

BF
20.5
UL
2001
B372

MIRIAM BEAUCHAMP

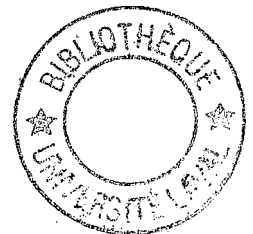
**CHANGEMENTS DE FLUX SANGUIN CÉRÉBRAUX ASSOCIÉS À
L'APPRENTISSAGE D'UNE HABILITÉ COGNITIVE PAR
L'ENTREMISE DE LA TÂCHE DE LA TOUR DE LONDRES**

Mémoire
présenté
à la faculté des études supérieures
de l'Université Laval
pour l'obtention du grade de maître en psychologie (M.Ps.)

École de psychologie
FACULTÉ DES SCIENCES SOCIALES
UNIVERSITÉ LAVAL

DÉCEMBRE 2001

© Miriam Beauchamp, 2001



Résumé

Une étude de tomographie par émission de positons a été entreprise dans le but d'évaluer l'apprentissage d'une version modifiée de la tâche de la Tour de Londres. Dix participants en bonne santé ont solutionné 90 problèmes de cette tâche, et des données fonctionnelles ont été recueillies à quatre niveaux de pratique. Lors de la performance initiale de la tâche, une augmentation du flot sanguin a été observée dans les régions dorsolatérales préfrontales, orbitofrontales, pariétales ainsi que dans le cervelet du côté gauche. Toutefois, l'apprentissage de la tâche était accompagné d'une diminution significative de l'activité cérébrale dans certaines régions orbitofrontales du cerveau, ainsi que d'une augmentation transitoire de l'activité dans le striatum ventral. Ces résultats suggèrent que cette forme d'apprentissage entraîne une réduction de l'activité dans les régions impliquées lors de la prise de décision, de l'estimation des réponses à effectuer, et de l'évaluation des rétroactions, ainsi qu'une augmentation dans les structures qui jouent un rôle important dans les mécanismes d'apprentissage reliés à la récompense et dans l'automatisation de nouveaux comportements appris.

Avant-Propos

Je tiens tout d'abord à remercier vivement mon directeur de recherche, le docteur Julien Doyon, pour l'opportunité d'avoir travaillé au sein de son équipe de recherche, ainsi que pour son encouragement et son support durant les deux dernières années.

Outre les personnes, qui, de bien de façons, ont prêté leur support technique à ce projet à l'Institut Neurologique de Montréal, je dois une reconnaissance très particulière à Kate Hanratty pour son aide précieuse dans les sphères techniques du projet de recherche, ainsi que pour son efficacité et sa bonne humeur. Les commentaires constructifs et les conseils judicieux de John Aston m'ont également été essentiels en ce qui concerne l'aspect mathématique.

À Québec, je dois une énorme gratitude envers Marie-Christine Ouellet, qui m'a transmise toutes ses connaissances relatives à la Tour de Londres et qui m'a apporté une aide indispensable surtout dans les étapes initiales du projet. Je tiens aussi à souligner la contribution d'Isabelle Deaudelin. J'adresse également de chaleureux remerciements à mes seniors, Philip, Martin et Alain, pour leur générosité, leur aide constante et leur bonne compagnie.

Merci à mes amis, et particulièrement à mes collègues du Groupe de Recherche en Neuropsychologie Experimentale, pour leur empathie et leur encouragement.

Enfin, je désire exprimer toute ma gratitude envers mes parents et mon frère, pour leur appui inconditionnel, leur confiance en moi, et leur soutien indéfectible.

Table des matières

RÉSUMÉ	ii
AVANT-PROPOS	iii
TABLES DES MATIÈRES	iv
LISTE DES FIGURES	vi
LISTE DES TABLEAUX	vii
CHAPITRE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
INTRODUCTION	2
Taxonomie et distinctions entre les systèmes déclaratifs et non-déclaratifs ..	4
Substrats neuroanatomiques des formes de mémoire	7
Apprentissage cognitif	10
Définition	10
Schèmes expérimentaux	10
Recension des écrits	14
Structures cérébrales impliquées dans la performance de la TL	14
Le cortex préfrontal	15
Les noyaux gris centraux	17
Le cervelet	18
Études cliniques et Tour de Londres	19
Lésions du lobe frontal et Tour de Londres	19
Maladie de Parkinson et Tour de Londres	20
Études d'imagerie et Tour de Londres	22
Apprentissage cognitif et Tour de Londres	28
PROBLÉMATIQUE, OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	30
CHAPITRE II : <i>Dynamic cerebral blood flow changes associated with cognitive skill learning measured using an adapted version of the Tower of London task</i>	32
AUTHOR'S NOTE	34
ABSTRACT	35

INTRODUCTION	36
MATERIALS AND METHODS	41
RESULTS	47
DISCUSSION	49
REFERENCES	57
CHAPITRE III : CONCLUSION GÉNÉRALE	86
BIBLIOGRAPHE	91

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Representative problems of the Tower of London task at three levels of difficulty	69
Figure 2.	Experimental design used in this experiment	70
Figure 3.	Planning Time: mean time (in seconds) taken before executing the first move while solving TOL problems	71
Figure 4.	Execution Time: mean time (in seconds) taken to execute TOL problems	72
Figure 5.	Total Time: mean total time (in seconds) taken to solve TOL problems	73
Figure 6.	Percent number of problems solved in the minimum number of moves	74
Figure 7.	Merged PET-MRI images illustrating CBF increases averaged for all nine subjects when EXPT1 was compared to the 1-Move control condition	75
Figure 8.	Merged PET-MRI image illustrating CBF increase averaged for all nine subjects when EXPT4 was compared to the 1-Move control condition	76
Figure 9.	Merged PET-MRI images illustrating CBF changes averaged for all nine subjects when the measure of total time was regressed against rCBF over the four experimental conditions	77
Figure 10.	Merged PET-MRI images illustrating CBF changes averaged for all nine subjects when the measure of total time was again regressed against rCBF over the four experimental conditions, using the 1-Move control condition	78
Figure 11.	Graphs illustrating decreases in regional cerebral blood flow (rCBF) over the four experimental conditions in the orbitofrontal cortex	79

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Behavioural results on the TOL task	80
Tableau 2.	Comparison of Experimental condition 1 (EXPT1) with the 1-Move control condition	81
Tableau 3.	Comparison of Experimental condition 4 (EXPT4) with the 1-Move control condition	82
Tableau 4.	Comparison of Experimental condition 4 (EXPT4) with Experimental condition 1 (EXPT1)	83
Tableau 5.	Correlations between rCBF and total time in the four experimental conditions	84
Tableau 6.	Correlations between rCBF and total time in the four experimental conditions, using the 1-Move control condition	85

CHAPITRE I

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction

De façon quotidienne, nous faisons appel à une grande variété d'habiletés qui nous permettent d'accomplir les tâches nécessaires aux occupations journalières, à nos loisirs et à notre travail. D'ailleurs, l'acquisition d'habiletés constitue une importante partie de la plupart des activités humaines, non seulement lors de la période de développement, mais aussi durant la phase adulte et lors du vieillissement. C'est sans doute pour cette raison que l'étude des habiletés est un des principaux sièges de recherche dans le domaine des sciences cognitives. Certaines habiletés sont présentes depuis un très bas âge (en enfance, nous apprenons, par exemple, à faire de la bicyclette), d'autres sont acquises au fil des années (un peu plus tard, au niveau scolaire, la rapidité à effectuer des calculs s'accroît); par contre, elles diffèrent entre elles dans leur nature ainsi que dans la complexité de la tâche à apprendre. Si nous sommes capables d'exécuter ces nombreuses fonctions, c'est grâce à une forme de mémoire connue dans le domaine neuropsychologique sous le terme de « mémoire procédurale » ou « apprentissage d'habiletés ».

L'apprentissage d'habiletés est un terme bien vaste. Il s'agit d'une expression qui désigne un processus d'apprentissage qui demeure encore aujourd'hui bien complexe au niveau de sa définition, de l'étude de ses origines neuronales ainsi que des interactions cérébrales qui le régissent. Depuis des décennies, des chercheurs ont proposé des définitions et des classifications afin de préciser plus exactement le rôle de cette forme de mémoire. Outre les problèmes spécifiques de nomenclature à l'intérieur des différentes formes de mémoire, soulignons que même l'idée selon laquelle il existe plus d'une forme de mémoire n'est acceptée que depuis quelque temps. Auparavant, les chercheurs selon leur adhérence à la notion d'un système de mémoire unitaire (Anderson, 1983; 1990; Hintzman, 1984; Humphreys, Bain, & Pike, 1989; Jacoby, 1983a; 1983b; Roediger, 1984; Roediger & McDermott, 1993; Toth, Reingold, & Jacoby, 1994) ou morcelé (voir Nadel, 1992; Squire & Knowlton, 1995, pour une recension des écrits). Toutefois, l'idée qui suggère l'existence de plusieurs formes de mémoire a gagné beaucoup d'appuis à la suite des découvertes de Milner et de ses collègues (Milner, Corkin, & Teuber, 1968;

