started each trial by pressing a
46
47 computer key. A fixation cross appeared in the middle of the screen and remained visible for
48
49 200 ms. As soon as the previous disappeared, a new image of one hand appeared in the same
50
51 location; the picture lasted on the screen until onset of the verbal response. Participants were
52
53 asked to answer by responding aloud either "*droite*" or "*gauche*" (right or left in english). A
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 voice-key microphone recorded response onset and terminated the trial by turning the screen
2 to black. Both time and verbal response to each trial were recorded. Response time (RT) were
3 computed as time elapsed between appearance of the stimuli and verbal onset of response.
4
5
6
7 RTs shorter than 300 ms and longer than 15000 ms were discarded from analyses. As the two
8
9 response words began by stop consonant in French the digitized sound file was marked by a
10 sharp increase of the sound intensity of similar value for the two words and the same
11
12 threshold could be used to trigger the voice key. The identity of each verbal response was
13
14 manually verified and recorded by an experimenter. Six randomized sequences of 96 trials
15
16 were run. Each sequence comprised 48 pictures of right hands and 48 pictures of left hands,
17
18 shown from four viewpoints (back, palm, thumb and pinkie side) and twelve orientations (six
19
20 natural and six unnatural). Three conditions were studied in all subjects: "control" (i.e.
21
22 absence of deafferentation), "deafferentation" (i.e. sensory and motor nerve block without
23
24 visual access to the anesthetized limb), "vision" (i.e. sensory and motor block and the
25
26 anesthetized limb visible). For each condition, two sessions of 96 pictures separated by 5
27
28 minutes were presented. In order to limit potential biases like order effect, the "control" state
29
30 was recorded at random either immediately before the RA procedure or 24 hours after it when
31
32 the nerve block had completely disappeared.
33
34
35
36
37
38
39
40

41 **Statistical Analysis**

42
43 Only RTs and proportions of correct responses corresponding to valid trials were considered
44
45 for analysis. Accuracy for each participant was computed as the proportion of correct
46
47 responses out of valid trials. This rate was submitted to an arcsine transformation so that the
48
49 distribution was normal. Proportions of correct responses and RTs satisfied the conditions for
50
51 parametric analysis (Shapiro-Wilk test). In order to assess whether our paradigm produced
52
53 results congruent with previous reports, two separate three-way ANOVAs for repeated
54
55 measures (factors: hand - left, right; viewpoint - back, palm, thumb, pinkie; orientation -
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 natural, unnatural) were run on RTs and proportion of correct responses for all the subjects in
2 the “control” condition. Then, in order to assess the effect of the peripheral deafferentation,
3
4 two separate four-way ANOVAs were run on proportion of correct responses and RTs. The
5
6 between-subjects factor was “condition” (two levels: control, deafferentation); within-subject
7
8 factors were the same as in the previous analyses (hand; viewpoint; orientation). The
9
10 influence of dominance of the deafferented limb was analyzed in terms of between-subjects
11
12 factor (deafferentation of the dominant limb vs. deafferentation of the non-dominant limb)
13
14 during two separate 3-factor ANOVAs (factors: hand, viewpoint; orientation) on the RTs and
15
16 the rate of correct responses from all the patients in the “deafferentation” condition. Lastly,
17
18 the effect of the visual input from the deafferented limb was studied with two separate four-
19
20 way ANOVAs on RTs and proportions of correct responses. Between-subject factor was
21
22 “condition” (three levels: control, deafferented, vision) and within-subject factors were the
23
24 same as in the previous analyses (hand; viewpoint; orientation). A Newman-Keuls test was
25
26 used for *post hoc* analysis of the significant interactions.
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Results

Perceptual illusions associated with RA

Twenty patients were included consecutively in the study (see Table, Supplemental Digital Content 1, which is a table listing main characteristics of the patients). No failure of the anesthetic procedure was identified. All subjects described perceptual alterations of size or shape (S illusion) and of posture (P illusion) of their anesthetized limb. These illusions were rarely recalled spontaneously, but detailed description was facilitated by focusing the subject's attention on the perception of the deafferented limb^{11,12}. No subject except one (5%) described an effect of the view of the hidden limb on the S illusion. However, the same visual information causes a rapid superposition of the position of the phantom limb with the real posture of the anaesthetized limb (i.e. "fusion phenomenon")¹³.