Scoville & Milner, 1957), et cette notion est maintenant bien acceptée dans les cercles scientifiques, malgré les désaccords qui persistent en ce qui concerne la terminologie des différents systèmes qui en font partie. Dans le domaine de la neuropsychologie, on utilise tantôt les termes mémoire « implicite/explicite » (Graf & Schacter, 1985; Schacter, 1987; Schacter & Graf, 1986), « procédurale » (Cohen, Eichenbaum, Deacedo, & Corkin, 1985; Cohen & Squire, 1980) ou encore mémoire « déclarative/non-déclarative » (Squire, Shimamura, & Graf, 1987). D'autres auteurs emploient également les appellations « mémoire sans conscience » (Jacoby & Witherspoon, 1982) ou « mémoire indirecte » (Johnson & Hasher, 1987). Bien que ces termes réfèrent généralement à des processus semblables, la nomenclature est encore contestée dans ce domaine (Cohen, Poldrack, & Eichenbaum, 1997; Willingham, 1998b) et les théories et modèles élaborés ne s'entendent pas tous sur la classification et le morcellement de la mémoire en sous-systèmes. Par exemple, selon la vision de Schacter & Tulving (1994), la mémoire procédurale comprend les composantes suivantes : les habiletés motrices et cognitives, le conditionnement simple et l'apprentissage associatif simple. Par opposition, Squire & Knowlton (1995) incluent également les mécanismes d'amorçage (« priming ») parmi les sous-divisions du système non-déclaratif, tandis que Schacter et Tulving (1994) considèrent le même phénomène comme étant un système mnésique spécifique et distinct. Considérant ces nombreuses conceptions différentes de la mémoire, nous avons opté, pour les fins de ce document, pour celle qui semble entraîner le plus souvent l'accord entre les chercheurs (Nadel, 1992). Nous ferons donc référence principalement aux termes opposant la mémoire déclarative à la mémoire non-déclarative (Squire, 1992; Squire et al., 1995). Étant donné la richesse des écrits déjà existants dans ce domaine, notre discussion n'introduira que quelques notions à ce sujet afin d'établir le contexte de la présente recherche (voir Cleeremans, Destrebecqz, & Boyer, 1998; Cohen et al., 1997; Schacter, 1987; Schacter, Chiu, & Ochsner, 1993; Schacter & Tulving, 1994; Willingham, 1998b, pour une discussion élaborée).

Comme nous le verrons dans les prochaines sections, la classification de la mémoire, lorsqu'on parle de processus déclaratifs et non-déclaratifs (proposée par Squire, 1992; Squire et al., 1995) suggère l'existence de mécanismes comportementaux et

physiologiques différents selon les sous-divisions du système mnésique. C'est à cette relation entre le comportement et les structures cérébrales qui sous-tendent la mémoire que le présent document s'attardera. Nous nous intéresserons particulièrement à la sous-division « apprentissage d'habiletés » et spécifiquement à l'apprentissage cognitif. En effet, en utilisant une nouvelle tâche d'apprentissage cognitif (version modifiée de la « Tour de Londres [TL] » [Ouellet, 1998; Shallice, 1982]), de concert avec la technique d'imagerie de tomographie par émission de positons (TEP), nous tenterons d'identifier les structures impliquées dans l'acquisition d'une tâche cognitive grâce à la pratique. Afin d'établir le contexte théorique et les fondements scientifiques soutenant la problématique de cette recherche, les sections qui suivent verront plus en détails la taxonomie de Squire et ses collègues (Squire, 1992; Squire et al., 1995) et la nature de la mémoire non-déclarative, notamment en comparaison avec sa contrepartie, la mémoire déclarative. Des informations plus précises concernant l'apprentissage cognitif seront ensuite fournies en regardant brièvement les définitions, les théories et les tâches associées à ce type d'apprentissage d'habiletés. Également, nous relèverons les principaux résultats rapportés dans des études d'apprentissage d'habiletés cognitives précédentes. Une revue des études scientifiques impliquant la TL sera ensuite abordée afin de mieux comprendre les données comportementales et fonctionnelles existantes étant reliées à cette tâche. Finalement, la problématique et les objectifs du présent projet seront introduits ainsi que les hypothèses de travail s'y rattachant.

Taxonomie et distinctions entre les systèmes déclaratifs et non-déclaratifs

La classification de Squire (Squire, 1992; Squire et al., 1995) reconnaît l'existence d'une distinction entre la mémoire déclarative et non-déclarative. La mémoire non-déclarative permet l'encodage d'information et la récupération sous forme d'un souvenir conscient et intentionnel d'une expérience passée. Dans une tâche typiquement utilisée pour mesurer ce type de mémoire, on pourrait, par exemple, demander à des participants de se rappeler une série de mots, d'images ou d'événements présentés à l'intérieur d'une période spécifique. Ces personnes doivent donc subséquentement se référer à cette session

pour réactiver les stimuli demandés. Ce type de tâche requiert le rappel d'un épisode spécifique afin d'en extraire les informations appropriées.

La mémoire non-déclarative, quant à elle, entraîne une facilitation ou un changement dans la performance d'une personne à une tâche. Ce changement peut être attribué à l'acquisition d'information ou d'habiletés lors d'un ou de plusieurs épisodes. En d'autres termes, cette forme de mémoire dépend d'un apprentissage implicite. D'après Dienes et Beery (1997) trois caractéristiques différencient la mémoire non-déclarative de la mémoire déclarative : l'apprentissage non-déclaratif (1) est peu transférable puisqu'il a tendance à être relativement inflexible, inaccessible et limité au matériel appris (2) est souvent associé à l'apprentissage fortuit et non intentionnel (3) a tendance à demeurer robuste dans le temps, même sans qu'une attention particulière y soit portée, voire même dans certains troubles neuropsychologiques, tel le syndrome amnésique. Par exemple, Squire inclut comme sous-division de la mémoire non-déclarative le phénomène d'amorçage, qui réfère à l'amélioration de la capacité à détecter ou à identifier des stimuli perceptuels grâce à un contact récent avec ceux-ci (Squire, Knowlton, & Musen, 1993). Lors d'une manipulation typique, des participants effectuent un exercice dans lequel on leur présente une liste de mots et on leur demande plus tard de compléter des racines de mots (e.g. Heindel, Salmon, Shults, Walicke, & Butters, 1989; Poldrack & Gabrieli, 2001; Squire et al., 1987; Willingham & Goedert-Eschmann, 1999) (voir Cabeza & Nyberg, 2000; Schacter, 1987; Schacter et al., 1993, pour une recension des écrits). On observe alors que ces gens seront portés à terminer les racines avec des mots de la liste apprise précédemment, sans en être nécessairement conscient. D'après certains chercheurs (e.g. Graf et al., 1985; Schacter, 1987; Schacter et al., 1986), c'est d'ailleurs cette notion d'inconscience qui distingue les différentes formes de mémoire.

Parmi les divers regroupements de la mémoire non-déclarative, Squire distingue le phénomène d'amorçage de « l'apprentissage d'habiletés ». Squire et ses collègues (1993) affirment que les habiletés sont des processus, qu'ils soient moteurs, cognitifs ou perceptuels, qui nous permettent de fonctionner dans notre environnement. Bien que très général, cette notion est aussi juste. En effet, sans cette capacité, nous aurions

constamment à réapprendre de nouvelles notions qui nous permettent de savoir, d'une fois à l'autre, par exemple, comment pratiquer un sport ou encore, comment résoudre certains problèmes. L'apprentissage d'habiletés se rapporte donc aux processus comportementaux et physiologiques par lesquelles un animal ou une personne acquiert une nouvelle habileté. Dans le domaine de la neuropsychologie, certains chercheurs proposent que ce type d'apprentissage réfère particulièrement aux processus qui entraînent graduellement une performance améliorée à une tâche grâce à la pratique (Cohen et al., 1980; Doyon, 1997; Heindel et al., 1989; Martone, Butters, Payne, Becker, & Sax, 1984; Saint-Cyr, Taylor, & Lang, 1988; Schacter, 1987; Schacter et al., 1993; Squire, 1992; Willingham, 1998ab). La pratique occasionne ainsi des changements dans les mécanismes comportementaux auxquels nous faisons appel lors de l'apprentissage, de sorte que nous devenons plus habiles à ces tâches. Il s'ensuit que les changements observés sur le plan de la performance doivent avoir une base neurologique et que, parallèlement aux modifications que l'on observe sur le plan comportemental lors de l'apprentissage, des transformations cérébrales doivent se produire. Grâce aux techniques d'imagerie cérébrale de plus en plus sophistiquées, il est maintenant possible d'examiner *in vivo* la relation entre les effets comportementaux de la pratique et les changements hémodynamiques engendrés dans le cerveau lorsqu'une habileté est apprise. Dans les études intéressées à l'apprentissage, ces changements peuvent généralement se faire voir par l'augmentation (e.g. Grafton et al., 1992; Iacoboni, Woods, & Mazziotta, 1996; Karni et al., 1995) ou la diminution (e.g. Andreasen et al., 1995a; 1995b; Garavan, Kelley, Rosen, Rao, & Stein, 2000; Haier et al., 1992; Jansma, Slagter, Ramsey, & Kahn, 1999; Kassubek, Schmidtke, Kimmig, Lucking, & Greenlee, 2001) de l'activité cérébrale. D'autres chercheurs rapportent des changements sous la forme de transfert dans l'anatomie fonctionnelle recrutée (e.g. Doyon & Ungerleider, in press; Fletcher, Buchel, Josephs, Friston, & Dolan, 1999; Petersen, Van Mier, Fiez, & Raichle, 1998; Petersson, Elfgrén, & Ingvar, 1999; Poldrack et al., 2001; Raichle et al., 1994; Raichle, 1998; Sakai et al., 1998; Shadmehr & Holcomb, 1997). Certaines études (e.g. Karni, 1996; Karni et al., 1998) suggèrent également que cette forme d'apprentissage puisse être divisée selon deux phases différentes : une phase rapide qui se manifeste au début de l'apprentissage et dans laquelle les améliorations de la performance sont considérables, et une phase plus

lente, où l'on observe d'autres progrès au niveau de la performance des sujets, lesquels se développent sur plusieurs sessions de pratique.

Bien qu'on distingue les processus de la mémoire déclarative de ceux de la mémoire non-déclarative, on sait que les deux formes sont parfois nécessaires à certaines tâches. En effet, pendant certaines tâches, ces deux systèmes mnésiques travaillent en parallèle afin d'assurer le bon fonctionnement cognitif dans l'environnement (Sun, Merrill, & Peterson, 2001). Pour certains, le développement initial d'une habileté est caractérisé par l'acquisition préliminaire de notions déclaratives qui, à travers la pratique, deviennent « procéduralisées », de sorte que l'habileté puisse ultérieurement être exécutée sans connaissance déclarative (Anderson, 1983). D'autres approches expérimentales, cependant, ont démontré la capacité des individus à exécuter des habiletés complexes sans avoir préalablement obtenu une vaste connaissance déclarative, démontrant ainsi une dissociation entre les connaissances déclaratives et l'apprentissage d'habiletés (Sun et al., 2001). Dans la même veine, Nissen et Bullemer (1987) et Willingham et al. (1989), ont démontré que les connaissances procédurales ne sont pas toujours précédées de connaissances déclaratives en ce qui concerne l'apprentissage. Nous savons en plus que sous certaines conditions, les habiletés peuvent être acquises sans même qu'une personne en soit consciente (Fitts & Postner, 1967; Schacter, 1987).

Substrats neuroanatomiques des formes de mémoire

Les dissociations existant entre la mémoire déclarative et la mémoire non-déclarative suggèrent que des structures cérébrales différentes sous-tendent leur acquisition. C'est d'ailleurs grâce à des études de lésions neuroanatomiques qu'on a pu dissocier la mémoire déclarative de la mémoire non-déclarative. Bien qu'on ait soupçonné l'existence d'un tel processus implicite dès le 19^e siècle (voir Schacter, 1987, pour une revue historique), l'existence de la mémoire non-déclarative a surtout gagné de l'ampleur depuis les études de Milner et ses collègues (1968; Scoville et al., 1957). Ces chercheurs ont pu démontrer que malgré une absence sérieuse des fonctions de la mémoire déclarative causée par une résection importante des lobes temporaux, le patient

amnésique H.M. démontrait néanmoins une amélioration de jour en jour à une tâche d'apprentissage implicite de « tracé miroir ». Pourtant, cet homme ne pouvait se rappeler d'avoir exécuté la tâche d'une fois à l'autre (Milner et al., 1968). Depuis ce temps, de nombreuses études ont souligné la notion d'un apprentissage implicite dans plusieurs habiletés de type perceptuelles, motrices et cognitives chez les amnésiques : lecture miroir (Cohen et al., 1980); lecture rapide (Musen, Shimamura, & Squire, 1990); résolution de stéréogrammes (Benzing & Squire, 1989). L'idée que la mémoire non-déclarative ne dépend pas des mêmes structures que la mémoire déclarative est maintenant une donnée bien acceptée. Selon les diverses études, les structures associées au fonctionnement du système déclaratif se situent généralement dans les régions médiales du lobe temporal, incluant l'amygdale, l'hippocampe, le cortex rhinal et le gyrus parahippocampique, dans le thalamus (noyaux dorso-médians et ventral antérieur), au niveau du prosencéphale basal ainsi que dans les régions ventromédiales du cortex préfrontal (Mishkin, 1982; Mishkin & Appenzeller, 1987; Petri & Mishkin, 1994; Schacter, 1987, 1992; Squire et al., 1987; Suzuki, 1996).

Toutefois, étant donné la complexité du système non-déclaratif, les structures s'y rattachant ont été plus difficiles à définir. Malgré cela, il existe un certain consensus en ce qui concerne la participation du striatum (structure des noyaux gris centraux composée du noyau caudé et du putamen) et du cervelet dans cette forme de mémoire (voir Butters, Salmon, & Heindel, 1994; Doyon, 1997, 1996, 1992; Grafton, Hazeltine, & Ivry, 1995; Graybiel & Kimura, 1995; Hazeltine, Grafton, & Ivry, 1997; Jenkins, Brooks, Nixon, Frackowiak, & Passingham, 1994; Leiner, Leiner, & Dow, 1993; Moscovitch, Vriezen, & Goshen-Gottstein, 1993; Passingham, Jueptner, Frith, Brooks, & Frackowiak, 1995; Rao et al., 1995; Salmon & Butters, 1995; Seitz et al., 1994; White, 1997, pour une recension des écrits). Plusieurs résultats démontrent, entre autres, que les personnes ayant la maladie de Parkinson (MP) et celles atteintes de la maladie de Huntington (MH) éprouvent beaucoup de difficultés à accomplir des tâches d'apprentissage non-déclaratif. Considérant les atteintes neuroanatomiques qui caractérisent les deux maladies, les personnes atteintes de la MH, et plus particulièrement de la MP (Harrington, Haaland, Yeo, & Marder, 1990; Marsden, 1982; Saint-Cyr et al., 1988), sont donc souvent étudiées

dans le cadre de la recherche sur la mémoire non-déclarative. La MP est une maladie neurodégénérative qui entraîne la destruction des cellules dopaminergiques du *pars compacta* de la substance noire (Marsden, 1992) et qui, conséquemment, occasionne une dégénération marquée des niveaux de dopamine dans le striatum (Hornykiewicz, 1993; Kish, Shannak, & Hornykiewicz, 1988) et, de façon moins importante, dans le cortex préfrontal (Agid, Ruberg, Dubois, & Pillon, 1987; Kish et al., 1988; Scatton, Javoy-Agid, Rouquier, Dubois, & Agid, 1983). Dans la MH, on observe une perte de neurones dans le striatum (Goto, Hirano, & Rojas-Corona, 1989; Graveland, Williams, & DiFiglia, 1985). Cette maladie s'attaque de façon plus importante au noyau caudé des noyaux gris centraux (Brandt & Butters, 1986; Bruyn, Dots, & Dom, 1979; Willingham & Koroshetz, 1993). On rapporte, par exemple, des troubles dans les épreuves de « lecture de mots en image miroir » (Martone et al., 1984), poursuite rotatoire (Heindel, Butters, & Salmon, 1988), résolution de casse-tête et de problèmes (Butters, Wolfe, Martone, Granholm, & Cermak, 1985; Saint-Cyr et al., 1988), et de séquence de mouvements (« *serial reaction time* ») (Knopman & Nissen, 1991; Willingham, Nissen, & Bullemer, 1989). La focalisation de l'atteinte (noyaux gris centraux) dans ces maladies suggère que les processus d'apprentissage implicite dépendent, du moins en partie, de ces structures.

D'autres données soutiennent la notion selon laquelle le cervelet joue un rôle important dans la mémoire non-déclarative. Ces données proviennent de plusieurs domaines de recherche tels que la neurophysiologie (voir Bloedel, 1992; Thach, 1996, pour une recension des écrits), les études animales (voir Bloedel, Bracha, Shimansky, & Milak, 1996, pour une recension des écrits), les études cliniques (e.g. Doyon et al., 1997), ainsi que les études d'imagerie cérébrale (voir Doyon, 1997, pour une recension des écrits). Ces études appuient non seulement la participation de cette structure lors de l'apprentissage moteur, mais aussi lors de l'apprentissage de tâches plutôt cognitives (voir Bloedel, 1992; Fiez, 1996; Ito, 1993; Leiner, Leiner, & Dow, 1986, 1993, 1995; Schmahmann, 1991, 1996; Thach, Goodkin, & Keating, 1992; Thompson & Krupa, 1994, pour une recension des écrits).

Apprentissage Cognitif

Définition

L'apprentissage d'habiletés peut s'étendre sur plusieurs formes, incluant les habiletés de nature motrices, perceptuelles et cognitives. Tandis que de nombreuses études se sont penchées sur l'approfondissement des connaissances aux niveaux moteur et perceptuel, d'autres se sont attardées au processus figurant dans l'apprentissage cognitif. Dans le cadre de la présente recherche, nous nous intéresserons donc essentiellement à cette dernière forme d'apprentissage et aux processus cérébraux qui en sont responsables. Certains auteurs ont proposé des définitions et des théories reliées spécifiquement à l'apprentissage procédural cognitif. Entre autres, Anderson (1981; 1982, 1983, 1987, 1990) a grandement contribué à nos connaissances théoriques de l'apprentissage d'habiletés cognitives. D'autres scientifiques (Fitts, 1964; Fitts et al., 1967; Logan, 1985; Newell & Rosenbloom, 1981; Rosenbloom & Newell, 1986; Schneider & Shiffrin, 1977; Shiffrin & Schneider, 1977) ont également suggéré des modèles théoriques en relation avec l'apprentissage d'habiletés cognitives (voir Ouellet, 1998; VanLehn, 1996, pour une recension des écrits), mais aucune définition méthodique est généralement reconnue en neuropsychologie. Suite à une recension de la littérature à ce sujet, Ouellet (1998) a élaboré une définition plus intégrale de l'habileté cognitive que nous adopterons aussi dans nos travaux :

L'habileté cognitive est la capacité acquise par la pratique d'utiliser, avec un haut niveau d'efficacité et de fluidité, un agencement complexe et précis de procédures, règles, et connaissances déclaratives, pour exécuter une tâche (ou une classe de tâches) qui fait appel à des processus cognitifs spécifiques.
(Ouellet, 1998, p. 9-10)

Schémes expérimentaux

Une grande variété de paradigmes ont été appliqués aux études d'apprentissage cognitif. Soulignons, toutefois, qu'étant donné la nature très vaste de ce que l'on peut considérer comme étant cognitif, ces tâches peuvent être très différentes les unes des

autres dans les processus et les structures cérébrales qu'elles recrutent. À titre d'exemple, tandis que certaines recherches ont exploré les processus impliqués dans la grammaire artificielle (e.g. Fletcher et al., 1999; Knowlton, Ramus, & Squire, 1992; Knowlton & Squire, 1994; Peigneux et al., 1999) et le classement probabilistique (e.g. Poldrack, Prabhakaran, Seger, & Gabrieli, 1999), d'autres ont utilisé des tâches de résolution de problèmes (e.g. Roncacci, Troisi, Carlesimo, Nocentini, & Caltagirone, 1996), de « lecture miroir » (e.g. Kassubek et al., 2001; Poldrack et al., 2001) ou de « génération de verbes » (Andreasen et al., 1995a, 1995b; Raichle et al., 1994).