Control State

Correct responses

As expected, a three-way ANOVA (hand / viewpoint / orientation; see Figure 2) on the proportion of correct responses revealed a main effect of the stimulus-hand, the right hand being more often correctly recognized than the left hand, [F (1,19) = 4.7, p < 0.05; right hand 0.98 +/- 0.03; left hand 0.97 +/- 0.04], of the viewpoint used [F (3, 57) = 4.97, p < 0.01; back, 0.97 +/- 0.03; palm, 0.98 +/- 0.01; thumb side 0.98 +/- 0.03; pinkie side 0.96 +/- 0.03], and of the orientation of the stimuli [F (1, 19) = 20.9, p < 0.0001; natural, 0.99 +/- 0.03; unnatural 0.96 +/- 0.04]. In other words, during the control state, the subjects gave significantly more correct responses when a right hand (i.e. their dominant hand) was shown and presented in ecological orientations. *Post-hoc* analyses identified significantly greater difficulty in recognizing a hand from the pinkie-side than a hand presented in more commonly adopted postures, such as palm (p < 0.002) and thumb-side views (p < 0.012).

Response times

1 Analysis of RTs provided data congruent with the above results. The ANOVA analysis
2 showed main effects of all factors (Figure 2): stimulus-hand [F (1,19) = 7.78; $p < 0.01$; right
3 hand, 1177 +/- 204 ms; left hand, 1204 +/- 210 ms], viewpoint [F (3, 57) = 15.68, $p < 0.0001$;
4 back, 1178 +/- 169 ms; palm, 1179 +/- 162 ; thumb side, 1167 +/- 184 ms ; pinkie side, 1240
5 +/- 190 ms], orientation [F (1,19) = 47.72, $p < 0.0001$; natural, 1095 +/- 180 ms; unnatural,
6 1287 +/- 200 ms]. Indeed, RTs were shorter for recognizing a dominant hand in the most
7 natural orientations and views. As previously described for correct responses, *post-hoc*
8 analyses showed that the pinkie-side stimuli required significantly longer RTs compared to
9 the back ($p < 0.0001$), palm ($p < 0.0001$) and thumb-side ($p < 0.0001$) views. The interaction
10 between viewpoint and orientation was significant, pinkie side in unnatural orientation being
11 the most difficult stimulus [F (3,57) = 5.71, $p < 0.002$].

12 To sum up (Figure 2 and Table, Supplemental Digital Content 2 which is table listing
13 ANOVA's main effects), in agreement with previous studies¹⁴⁻¹⁶, healthy subjects produced
14 slower and less accurate responses when they had to recognize a stimulus-hand in either a
15 non-ecological, unusual orientation or pinkie-side view. Moreover, during the control state,
16 the subjects were faster and more effective when identifying right hands (i.e. dominant hand).

17 **Effect of Acute Peripheral Deafferentation**

18 *Correct responses*

19 In order to study the effect of RA-induced deafferentation, a four-way ANOVA on proportion
20 of correct responses (Figure 3) showed main effects of: condition; stimulus-hand; and
21 orientation. The deafferentation condition was associated with poorer performance compared
22 to the control state for all viewpoints ($p < 0.0001$). Significant interactions were shown
23 between: condition and orientation [F (1,19) = 25.9, $p < 0.0001$] and condition and viewpoint
24 [F (3,57) = 4.2, $p < 0.009$]. These results were confirmed by *post-hoc* analyses. The number
25 of correct responses was significantly reduced in subjects after deafferentation compared to
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 the control state for all orientations (natural: $p < 0.001$; unnatural: $p < 0.0001$). However, the
2 proportion of correct responses was smaller in the unusual orientations after deafferentation
3
4
5 (0.82 +/- 0.12 vs 0.92 +/- 0.08; $p < 0.0001$).

6 *Response times*

7
8
9 Consistently with the results obtained from the proportions of correct responses, a four-way
10 ANOVA (Figure 3) showed main effects for all the factors. After deafferentation, RTs were
11
12
13 longer, particularly for unusual hand postures. In fact, a significant interaction was identified
14
15
16 between the condition and orientation [$F(1,19) = 12.6$, $p < 0.002$]. *Post-hoc* analyses showed
17
18
19 congruent results to the analysis of the proportion of correct responses. Acute deafferentation
20
21
22 of the upper limb was associated with longer RTs compared to the control condition, for both
23
24
25 unnatural ($p < 0.0001$), and natural ($p < 0.003$) orientations. Nonetheless, after
26
27
28 deafferentation, significantly longer RTs were observed for unnatural compared to natural
29
30
31 stimuli (1638.2 +/- 332 ms vs. 1361.5 +/- 324 ms, respectively < 0.0001).