Toutefois, dans les dernières décennies, un intérêt s'est développé en ce qui concerne le domaine des fonctions exécutives. Celles-ci sont reconnues comme étant une collection de processus contrôlés principalement par les régions frontales du cerveau. Elles incluent l'attention, l'inhibition, la recherche de stratégies, le contrôle cognitif, la résolution de problèmes, la mémoire de travail, l'apprentissage et la planification (Lezak, 1995) (Funahashi, 2001; Tranel, Anderson, & Benton, 1994) (Carpenter, Just, & Reichle, 2000). Ce désir d'approfondir les connaissances dans la sphère exécutive a suscité l'utilisation fréquente de certaines tâches de type "tour" (Tour de Hanoi [TH] [Cohen et al., 1985]; Tour de Toronto [TT] [Saint-Cyr et al., 1988]) dans l'évaluation des capacités d'apprentissage cognitif. Selon Moscovitch et al. (1993), la TH est probablement la tâche la plus employée dans le cadre de l'apprentissage cognitif. Durant la TH on demande aux participants de déplacer une série de disques de grandeurs différentes d'une position initiale à une position finale, sans jamais déposer un plus grand disque sur un plus petit. Plusieurs essais sont alors effectués par les participants et on mesure l'apprentissage en terme de la réduction du nombre de mouvements effectués afin de résoudre le problème. La TT, pour sa part, est une variante simplifiée de la TH dans laquelle on donne préférence à un principe de couleurs (plutôt que de grandeur) afin de limiter le déplacement des disques.

Les tâches TH et TT font appel à plusieurs de ces mécanismes exécutifs et sont essentiellement reconnues pour les demandes qu'elles imposent aux capacités de planification (Goel & Grafman, 1995). Ces tâches mesurent un apprentissage de type

cognitif non-déclaratif puisque les sujets arrivent à une meilleure performance grâce à la pratique sur plusieurs essais (Cohen et al., 1985). Les changements de performance à ces deux tâches ont été investigués dans des populations cliniques et les difficultés sont particulièrement évidentes dans les groupes de patients ayant la MP (Butters et al., 1985; Daum et al., 1995; Saint-Cyr et al., 1988), soulignant l'importance des noyaux gris centraux dans cette tâche. D'autres données suggèrent que les patients schizophréniques ont également des résultats inférieurs aux sujets normaux à la TH (Bustini et al., 1999; Schmand, Brand, & Kuipers, 1992), qu'ils font preuve de plus longues latences dans leur temps d'exécution à la TH (tout comme le démontrent les groupes de patients ayant des lésions frontales) (Pantelis et al., 1997) et qu'ils éprouvent des difficultés dans le transfert des intentions à l'action (Morris, Rushe, Woodruffe, & Murray, 1995). Les chercheurs ont interprété ces résultats en fonction d'une atteinte des circuits striato-frontaux dans la schizophrénie, démontrant donc à nouveau l'important rôle des noyaux gris centraux et des régions frontales dans cette tâche (Pantelis et al., 1997). La notion selon laquelle le cortex frontal est important dans cette tâche est appuyée par Glosser et Goodglass (1990) qui ont également observé des déficits à la TH, mais cette fois chez des aphasiques ayant des lésions frontales. Ils notent que cette performance inférieure est indépendante de leurs déficits langagiers ou visuospatiaux, et serait plutôt spécifique aux lésions acquises dans les régions préfrontales.

D'autres résultats suggèrent aussi l'implication du cervelet dans ce type d'apprentissage. En effet, en utilisant une tâche semblable à la TH au niveau de sa conception (Fiez, 1996), Kim et ses collègues (1994) ont amené des preuves de l'implication du noyau dentelé du cervelet dans une tâche d'apprentissage cognitif. Grafman et ses collègues (1992), pour leur part, ont rapporté un déficit de performance chez des patients atteints d'une atrophie du cervelet lors de la TH. Enfin, l'étude d'un patient souffrant de dommages au cervelet droit supporte aussi cette idée (Fiez, Petersen, Cheney, & Raichle, 1992). Ensemble, ces résultats suggèrent l'existence possible d'un lien fonctionnel entre le cervelet, le striatum et les lobes frontaux en ce qui concerne l'apprentissage d'habiletés cognitives. Notons toutefois que même si ces résultats tendent vers l'inclusion du cervelet dans les structures contribuant à l'apprentissage

cognitif, toutes les données ne convergent pas sur ce point; Daum et al. (1993) ont d'ailleurs rapporté des données contradictoires quant à l'implication du cervelet dans l'apprentissage cognitif.

En plus de la TH et la TT, la Tour de Londres (TL) (Shallice, 1982) est un troisième paradigme faisant partie de la catégorisation des tâches de type « tour ». Celle-ci est utilisée principalement dans le domaine de la neuropsychologie clinique comme outil d'évaluation de la capacité des gens à planifier la solution à un problème. Les processus de la TL ont été investigués auprès de plusieurs populations cliniques différentes. Cette tâche a été utilisée, entre autres, auprès des personnes souffrant d'autisme (e.g. Hughes, Russell, & Robbins, 1994), de dépression (e.g. Elliott et al., 1997; Purcell, Maruff, Kyrios, & Pantelis, 1997), d'un accident cérébro-vasculaire (e.g. Rousseux, Godefroy, Cabaret, Benaim, & Pruvo, 1996), de schizophrénie (e.g. Morris et al., 1995; Pantelis et al., 1997), d'un traumatisme cérébro-crânien [TCC] (e.g. Cockburn, 1995), d'infection par le VIH (e.g. Bartok et al., 1997), ou encore d'un trouble obsessionnel-compulsif (e.g. Veale, Sahakian, Owen, & Marks, 1996). La TL a également été employée auprès des enfants, certains en bonne santé (e.g. Anderson, Anderson, & Lajoie, 1995; Luciana & Nelson, 1998; Lussier, Guerin, Dufresne, & Lassonde, 1998), d'autres ayant subi un TCC (e.g. Levin et al., 1994, 1997), ayant le syndrome de Turner (e.g. Temple, Carney, & Mullarkey, 1996) ou ayant un déficit de l'attention avec hyperactivité (e.g. Culbertson & Zillmer, 1998). Dans le cadre de ce mémoire, nous nous limiterons à la littérature concernant la performance de personnes ayant une lésion frontale (Carlin et al., 2000; Owen, Downes, Sahakian, Polkey, & Robbins, 1990; Shallice, 1982) ou ayant la MP (Morris et al., 1988; Owen et al., 1992; Owen, Doyon, Dagher, Sadikot, & Evans, 1998; Robbins et al., 1994) à la tâche de la TL.

Bien que la version originale de la TL compte douze essais de différents niveaux de difficulté (le niveau de difficulté étant défini par le nombre de mouvements à effectuer pour résoudre un problème), la tâche n'est pas exploitée comme un outil d'apprentissage, mais plutôt comme une mesure de la capacité des gens à planifier et résoudre des problèmes. La conception de la TL se base partiellement sur celle de la TH. Ainsi, les

participants sont appelés à déplacer trois boules de couleurs parmi trois piquets afin de reproduire un modèle à l'intérieur d'un nombre minimum de mouvements donné, et ce en tenant compte de certaines règles de déplacement. La résolution efficace de ces problèmes fait appel à une variété de processus cognitifs qui, dans l'ensemble, sont regroupés sous le concept de « fonctions exécutives ». La tâche introduit principalement des demandes sur les capacités de planification de l'individu, tout comme le font la TH et la TT. Owen (1997) décrit d'ailleurs cette tâche en terme de « planification de haut niveau » ou « planification cognitive ». Ce type de planification peut à son tour être défini comme étant l'habileté à organiser une démarche cognitive dans le temps et l'espace (Owen, 1997). C'est une habileté à laquelle on fait appel dans des situations nécessitant la réalisation d'un objectif à travers une série d'étapes intermédiaires. L'auteur souligne également le rôle important que joue la mémoire de travail dans cette tâche car cette dernière implique la recherche et le maintien en mémoire de toutes les solutions possibles, ainsi que la génération d'une réponse appropriée, lors de la résolution des problèmes (Owen, 1997). Étant donné le lien étroit qui existe entre la TH, la TT et la TL, il est possible de supposer que des structures cérébrales semblables à celles impliquées dans la TH et la TT soient recrutées lors de la résolution de problèmes de type TL. Comme nous le verrons ci-après, plusieurs chercheurs ont déjà investigués l'activité cérébrale pendant la simple performance de la TL à travers des études cliniques et d'imagerie cérébrale. Leurs données supportent l'hypothèse selon laquelle la résolution de problèmes de type TL, TH, et TT implique le recrutement de régions cérébrales communes et ce, particulièrement en ce qui concerne les régions frontales.

Recension des écrits

Structures cérébrales impliquées dans la performance de la TL

Étant donné le phénomène important de connectivité fonctionnelle qui existe entre les diverses structures cérébrales chez l'humain, il est impossible d'identifier précisément une seule structure ou encore une seule région responsable de la cognition, de la mémoire, de la planification ou de l'apprentissage cognitif. Toutefois, il est possible

d'énumérer quelques régions auxquelles on associe certaines de ces fonctions. Dans cette prochaine section, les structures impliquées dans la performance de la TL seront discutées. De cette façon, nous aurons une meilleure idée, non seulement des structures qui sous-tendent la planification et la mémoire de travail, mais aussi des circuits reliant ces régions. Les informations nous proviennent principalement de deux domaines d'études : les études cliniques chez les populations de patients atteints d'un trouble neurologique et les études d'imagerie cérébrale. Les études cliniques nous permettent d'évaluer les effets de certaines lésions, ou autres atteintes cérébrales, sur le comportement, tandis que les études d'imagerie nous offrent la possibilité d'observer *in vivo* les structures activées lors de la performance à des tâches de résolution de problèmes. Plusieurs chercheurs ont mis en application ces techniques afin d'évaluer la part fonctionnelle de certaines structures cérébrales dans la planification. Ces études appuient les résultats des études cliniques, lesquelles seront aussi présentées dans la section suivante. Dans les paragraphes qui suivent, une emphase particulière sera mise sur les rôles joués par trois grandes parties du cerveau: les lobes frontaux (plus particulièrement le cortex préfrontal), les noyaux gris centraux et le cervelet. En guise d'introduction aux études de la TL, un court résumé de la littérature neuropsychologique et neuroanatomique relative aux régions frontales, aux noyaux gris centraux et au cervelet sera donc présentée.

Le cortex préfrontal

En ce qui concerne les lobes frontaux, ils sont depuis longtemps reconnus comme étant le siège principal des « fonctions exécutives » (voir Fuster, 1993; Goldman-Rakic, 1988; Petrides, 1996, pour une recension des écrits). Comme nous l'avons mentionné brièvement dans une section précédente, les fonctions exécutives sont définies comme étant le produit des processus qui doivent être coordonnés afin de réaliser un but, et ce de manière flexible et adaptée (Funahashi, 2001). Ce terme inclus entre autres les processus de planification, jugement, prise de décisions, anticipation, raisonnement, attention, mémoire et manipulation d'informations (Funahashi, 2001; Tranel et al., 1994). D'après Tanji et Hoshi, (2001) l'aspect central du cortex préfrontal est de susciter des actions

précises par l'entremise de ces fonctions exécutives. Ils divisent donc le rôle de cette région en quatre fonctions : (1) la récupération d'informations sensorielles pour répondre aux demandes comportementales; (2) le contrôle exécutif du rappel mnésique à partir des sites de mémoire à long terme; (3) le maintien actif en mémoire des informations sensorielles ou mnésiques; et (4) l'intégration et la manipulation des informations retenues pour un usage subséquent. La contribution du cortex préfrontal à ces processus exécutifs a été démontrée par de nombreux auteurs (e.g. Baddeley & Wilson, 1988; Fuster, 1985, 1997; Stuss & Alexander, 2000) et les preuves proviennent de différents domaines d'étude. Par exemple, les études effectuées chez des personnes ayant subi des dommages au cortex préfrontal ont démontré des difficultés de jugement, de planification et de prise de décision chez cette population de patients (e.g. Shallice & Burgess, 1991) (Fuster, 1997; Goel et al., 1995). Des difficultés semblables ont été démontrées chez des animaux ayant des lésions préfrontales (voir Fuster, 1997; Goldman-Rakic, 1987; Petrides, 1994, pour une recension des écrits) et des études récentes d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont récemment corroboré cette notion (e.g. Cohen et al., 1997; D'Esposito et al., 1995; McCarthy, Luby, Gore, & Goldman-Rakic, 1997).

Cependant, même si un consensus existe par rapport au rôle des régions corticales préfrontales dans le contrôle des fonctions exécutives (Owen, 2000), les résultats des nombreuses recherches dans ce domaine soulignent la complexité des liens entre les différentes régions frontales et leurs fonctions associées (Duncan & Owen, 2000; Stuss et al., 2000). De nombreux résultats soutiennent l'idée que les régions frontales, et en particulier le cortex préfrontal, sont spécialisées selon certaines fonctions cognitives (voir Duncan et al., 2000, pour une recension des écrits). Dans le domaine de la mémoire de travail, entre autres, de nombreuses études ont tenté de dissocier le rôle joué par les diverses régions préfrontales (voir D'Esposito et al., 1995, pour une recension des écrits). Mais malgré ces nombreuses études, aucun consensus n'a été adopté quant aux contributions spécifiques des régions préfrontales aux divers processus cognitifs. D'ailleurs, selon Duncan et Owen (2000), un patron de recrutement (incluant le cortex mid-dorsolatéral, mid-ventrolatéral et la portion dorsale antérieure du cingulum) émerge

lorsqu'on regroupe les régions fonctionnelles activées lors d'une grande variété de tâches. Ces régions formeraient, selon eux, un circuit continuellement recruté par diverses tâches cognitives. Aussi, il est de plus en plus évident que les régions frontales font partie d'un réseau beaucoup plus vaste dans le cerveau et que par ce fait, plusieurs structures s'agencent dans la médiation des fonctions exécutives (Carpenter et al., 2000). Une discussion plus détaillée à ce sujet dépasse la portée du présent mémoire. Toutefois, il existe de très récents articles qui résument bien l'état actuel des recherches, tant chez les humains que chez les animaux, sur les fonctions exécutives et l'anatomie fonctionnelle des régions préfrontales (e.g. Barbas 2000a, 2000b; Duncan et al., 2000; Funahashi, 2001; Fuster, 2000a; 2000b; Koechlin, Basso, Pietrini, Panzer, & Grafman, 1999; Levy & Goldman-Rakic, 2000; Miller, 2000; Miller & Cohen, 2001).

Les noyaux gris centraux

Parmi les réseaux qui maintiennent la communication entre les régions frontales et le reste du cerveau, le circuit striato-frontal est particulièrement important dans le cadre de ce mémoire puisque, assurant le lien entre les noyaux gris centraux et le cortex frontal, il semble être l'un des circuits qui détient un rôle important dans les tâches telles que la TL et l'apprentissage en général. Longtemps considérés comme étant des structures purement motrices, on retrouve depuis quelques années des données concernant les noyaux gris centraux et le rôle qu'ils jouent dans certaines fonctions cognitives (Dubois et al., 1994; Middleton & Strick, 1994; 2000a; 2000b; Poldrack et al., 1999). La preuve de cette implication cognitive nous provient non seulement des études chez des populations cliniques (e.g. Brown & Marsden, 1988, 1990; Cooper, Sagar, Jordan, Harvey, & Sullivan, 1991; Dagher, Owen, Boecker, & Brooks, 2001; Downes et al., 1989; Gotham, Brown, & Marsden, 1988; Lees & Smith, 1983; Morris et al., 1988; Owen et al., 1992, 1998; Taylor, Saint-Cyr, & Lang, 1986), mais également des études neuroanatomiques et physiologiques démontrant un lien entre les noyaux gris centraux et certaines structures « cognitives », dont le cortex préfrontal (e.g. Alexander & Crutcher, 1990; Alexander, DeLong, & Strick, 1986; Hoover & Strick, 1993; Middleton et al., 1994; 2000a, 2000b). Il ne faut donc pas négliger l'implication substantielle que

pourraient avoir les noyaux gris centraux dans les tâches de type « tour ». En effet, de nombreuses études ont ciblé une population spécifique, celle des patients ayant la maladie de Parkinson (MP), afin d'éclaircir le rôle que pourraient jouer les noyaux gris centraux dans les tâches nécessitant la planification, telle que la TL. Quoiqu'il y ait une variété de fonctions cognitives atteintes lors de la MP, les études rapportées dans ce mémoire s'attarderont spécifiquement à la TL, afin de pouvoir souligner la participation, entre autres, des noyaux gris centraux dans la planification.

Le cervelet

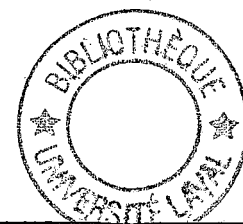
Dans les prochains paragraphes, nous verrons aussi que certaines expériences utilisant la TL ont rapporté la participation du cervelet lors de la résolution de problème de ce type. Ces résultats démontrent ainsi l'implication de cette structure dans une tâche cognitive. Tout comme les noyaux gris centraux, cette région du cerveau a longtemps été associée à des fonctions purement motrices. Toutefois, il est maintenant bien accepté qu'elle est aussi impliquée dans des processus d'ordre cognitif variés. Des études portant sur l'évolution de cette structure (e.g. Leiner et al., 1993), la connexion entre le cortex associatif et le cervelet (e.g. Middleton et al., 1994, 1997, 1998, 2000a, 2001; Schmahmann, 1996), les effets de lésions au plan comportemental (e.g. Bracke-Tolkmitt et al., 1989; Chafetz, Friedman, Kevorkian, & Levy, 1996; Fiez, 1996; Fiez et al., 1992; Grafman et al., 1992; Kim, Ugurbil, & Strick, 1994; Tachibana, Aragane, & Sugita, 1995; Vandeinse & Hornyak, 1997) et les régions activées lors d'examen en imagerie fonctionnelle (e.g. Andreasen et al., 1999; Decety, Sjöholm, Ryding, Stenberg, & Ingvar, 1990; Desmond & Fiez, 1998; Diamond, 2000; Doyon, 1997) soulignent cette participation (voir Leiner, Leiner, & Dow, 1995; Rapoport, van-Reekum, & Mayberg, 2000, pour une recension des écrits). Particulièrement pertinentes sont les études qui rapportent l'implication du cervelet dans des tâches d'apprentissage d'habiletés cognitives (e.g. Grafman et al., 1992; Kim et al., 1994; Petersen et al., 1998; Raichle et al., 1994) ou encore lors de la résolution de problèmes de type TL (e.g. Baker et al., 1996; Elliott et al., 1997; Rowe, Owen, Johnsrude, & Passingham, 2001). Certains auteurs décrivent ce rôle cognitif comme étant relié à la préparation motrice (Thach et al.,

1992), d'autres en terme d'acquisition sensorielle (Bower, 1997) ou de synchronisation dans le temps (Ivry, 1997). Certains chercheurs croient que la participation du cervelet serait associée aux processus d'attention et d'anticipation (Akshoomoff, Courchesne, & Townsend, 1997). Puisque les données provenant des études d'imagerie qui seront présentées dans ce mémoire traitent déjà, dans certains cas, du rôle du cervelet dans la TL, cette implication ne sera pas discutée dans une section distincte, mais les activations seront plutôt rapportées en parallèle avec les autres structures montrant une activation dans les études d'imagerie.