32 In sum (Figure 3 and Table, Supplemental Digital Content 2), acute deafferentation was
33
34
35 associated with significant reduction in accuracy and lengthening of RTs compared to the
36
37
38 control condition. As in the control condition, greater difficulty in recognizing unnatural
39
40
41 stimuli was observed after deafferentation through both the accuracy rate and the RT.

42 **Dominant Limb Effect After Deafferentation**

43 *Correct responses*

44
45
46 To examine whether deafferentation of the dominant versus non-dominant limb had different
47
48
49 effects on the left/right hand judgment task, two subject groups were compared depending on
50
51
52 whether they underwent surgery on their right (dominant) or left (non-dominant) upper-limb
53
54
55 (Figure 4). A four-way ANOVA performed on the proportion of correct responses showed
56
57
58 main effects of dominance, stimulus-hand, viewpoint and orientation. Namely, subjects who
59
60
61 had undergone anesthesia of their dominant upper limb gave a lower proportion of correct
62
63
64
65

1 responses than the group in which deafferentation was performed on the non-dominant limb.
2 This effect was significantly greater when subjects were presented a stimulus-hand in unusual
3 orientations and from unusual viewpoints, as shown by the interactions between dominance
4 and orientation [$F(1,18) = 16.9, p < 0.001$] and between dominance and viewpoint [$F(3,54) =$
5 $14.7, p < 0.01$]. *Post-hoc* analyses revealed that this “dominance effect” was mainly related to
6 a change in performance when pictures of unusual orientations were shown ($p < 0.0001$) as
7 compared with usual ones ($p < 0.428$). Moreover, we observed an increased proportion of
8 errors induced by deafferentation of the dominant limb compared to that of the non-dominant
9 limb, particularly for the pinkie-side ($p < 0.0001$) compared to back ($p < 0.117$), palm ($p <$
10 0.555) or thumb-side ($p < 0.83$) views.
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

24 *Response times*

25
26 Analysis of RTs showed the following main effects for all the factors (Figure 4). The subjects
27 who had their dominant upper limb anesthetized presented longer RTs compared to subjects
28 whose deafferentation was on the other side. Significant interactions between dominance and
29 orientation of the stimuli [$F(1,18) = 7.05, p < 0.01$] and between dominance and viewpoint
30 were identified [$F(3,54) = 5.7, p < 0.002$]. A *post-hoc* analysis showed that the effect of
31 deafferentation of the dominant limb was mainly related to unusual orientations ($p < 0.01$)
32 compared to usual ones ($p < 0.37$). RTs were significantly longer for stimuli presented in
33 pinkie-side ($p < 0.01$) compared to back ($p < 0.09$), palm ($p < 0.29$), or thumb-side ($p < 0.41$)
34 views. Summing up (Figure 4 and Table, Supplemental Digital Content 2), deafferentation of
35 the dominant limb was associated with an increased proportion of errors and prolonged RTs
36 compared to deafferentation of the non-dominant limb. This dominance effect was
37 particularly important for the unusual orientations or pinkie-side viewpoint stimuli.
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55

56 **Effect of visual information**

57 *Correct responses*

58
59
60
61
62
63
64
65

We studied the influence of visualization of the anesthetized limb on subjects' performance. With this purpose, a four-way ANOVA was performed on the proportion of correct responses. The following main effects were identified: dominance, condition, stimulus hand, viewpoint and orientation (Figure 5). Significant interactions were identified between condition and the following factors, dominance [$F(2,36) = 7.5, p < 0.002$], viewpoint [$F(6,108) = 7, p < 0.0001$] and orientation [$F(2,36) = 57.4, p < 0.0001$]. Interestingly, *post-hoc* analyses showed that the dominance effect, observed in the 'blind' deafferentation condition ($p < 0.001$), disappeared after the still deafferented limb ($p < 0.54$) was exposed to view. However, even though the accuracy rate improved in the view condition relative to the 'blind' deafferentation condition ($p < 0.0001$), subject's performance kept showing effects identified in the latter condition. Indeed, during the visual condition, higher proportion of errors were identified for unusual orientations (natural vs. unnatural, $p < 0.0001$) and when they were shown from the pinkie-side viewpoint compared to back ($p < 0.05$), palm ($p < 0.0001$) or thumb ($p < 0.0001$) views. These effects suggest that, in spite of vision input from the deafferented hand, subjects still have difficulty to process unusual hand representations.