Études cliniques et Tour de Londres

Lésions du lobe frontal et Tour de Londres

Nous avons déjà fait allusion à l'importance des structures frontales dans la planification et les fonctions exécutives. Il n'est donc pas surprenant que la tâche de la TL ait été développée afin d'évaluer les déficits cognitifs chez des patients ayant des lésions frontales. En 1982, Shallice a introduit la TL dans une étude qui témoignait que les patients atteints de pathologies corticales antérieures gauches manifestaient des déficits dans le nombre de mouvements requis afin de compléter la tâche. L'auteur a noté une difficulté de planification de la part des patients ayant des lésions gauches antérieures comparés à d'autres groupes de personnes en bonne santé ou ayant d'autres types de lésions. En revanche, Owen et al. (Owen et al., 1990) n'ont pas trouvé de différences significatives entre les déficits à la TL démontrés par les patients ayant des excisions frontales gauches versus ceux porteurs de lésions droites. (Notons à ce sujet que Shallice a subséquemment publié une étude dans laquelle il ne pouvait reproduire ses données originales [Shallice, 1988, dans Owen et al., 1990]). Malgré l'absence d'un effet de latéralité, les données comportementales de l'équipe d'Owen (Owen et al., 1990) supportent néanmoins celles de Shallice puisque des déficits de résolution de problèmes ont été démontrés chez les patients ayant des dommages aux lobes frontaux. En effet, dans leur étude, Owen et al. (1990) ont étudié la performance de 26 patients ayant des lésions unilatérales ou bilatérales du cortex frontal (15 avec des dommages du côté droit,



6 du côté gauche et trois avec des excisions bifrontales) à des problèmes de niveaux variés de la TL. En dépit du fait que ces patients pouvaient compléter même les problèmes les plus difficiles, ils exécutaient tout de même significativement plus de mouvements afin de les compléter lorsqu'on les comparait aux sujets contrôles. Conséquemment, les patients solutionnaient moins de problèmes dans le nombre minimum de mouvements. Les auteurs ont proposé que ces déficits pourraient être dus à une faible capacité de la mémoire de travail. Cette conclusion était basée sur la performance adéquate des patients à une tâche de mémoire à court terme (« Corsi Block Tapping Task » [Corsi, 1972; Milner, 1971]) comparée à des résultats déficitaires à une tâche de mémoire de travail spatiale (Owen et al., 1990). Un autre groupe de chercheurs (Carlin et al., 2000) a récemment rapporté des données impliquant les populations cliniques frontales et la TL. Carlin et ses collègues (2000) ont comparé la performance de patients ayant des lésions frontales à la TL à celle de patients ayant une démence de type frontale. Des résultats plus faibles en terme du temps requis, du nombre de mouvements effectués ou du nombre de réglages rompus, reflètent un déficit chez ces groupes de patients à cette tâche. Les différences qualitatives, en ce qui concerne les erreurs effectuées par les deux groupes de patients, amènent les auteurs à conclure que les personnes avec des lésions ont un déficit dans la sphère des fonctions exécutives, tandis que ceux ayant une démence démontrent un déficit à la fois dans le développement d'un plan d'action ainsi que dans son exécution.

Maladie de Parkinson et Tour de Londres

Suite aux premières études mettant en cause la TL et les populations de patients porteurs d'une lésion frontale, des déficits ont également été découverts chez les personnes atteintes de la MP. En effet, l'observation que ce groupe de patients éprouvait des difficultés au niveau cognitif a amené certains chercheurs à mieux comprendre la nature et l'étendue des troubles cognitifs affectant les patients MP (e.g. Boller et al., 1984; Brown et al., 1988; Cooper et al., 1991; Dubois, Boller, Pillon, & Agid, 1991; Gotham et al., 1988; Harrington et al., 1990; Lange et al., 1992; Lees et al., 1983; Morris et al., 1988; Owen et al., 1992, 1993a; 1993b; Pillon, Dubois, Lhermitte, & Agid, 1986;

Robbins et al., 1994; Sagar, Cohen, Sullivan, Corkin, & Growdon, 1988; Saint-Cyr et al., 1988; Taylor et al., 1986; Weingartner, Burns, Diebel R., & Lewitt, 1984). Certains déficits cognitifs observés chez les personnes ayant la MP (e.g. Bowen, Kamienny, Burns, & Yahr, 1975; Downes et al., 1989; Gotham et al., 1988; Owen et al., 1992, 1993a, 1993b, 1995; Sagar et al., 1988; Taylor et al., 1986) ressemblent à ceux observés chez les patients ayant des lésions frontales, tel qu'observé dans les études de Milner et ses collègues (Milner, 1982; Petrides & Milner, 1982). Comme nous le verrons ci-après, il en est de même pour leur performance à la TL.

La capacité de planification cognitive a donc premièrement été étudiée en relation avec la performance à la tâche de la TL chez 12 patients ayant la MP, par Morris et ses collègues (1988). Malgré l'absence de déficits en ce qui concerne les mesures de base (l'habileté à exécuter un plan d'action, la génération de stratégies de bas niveau requise pour la recherche efficace et la capacité de la mémoire de travail spatiale), un trouble spécifique de planification était évident lorsque les mesures de temps de planification (temps entre la présentation du problème et le premier déplacement du sujet) des patients étaient comparés aux sujets contrôles. Les résultats d'une étude d'Owen et ses collègues (1992) soutiennent et étendent également ceux de Morris et al. (1988). En effet, Owen et al. (1992) ont trouvé que les patients ayant la MP, lesquels étaient médicamenteux, éprouvaient des déficits dans le temps de planification lors de la résolution de problèmes de type TL. En ce qui concerne le taux de réussite des problèmes (résolution des problèmes dans le nombre minimum de mouvements), les déficits étaient seulement évidents chez les patients ayant des symptômes cliniques plus sévères. De plus, peu importe si les patients étaient classés en groupe selon qu'ils présentaient des symptômes légers ou sévères, les résultats montraient que les patients éprouvaient des difficultés sur un test de mémoire de travail spatiale. Par contre, un groupe de patients non-médicamenteux et considéré comme étant dans les premiers stades de la maladie, ne démontrait aucun déficit aux mêmes tests. Ces données suggèrent que l'atteinte cognitive observée à la TL est en fonction de la sévérité de la maladie. Tel que décrit ci-haut, la TL est sensible aux lésions du lobe frontal. Cependant, les déficits encourus par les personnes ayant des lésions frontales sont qualitativement différents de ceux observés

chez les patients ayant la MP. En général, ces derniers démontrent une augmentation du temps de planification précédent le premier mouvement, tandis que les patients avec un dommage aux lobes frontaux démontrent une augmentation du temps de d'exécution suivant le premier mouvement (Morris et al., 1988; Owen et al., 1992). D'autre part, ce groupe requiert significativement plus de mouvements afin de résoudre les problèmes.

Une étude de Robbins et ses collègues (1994) a confirmé les résultats de Morris et al. (1988). Dans cette dernière étude, les auteurs ont rapporté des temps de planification plus lents malgré une performance normale en terme du taux de réussite des problèmes (Robbins et al., 1994). Enfin, les déficits de planification chez les patients ayant la MP ont également été démontrés par Lange et ses collaborateurs (1992). Ces derniers ont évalué l'influence de la médication dopaminergique (L-DOPA) sur la performance des patients. Tout comme dans les études de Morris et al. (1988) et Owen et al. (1990), des temps de planification plus longs ont été enregistrés chez ces patients. De plus, la suppression de la médication aggravait de façon significative la capacité de planification chez ces gens (Lange et al., 1992).

Études d'imagerie et Tour de Londres

La présence de déficits cognitifs à la TL dans deux populations cliniques d'étiologies différentes (populations de patients frontaux versus patients ayant la MP) soulève la possibilité que de vastes circuits cérébraux soient impliqués dans les tâches cognitives, telle que la TL. Les déficits observés (particulièrement chez les patients ayant la MP, chez qui l'origine des problèmes médicaux ne provient pas directement des lobes frontaux) suggèrent l'implication non seulement des régions frontales, mais aussi des noyaux gris centraux dans ce type de tâche. Des hypothèses relatives au mécanisme pathophysiologique de la MP ont d'ailleurs été élaborées à ce sujet. Cooper et al. (1991), ont suggéré que les déficits cognitifs dans la MP provenaient d'une réduction des niveaux de dopamine directement dans les régions frontales. Tandis qu'Owen et al. (1998) attribuaient l'affaiblissement cognitif à un traitement anormal au plan des noyaux gris centraux, qui par la suite exercent une influence sur les régions frontales à travers des

circuits striato-frontaux. Grâce aux techniques d'imagerie cérébrale développées dans les dernières années, les chercheurs peuvent maintenant répondre à des questions spécifiques concernant l'implication de certaines régions cérébrales dans le fonctionnement cognitif. L'utilisation de la TL, de concert avec ce type de recherche cérébrale, a donc permis l'exploration plus précise des substrats anatomiques associés à la TL.

En 1993, Morris et ses collègues ont étudié la performance d'adultes sains à la TL tout en enregistrant l'activation cérébrale pendant la tâche à l'aide de la tomographie par émission de photon simple assisté par ordinateur (SPECT). Les auteurs se sont attardés particulièrement à l'implication du cortex préfrontal dans la planification. Comparée à l'activité pendant une tâche motrice servant de contrôle, une augmentation significative du flot régional sanguin a été observée dans deux régions du cortex préfrontal gauche, soit le cortex préfrontal dorsolatéral, ainsi que le cortex préfrontal supérieur (incluant certaines parties du cortex prémoteur). Le niveau de flot sanguin montrait une croissance importante dans le cortex préfrontal auprès des participants prenant plus de temps pour planifier leur solution. Les auteurs ont ainsi conclu que cette région doit être directement reliée au processus de planification chez ces gens. Ces résultats sont semblables à ceux rapportés par Rezai et al. dans la même année (Rezai et al., 1993). En comparant les activations produites par quatre tâches neuropsychologiques, ces chercheurs ont trouvé une augmentation bilatérale du flot sanguin dans les régions mésiales du lobe frontal lors de la TL. Ces résultats d'ordre fonctionnel appuient les conclusions tirées dans les études cliniques concernant l'implication des régions préfrontales dans une tâche de planification cognitive.

En utilisant une variante de la TL originale (Shallice, 1982), Baker et al. (1996) ont à leur tour voulu identifier les structures étant impliquées dans la planification, et ce à l'aide de la TEP. Dans cette nouvelle version de la tâche, on demandait aux participants d'indiquer le nombre minimal de mouvements avec lequel les problèmes pouvaient être résolus. On accordait alors aux participants le temps de planification qui leur était nécessaire à cette fin. Les participants ne devaient donc pas effectuer le problème, mais simplement choisir le nombre de mouvements adéquat parmi un choix de six réponses

possibles. Trois régions du cortex préfrontal ont montré une activation significative lors de cette tâche : les parties dorsolatérales et rostrolatérales du cortex préfrontal, ainsi qu'une zone localisée à la jonction de l'insula antérieure et du gyrus frontal inférieur. Parallèlement, les auteurs ont identifié des augmentations significatives du flot sanguin dans certaines parties du lobe pariétal. En ce qui concerne les régions sous-corticales, des activations ont été localisées dans le cervelet au niveau de l'hémisphère cérébelleux gauche, ainsi que dans le vermis. D'autres activations s'étendaient du cingulum antérieur au thalamus droit incluant une portion du noyau caudé. Étant donné les nombreuses études (e.g. Baker et al., 1996; Fuster, Bauer, & Jervey, 1985; Jonides et al., 1993; Paus, Petrides, Evans, & Meyer, 1993) démontrant l'implication de la région dorsolatérale préfrontale dans les tâches de mémoire de travail spatiales et non-spatiales (le cortex gauche étant activé pendant les tâches non-spatiales et le cortex droit pendant les tâches spatiales (Fletcher & Henson, 2001; Owen, Evans, & Petrides, 1996b), les auteurs (Baker et al., 1996) ont conclu que l'activation des régions dorsolatérales préfrontales devait sans doute être reliée à la composante de mémoire de travail, qui est nécessaire à la planification adéquate lors de la TL. La région préfrontale rostrolatérale, quant à elle, était d'avantage recrutée lorsque les chercheurs ont comparé l'activation pendant les problèmes de TL désignés comme étant facile (deux ou trois mouvements) à ceux qualifiés comme étant difficiles (quatre à cinq mouvements). Se basant sur cette observation et sur les résultats de plusieurs autres études, Baker et al. (1996) ont conclu que cette région du cortex préfrontal était sans doute associée à la composante de planification comme tel.

Dans la même année, un autre groupe de chercheurs (Owen, Doyon, Petrides, & Evans, 1996a) ont eux aussi utilisé la TEP en conjonction avec la TL afin d'explorer les substrats anatomiques associés à la performance de cette tâche. En utilisant un protocole incluant, à la fois la tâche de planification de la TL, ainsi qu'une variante mnémorique de celle-ci, Owen et ses collègues (1996a) ont tenté de dissocier les structures impliquées dans la mémoire de travail à celles spécifiquement responsables pour la planification. Les auteurs cherchaient aussi conjointement à vérifier l'hypothèse suscitée par des travaux ultérieurs chez des patients ayant subi une neurochirurgie et souffrant d'une

maladie neurodégénérative (Morris et al., 1988; Owen et al., 1992, 1995), selon laquelle la planification serait alliée, non seulement au cortex préfrontal, mais aussi au striatum (Owen et al., 1996a). Par opposition à Baker et al. (1996) par contre, cette fois les participants devaient exécuter et résoudre les problèmes. La tâche mnémonique se composait d'une épreuve dans laquelle les sujets devaient surveiller et reproduire une séquence spatiale de mouvements retenus en mémoire de travail. Des activations ont de nouveau été observées dans le cortex frontal dorsolatéral (région 9) gauche lorsque les chercheurs ont soustrait la condition de base à la condition de planification « difficile » (4 ou 5 mouvements requis). (Lors de cette condition contrôle qu'on appelle « yoked », les participants devaient reproduire exactement la séquence de mouvements qu'ils avaient effectués lors de la condition expérimentale. La vitesse et les mouvements à effectuer était alors imposés à l'aide d'un cercle jaune à l'écran indiquant la boule qui devait être déplacée.). De plus, dans le cadre de cette analyse, des activations ont été observées dans le cortex moteur de façon bilatérale et, en accord avec les prédictions des chercheurs, dans une région sous-corticale correspondant à la face ventrale de la tête du noyau caudé. Finalement, en soustrayant la condition de planification à celle de la mémoire spatiale, les auteurs ont aussi observé une activation positive significative dans le cortex frontal dorsolatéral de façon bilatérale. Cette région correspondait à la frontière entre les régions préfrontales dorsolatérales 9 et 46. De plus, d'autres régions frontales, cette fois localisées de façon plus ventrale (région 10), ont été activées de façon significative par la tâche mnémonique mais non pas par la tâche de TL, suggérant ainsi que ces régions jouent un rôle dans la mémoire de travail. En ce qui concerne les régions dorsolatérales préfrontales, ces résultats supportent encore une fois les données démontrant l'implication des régions 9 et 46 dans la planification.

Suite aux observations d'une activation striatale lors de la TL (Baker et al., 1996; Owen et al., 1996a), Owen et ses collègues (1998) ont examiné les effets de la diminution dopaminergique striatale dans la MP sur les changements de flot sanguin corticaux et sous-corticaux pendant des tâches impliquant le circuit striato-frontal. Ainsi, ils ont comparé le flot sanguin cérébral de six patients ayant la MP à celui de six sujets contrôles pendant la performance de deux versions de la TL (facile et difficile), ainsi que pendant

une variante mnémonique (utilisée lors de leur étude de 1996) de celle-ci. Chez les sujets contrôles, la performance de la TL, ainsi que la performance de la tâche de mémoire de travail spatiale, étaient associées à une augmentation du flot sanguin au niveau du segment interne du globus pallidus (Gpi) droit dans les noyaux gris centraux. Chez les patients ayant la MP, au contraire, la performance des deux tâches (TL et variante mnémonique) était plutôt associée à une baisse à ce même endroit. Étant donné que cette région sous-corticale constitue la porte de sortie principale des noyaux gris centraux et l'endroit par laquelle les informations cortico-striatales projettent aux régions frontales (Graybiel, Aosaki, Flaherty, & Kimura, 1994; Hoover et al., 1993; Middleton & Strick, 2000a; Wichmann & DeLong, 1996; Wise, 1996), les auteurs ont conclu que le déficit de dopamine chez les patients perturbe le flux normal d'informations à travers le GPI, et affecte par conséquent la transmission d'informations dans le circuit striato-frontal.

Tout en étudiant les structures impliquées dans la performance de la TL, Dagher et ses collègues (1999) ont aussi voulu déterminer les structures corrélées au niveau de complexité de la tâche (ce dernier étant caractérisé par le nombre minimum de mouvements avec lequel les problèmes pouvaient être solutionnés). Par opposition aux études précédentes de planification, les auteurs n'ont pas cherché à dissocier les composantes motrices et cognitives de la tâche. Toutefois, en utilisant une approche de corrélation, ils ont pu identifier les régions associées à la planification comme telle. Par exemple, tandis que certaines régions étaient associées à la performance de la tâche sans être affectées par un changement dans la complexité du problème (les aires visuelles corticales 17, 18, et 19, les régions corticales pariétales telles que 7 et 40, ainsi que les régions impliquées dans l'exécution de mouvements: cervelet gauche, cortex moteur primaire gauche et l'aire motrice supplémentaire), d'autres zones montraient une activation dépendante du degré de difficulté : le cortex prémoteur latéral (région 6), le cortex cingulaire antérieur rostral (32 et 24), le cortex dorsolatéral préfrontal bilatéral (9 et 46), et le noyau caudé droit dorsolatéral. Conséquemment, les auteurs ont proposé que ces régions formaient un circuit responsable pour la planification. Le même groupe a récemment confirmé l'implication des régions préfrontales (dorsolatérales [BA 9/46], orbitofrontales [BA 10], prémotrices [BA6/8]), du cortex cingulaire antérieur rostral et

des régions pariétales postérieures dans la planification, lors d'une deuxième étude utilisant la TL (Dagher et al., 2001). Dans cette nouvelle étude, Dagher et ses collègues (2001) appuient également les travaux de Owen et al. (1998) en démontrant une différence importante dans l'activation des régions striatales lorsqu'un groupe de sujets contrôles en bonne santé était comparé à un groupe de patients qualifiés comme étant à un stade intermédiaire de la MP. En effet, au niveau du noyau caudé, le patron d'activité chez les patients ne corrélait pas avec la complexité de la tâche. Normalement, on observe une augmentation dans cette région chez les personnes en bonne santé lors des problèmes plus difficiles. En revanche, le groupe de patients montrait une augmentation de l'activité dans l'hippocampe lors de la résolution de problèmes, pourtant, les sujets contrôles présentent normalement une suppression de l'activité dans cette structure lors de la TL (Baker et al., 1996; Dagher et al., 2001).