Response times

Congruent results were obtained from the analysis of RTs using a four-way ANOVA (Figure 5). In agreement with the results of accuracy score, significant interactions were identified between the condition and the following factors, dominance [$F(2,36) = 16.9, p < 0.0001$], viewpoint [$F(6,108) = 2.3, p < 0.044$] and orientation [$F(2,36) = 12.6, p < 0.0001$]. *Post-hoc* analyses showed that the dominance effect had an influence on RTs only during the deafferentation condition ($p < 0.005$) and not after viewing of the deafferented limb ($p < 0.90$). In agreement with the analysis of correct responses, subjects, after getting visual information from the anesthetized limb, showed longer RTs when the stimuli were presented in an unusual orientation (usual vs. unusual, $p < 0.0001$) or from pinkie-side compared to

1 palm ($p < 0.005$) or thumb-side ($p < 0.0001$) views. In sum, (Figure 2 and Table,
2 Supplemental Digital Content 2), seeing the anesthetized limb was associated with significant
3 increase in the proportion of correct responses and shortening of RTs compared to the 'blind'
4 anesthetized condition; likewise the dominance effect was no longer observed. However, in
5 spite of this improvement, it is worth noting that lower proportions of correct responses and
6 longer RTs were still identified with the presentation of unnatural stimuli or from pinkie-side
7 view, suggesting that mental rotation abilities remained diminished.
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Discussion

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Regional anesthesia induces a set of perceptual illusions¹⁰⁻¹³ in healthy subjects that are similar to the phantom limb sensations identified in amputees³⁻⁵. This similarity suggests that RA induces acute brain plasticity phenomena, a hypothesis supported by the clinical effects of RA observed in patients presenting motor deficits following brain lesions. For example, RA of the healthy hand in patients with chronic stroke was associated with significant motor^{21,22} and sensory²³ improvement of the affected hand, probably due to interhemispheric plasticity processes. Here, critically, we have extended these findings by demonstrating the existence of alterations of central sensory and motor representations during RA-induced acute deafferentation in healthy subjects, using a motor imagery paradigm.

Contemporary research has revealed the striking parallelism that exists between action imagination and action execution. The time course of mentally simulated movements is highly correlated to their actual execution^{16,24} and brain-networks activated by the same movement, when it is simply imagined or when it is actually executed, seem to overlap broadly^{25,26}. This led Jeannerod²⁷ to propose a concept of functional equivalence between motor imagery and motor execution. Therefore, the theory of *neural simulation of action* postulates that covert actions are in fact actions, except that they are not executed, predicting a similarity, in neural terms, between the state where an action is simulated and the state of its actual execution. According to this theoretical framework, the left/right hand judgment task that we used in this study, and which is known to involve motor imagery processes (see below), appears to be a good way to explore the state of the corresponding neural network during RA. Acute deafferentation associated with absence of visual input from the anesthetized limb thus alters the somatosensory feedback component of these processes. It is noteworthy that, at the time the left/right hand judgment task was executed, all the subjects described phantom limb sensations (S and P illusions), the onset of which has been reported

1 to correspond to the alteration of the proprioceptive signals^{12,13} required to generate and
2 update the body image^{28,29}. The hand laterality judgment and related motor imagery is thus
3
4 likely to imply manipulation of the internal representations of the body¹⁴⁻¹⁶ and to activate
5
6 brain regions devoted to body image and body knowledge^{30,31}. Accordingly, the co-
7
8 occurrence of perceptible illusions and impaired hand recognition performance might result
9
10 from functional disturbances in such regions as the consequence of the conflicting persistence
11
12 of feed-forward motor commands in the absence of proprioceptive and visual feedback.
13
14

15 Interestingly, we found that biomechanical constraints of arm movements during hand
16
17 rotation, was preserved after an acute deafferentation by RA: RTs and error rate are increased
18
19 for the most unusual hand orientations. This finding is compatible with the above mentioned
20
21 hypothesis, namely that, at the representation level, the coding of the movements follows the
22
23 same rules as when they are executed. Furthermore, the fact that RTs are slower and
24
25 responses less accurate after deafferentation of the dominant limb as compared with the non-
26
27 dominant one can be explained by the compensatory use of motor representations from the
28
29 non-anesthetized-limb, with less accurate and slower responses when the unaffected limb is
30
31 the non-dominant one. This upper-limb preference for motor imagery is consistent with
32
33 reports that motor asymmetries are present in the mental domain, affecting movement
34
35 simulation³² and movement attribution³³.

36 Finally, we found a strong effect of visual input on the performance in our subjects under RA.
37
38 These findings suggest that brain regions supporting body image representations and
39
40 responsible for performance impairment under RA are sensitive to heteromodal, visual input
41
42 that can partly alleviate the cognitive effect of deafferentation. Interestingly, several studies
43
44 have suggested the joint role of visual and proprioceptive information in the production and
45
46 maintenance of the body image. For example, postural illusions can be recreated in amputees
47
48 using mirrors allowing the absent limb to be 'reconstructed' from sight³⁴. Recent fMRI
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 studies have stressed the functional importance of polymodal cortical regions in inner
2 representations of body image in humans, such as the premotor ventral cortex or the
3 intraparietal sulcus^{29,35}. These two structures form part of the network activated by the
4 left/right hand judgment task²⁶. It is important to note that hand laterality recognition studies
5 performed in chronically deafferented patients who have not lost their limb (i.e. injury of the
6 brachial plexus)¹⁹ have not shown such a heteromodal effect of vision on subjects'
7 performance. This absence of a facilitating effect of vision might be explained by the fact
8 that, in the long term, the mind/brain integrates the notion of functional loss of the limb. In
9 this way, the chronically deafferented limb would become a "passive entity" definitely
10 excluded from the body image^{19,36,37}. Seeing it would therefore no longer modulate the
11 neuronal substrates of the body image involved in both execution of hand laterality judgment
12 and phantom limb perception (i.e. fusion phenomenon).
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

29 In contrast with previous studies that have explored the relationships between mental
30 movement simulation and the actual state of the body at chronic stages^{19,38}, our results show
31 functional alterations related to an acute deafferentation produced a few minutes before the
32 hand laterality task was performed. This suggests that the neuronal mechanisms involved are
33 those described in the acute brain plasticity processes, i.e. functional rather than structural
34 neural changes, such as unmasking of normally inhibited connections by changes in the
35 density of post-synaptic receptors³⁹ or reduction of the inhibitory signals⁴⁰. Our present results
36 have identified RA-induced alteration of central motor representations, expressed both by the
37 appearance of perceptual illusions and the reduced ability to mentally simulate movement.
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

References

1. Melzack R: Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci* 1990; 13: 88-92
2. Melzack R, Bromage PR: Experimental phantom limbs. *Exp Neurol* 1973; 39: 261-9
3. Ramachandran VS, Hirstein W: The perception of phantom limbs. The D. O. Hebb lecture. *Brain* 1998; 121 (Pt 9): 1603-30
4. Hunter JP, Katz J, Davis KD: The effect of tactile and visual sensory inputs on phantom limb awareness. *Brain* 2003; 126: 579-89
5. Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JH, Elzinga A, van der Schans CP: Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain* 2000; 87: 33-41
6. Flor H: Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol* 2002; 1: 182-9
7. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E: Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995; 375: 482-4
8. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T: Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 873-81
9. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D: Phantom limbs and neural plasticity. *Arch Neurol* 2000; 57: 317-20
10. Paqueron X, Gentili ME, Willer JC, Coriat P, Riou B: Time sequence of sensory changes after upper extremity block: swelling sensation is an early and accurate predictor of success. *Anesthesiology* 2004; 101: 162-8
11. Paqueron X, Leguen M, Gentili ME, Riou B, Coriat P, Willer JC: Influence of sensory and proprioceptive impairment on the development of phantom limb syndrome during regional anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100: 979-86
12. Paqueron X, Leguen M, Rosenthal D, Coriat P, Willer JC, Danziger N: The phenomenology of body image distortions induced by regional anaesthesia. *Brain* 2003; 126: 702-12
13. Silva S, Bataille B, Jucla M, Minville V, Fourcade O, Samii K, Demonet JF, Loubinoux I: Temporal analysis of regional anaesthesia induced sensorimotor dysfunction: A model for understanding phantom limb. *BJA* 2010; in press
14. Parsons LM: Imagined spatial transformation of one's body. *J Exp Psychol Gen* 1987; 116: 172-91
15. Parsons LM: Imagined spatial transformations of one's hands and feet. *Cogn Psychol* 1987; 19: 178-241
16. Parsons LM: Temporal and kinematic properties of motor behavior reflected in mentally simulated action. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1994; 20: 709-30
17. Sekiyama K: Kinesthetic aspects of mental representations in the identification of left and right hands. *Percept Psychophys* 1982; 32: 89-95
18. Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113
19. Nico D, Daprati E, Rigal F, Parsons L, Sirigu A: Left and right hand recognition in upper limb amputees. *Brain* 2004; 127: 120-32
20. Jandard C, Gentili ME, Girard F, Ecoffey C, Heck M, Laxenaire MC, Bouaziz H: Infraclavicular block with lateral approach and nerve stimulation: extent of anesthesia and adverse effects. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 37-42

21. Floel A, Nagorsen U, Werhahn KJ, Ravindran S, Birbaumer N, Knecht S, Cohen LG: Influence of somatosensory input on motor function in patients with chronic stroke. *Ann Neurol* 2004; 56: 206-12
22. Muellbacher W, Richards C, Ziemann U, Wittenberg G, Wetz D, Boroojerdi B, Cohen L, Hallett M: Improving hand function in chronic stroke. *Arch Neurol* 2002; 59: 1278-82
23. Voller B, Floel A, Werhahn KJ, Ravindran S, Wu CW, Cohen LG: Contralateral hand anesthesia transiently improves poststroke sensory deficits. *Ann Neurol* 2006; 59: 385-8
24. Jeannerod M: Mental imagery in the motor context. *Neuropsychologia* 1995; 33: 1419-32
25. Kranczioch C, Mathews S, Dean PJ, Sterr A: On the equivalence of executed and imagined movements: evidence from lateralized motor and nonmotor potentials. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 3275-86
26. Parsons LM, Fox PT, Downs JH, Glass T, Hirsch TB, Martin CC, Jerabek PA, Lancaster JL: Use of implicit motor imagery for visual shape discrimination as revealed by PET. *Nature* 1995; 375: 54-8
27. Jeannerod M: Neural simulation of action: a unifying mechanism for motor cognition. *Neuroimage* 2001; 14: S103-9
28. Berlucchi G, Aglioti S: The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. *Trends Neurosci* 1997; 20: 560-4
29. Lloyd DM, Shore DI, Spence C, Calvert GA: Multisensory representation of limb position in human premotor cortex. *Nat Neurosci* 2003; 6: 17-8
30. Bonda E, Petrides M, Frey S, Evans A: Neural correlates of mental transformations of the body-in-space. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 11180-4
31. Kawamichi H, Kikuchi Y, Endo H, Takeda T, Yoshizawa S: Temporal structure of implicit motor imagery in visual hand-shape discrimination as revealed by MEG. *Neuroreport* 1998; 9: 1127-32
32. Maruff P, Wilson PH, De Fazio J, Cerritelli B, Hedt A, Currie J: Asymmetries between dominant and non-dominant hands in real and imagined motor task performance. *Neuropsychologia* 1999; 37: 379-84
33. Daprati E, Sirigu A: Laterality effects on motor awareness. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1379-86
34. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D: Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc Biol Sci* 1996; 263: 377-86
35. Bremner F, Schlack A, Shah NJ, Zafiris O, Kubischik M, Hoffmann K, Zilles K, Fink GR: Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 2001; 29: 287-96
36. Iriki A, Tanaka M, Iwamura Y: Coding of modified body schema during tool use by macaque postcentral neurones. *Neuroreport* 1996; 7: 2325-30
37. Iriki A, Tanaka M, Obayashi S, Iwamura Y: Self-images in the video monitor coded by monkey intraparietal neurons. *Neurosci Res* 2001; 40: 163-73
38. Schwoebel J, Friedman R, Duda N, Coslett HB: Pain and the body schema: evidence for peripheral effects on mental representations of movement. *Brain* 2001; 124: 2098-104
39. Cohen LG, Ziemann U, Chen R: Mechanisms, functional relevance and modulation of plasticity in the human central nervous system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 51: 174-82

40. Florence SL, Kaas JH: Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci* 1995; 15: 8083-95

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure legends

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure 1. **Stimuli.** Examples of pictures of right and left hands used as stimuli. Viewpoints included two frontal postures (back and palm) and two side views (thumb side and pinkie side). For each viewpoint, hands were rotated through 12 different angles (in 30° steps, from 0° to 360°), corresponding to six natural and six unnatural orientations.

Figure 2. **Control state.** Proportion of correct responses (right panel) and corresponding response times (in ms, left panel) reported by subjects in the “control state” before regional anesthesia. White squares correspond to responses given to stimuli depicting right hands (i.e. dominant hands), black squares to those depicting left hands (i.e. non-dominant hands). The averages for the six natural and six unnatural orientations are presented for each viewpoint. Error bars represent standard deviations.

Figure 3. **Effect of acute peripheral deafferentation.** Proportion of correct responses (right panel) and corresponding response times (in ms, left panel) given by subjects before (white squares) and after (black circles) upper-limb anesthesia. The averages for the six natural and six unnatural orientations are presented for each viewpoint. Error bars represent standard deviations.

Figure 4. **Effect of dominant limb acute deafferentation.** Proportion of correct responses (right panel) and corresponding response times (in ms, left panel) reported by subjects after upper-limb anesthesia of their dominant (black circles) or non-dominant limbs (light gray circles). The averages for the six natural and six unnatural orientations are presented for each viewpoint. Error bars represent standard deviations.

Figure 5. **Effect of visual information.** Proportion of correct responses (right panel) and corresponding response times (in ms, left panel) given by subjects before deafferentation (*Control*), during upper-limb anesthesia without visual access to the deafferented limb (regional anesthesia: *RA*) and during upper-limb anesthesia with the deafferented limb visible (*Vision*). The averages for the six natural and six unnatural orientations are presented for each viewpoint. Error bars represent standard deviations.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

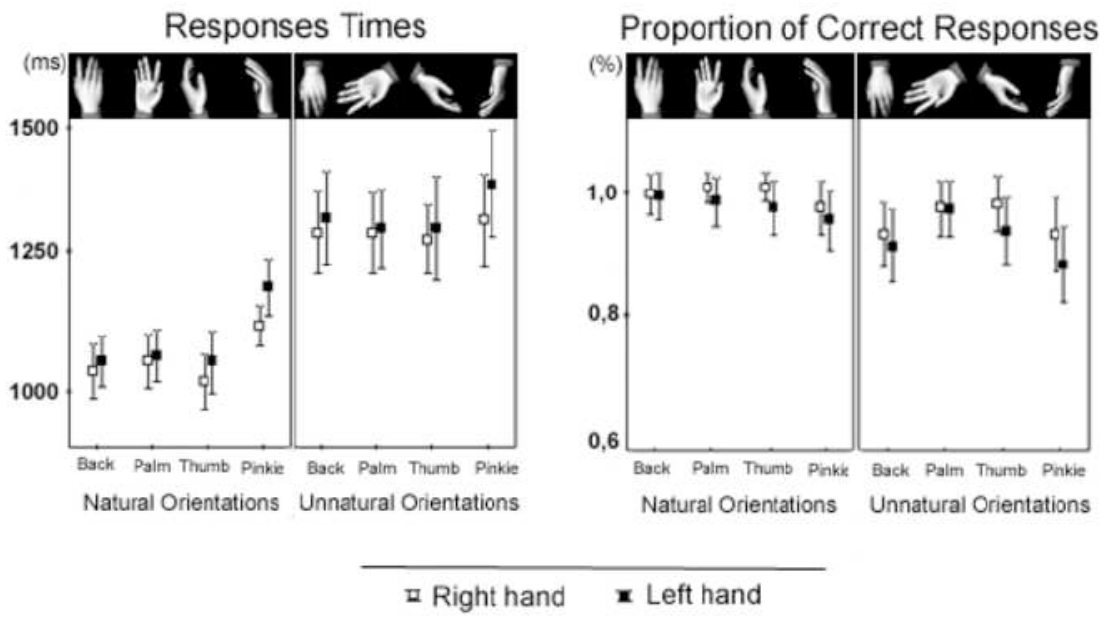
Natural Postures



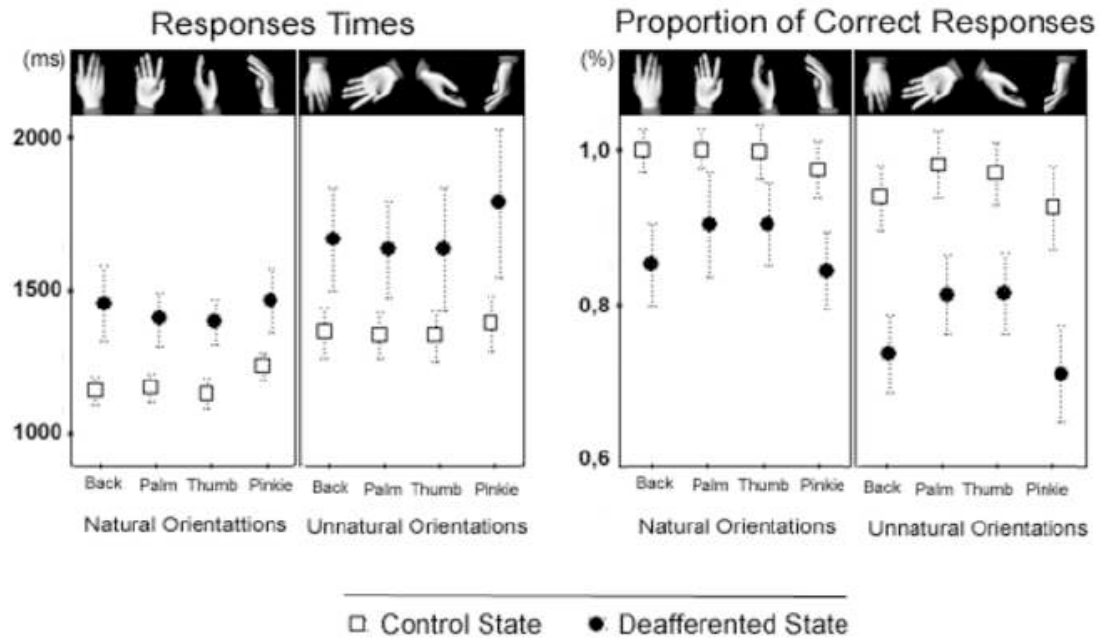
Unnatural Postures



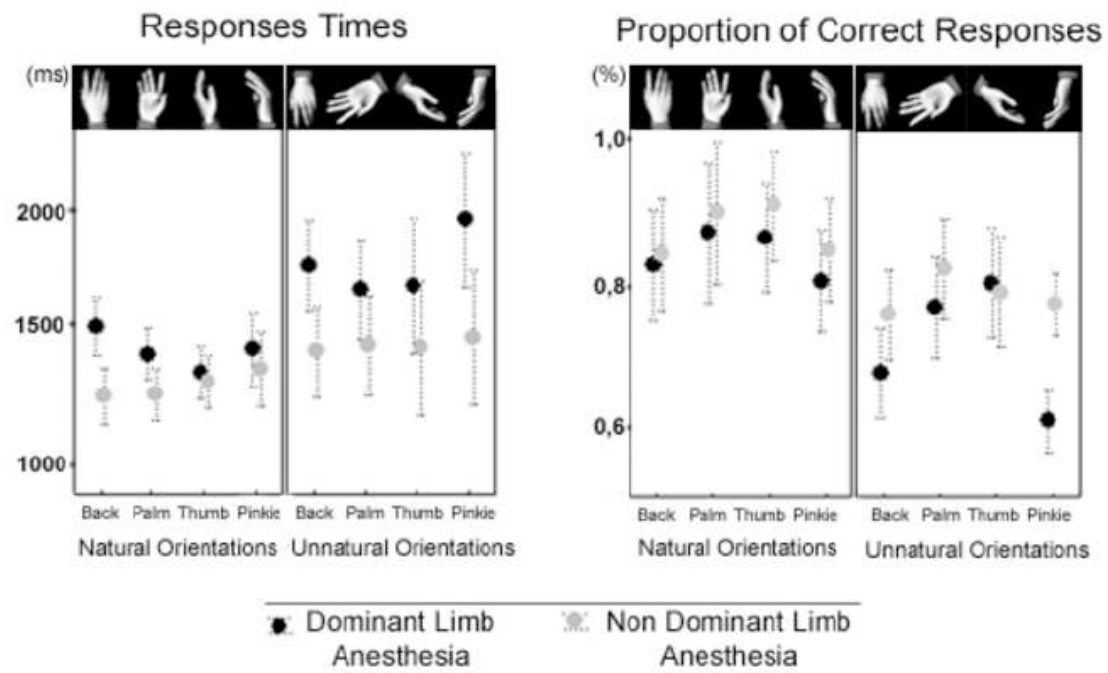
Control State



Effect of Acute Peripheral Deafferentation



Effect of Dominant Limb Deafferentation



Effect of Visual Information