Enfin, dans le but de dissocier les composantes cognitives de la TL, Rowe et ses collègues (2001) ont étudié la performance de dix sujets volontaires lors de la performance de deux conditions expérimentales de la TL. Dans la première, les participants devaient planifier la meilleure solution possible aux problèmes présentés. Dans la cadre de la seconde condition, on demandait aux mêmes personnes de générer quatre déplacements de boules, sans toutefois que ceux-ci soient définis par un but précis. Les participants exécutaient donc quatre mouvements aléatoires. Les résultats démontrent encore une fois l'activation des régions dorsolatérales préfrontales, prémotrices, pariétales et du cervelet lorsqu'on a comparé le flot sanguin lors de la planification à celle pendant une condition de base (soit un condition de repos ou une condition contrôle « yoked »). Les auteurs ont aussi effectué un contraste entre les deux conditions expérimentales. Les résultats de cette analyse associent l'activité dans la région dorsolatérale préfrontale à la génération, la sélection et la sauvegarde en mémoire des mouvements. Les résultats de cette étude ne supportent donc pas nécessairement le rôle du cortex dorsolatéral préfrontal dans la planification.

Somme toute, les données présentées dans les sections précédentes démontrent des déficits cognitifs à la TL dans des groupes de patients ayant des lésions frontales,

ainsi que chez les personnes ayant la MP. Pour leur part, les résultats d'études d'imagerie soulignent le rôle d'un circuit composé des régions dorsolatérales préfrontales, prémotrices, pariétales, striatales et cérébelleuses dans la résolution de problèmes de type TL. Malgré la forte concordance dans la littérature concernant les déficits observés et les structures impliquées dans la performance de la TL, certaines données contradictoires existent. En particulier, Goldenberg et ses collègues (1989) ne détectèrent aucun déficit de planification à la TL lorsqu'un groupe de patients ayant la MP fut comparé à un groupe contrôle. Notons toutefois que cette investigation tenait compte uniquement du nombre de mouvements produits par les sujets, et non pas du temps pris afin de planifier la solution. Ces résultats sont donc possiblement comparables à ceux de Morris et al. (1988). Ces derniers ont rapporté une performance dans les limites de la normale chez les patients en terme du nombre de problèmes solutionnés correctement. Toutefois, les patients présentaient des temps de planification plus élevés que le groupe de sujets contrôles. Enfin, Goldenberg et al. (1989) comparent leurs données à ceux d'Alberoni et al. (1988) qui ont signalé une performance normale de la part de patients ayant la MP à la TH. Cependant, à la lumière des résultats de Welsh et ses collaborateurs (1999), cette comparaison n'est peut-être pas appropriée. En effet, afin d'établir une corrélation entre la TL et la TH, ces auteurs ont comparé la performance d'un groupe de sujets aux deux tâches. D'après leurs analyses, Welsh et al. (1999) concluent que ces deux tâches ne sont que moyennement corrélées. Dans leur étude, les processus de mémoire de travail et d'inhibition expliquaient plus de la moitié de la variance entre les deux tâches, par contre, l'inhibition ferait une contribution moins importante à la performance de la TH, comparée à la performance de la TL. D'après eux, cette différence pourrait s'expliquer par la contribution de systèmes neurologiques distincts.

Apprentissage cognitif et Tour de Londres

Comme nous l'avons mentionné au début de la section introduisant la tâche de la TL, cette tâche n'est pas traditionnellement utilisée comme outil d'apprentissage. Toutefois, des données comportementales provenant de notre laboratoire ont démontré

des effets de pratique importants chez des populations de volontaires jeunes (Ouellet, 1998) et âgés (Beauchamp, Ouellet, & Doyon, 2000). En effet, nos expérimentations ont démontré qu'un apprentissage implicite significatif est possible à cette tâche. Entre autre, la réalisation d'une série de problèmes de la TL entraîne une réduction marquée des temps de planification, d'exécution et de résolution totale de la tâche chez ces deux groupes de participants. Lors d'une expérience, des hommes et des femmes en bonne santé (moyenne d'âge = 24.2 ans) ont résolu cinq blocs de 15 problèmes de la TL; des effets d'apprentissage significatifs basés sur les mesures dépendantes ci-haut mentionnées, ont alors été observés à l'intérieur de 9 à 18 essais seulement. Ces résultats ont appuyé l'utilisation de la TL comme tâche d'apprentissage cognitif et ont été subséquemment répliqués chez une population plus âgée (moyenne = 61.0 ans). Ces observations viennent également s'ajouter à d'autres études qui ont démontré des effets d'apprentissage rapide lors de l'apprentissage d'une tâche cognitive (e.g. Garavan et al., 2000; Jansma et al., 1999; Petersen et al., 1998; Raichle et al., 1994; Raichle, 1998).

Problématique, objectifs et hypothèses

Lors de nos études comportementales (Beauchamp et al., 2000; Ouellet, 1998) visant à évaluer les effets de la pratique sur une tâche connue de planification cognitive – la Tour de Londres – nous avons observé une amélioration rapide et significative de la part des groupes jeune et âgé à la tâche. Cet exercice, dans lequel on ne tient habituellement pas compte des conséquences de la pratique, occasionne donc facilement des effets d'apprentissage. La nature de ces changements au niveau comportemental demeure toutefois inconnue. Peu importe si ceux-ci reflètent des modifications qualitatives ou quantitatives dans le cerveau, il est primordial que ceux-ci soient tenus en compte si une représentation précise de la performance doit être rapportée, et ce autant dans les contextes cliniques que dans ceux de recherche. L'utilisation de plus en plus fréquente des technologies de pointe en imagerie cérébrale, afin de déterminer les bases neuroanatomiques de certaines fonctions cognitives, en est d'autant plus affectée puisque des erreurs d'attribution des régions fonctionnelles reliées à la tâche pourraient être causées par un manque de considération des effets de pratique.

Ce sont pour ces raisons que dans le cadre du présent projet nous nous sommes intéressés aux changements comportementaux et fonctionnels provoqués par la pratique dans une tâche connue de planification cognitive (TL). Dans ce projet, nous considérerons donc, par l'entremise de la TEP, les régions du cerveau recrutées pendant la résolution d'une série de problèmes de la TL. À notre connaissance, ce sera la première fois que l'on tente d'identifier ces régions pendant l'apprentissage de type cognitif à l'aide de la TL.

Comme nous l'avons vu, l'exécution efficace des problèmes de la TL est soutenue par le fonctionnement normal des régions frontales étant donné la demande importante imposée par cette tâche sur les fonctions exécutives comme la planification et la mémoire de travail. Par ailleurs, des données ont été relevées concernant le rôle joué par certaines régions des noyaux gris centraux dans l'apprentissage d'habiletés. À partir de ces observations, nous avons proposé que l'apprentissage cognitif de la TL suscite la

participation d'un réseau striato-frontal. En évaluant l'activité cérébrale au début de l'apprentissage de la tâche, nous cherchions également à reproduire les données ultérieures démontrant l'implication des régions préfrontales 9 et 46, ainsi que du noyau caudé et du cervelet dans la simple performance de la tâche. Enfin, au niveau comportemental, les hypothèses étaient qu'avec la pratique, les sujets prendraient de moins en moins de temps à planifier, à exécuter et à solutionner les problèmes de la TL.

CHAPITRE II:

ARTICLE:

*Dynamic cerebral blood flow changes associated with cognitive skill learning measured
using an adapted version of the Tower of London task*

Dynamic cerebral blood flow changes associated with cognitive skill learning measured using an adapted version of the Tower of London task

Beauchamp, M.H., Dagher, A., Aston, J. & Doyon, J.

École de Psychologie
Université Laval, Québec

Running Head: Cognitive skill learning, neural substrates

Correspondence to: Miriam Beauchamp
Département de Psychologie
C.P. 6128 Succursale Centre-Ville
Montréal, Québec
Canada, H3C 3J7
Fax: (514) 343-5787
Email: beauchmi@magellan.umontreal.ca

Author's note

This manuscript is based on work carried out by Miriam Beauchamp that satisfies one of the requirements for a master's degree at Université Laval. Experiments were supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada through a scholarship to MB, and by the Canadian Institutes of Health Research, through an operating grant (MOP-49480) to JD and AD.

Abstract

In this study, we used a modified version of the Tower of London (TOL) planning task, in conjunction with positron emission tomography, to examine the neural substrates mediating cognitive skill learning. Ten healthy, right-handed, participants solved a total of 90 TOL problems. They were scanned at four different stages of the learning process as well as in a condition designed to control for internally-guided movements. Practice of the TOL task resulted in a significant decrease in planning, execution and total time taken to solve the problems. The results of the functional data analyses replicated partially and extended those of previous studies: early performance of the TOL task was associated with increased blood flow activity in the dorsolateral prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, parietal cortex, and cerebellum. In addition, practice on the task yielded a significant decrease in activity in the orbitofrontal cortex over the course of learning. As predicted, a significant increase in activity was observed in the ventral striatum after subjects showed marked improvements in the time taken to solve problems, suggesting that this structure plays a critical role in this type of cognitive skill learning. These findings suggest that learning of this cognitive skill produces both a decrease in activity in prefrontal areas thought to be involved in decision making, guessing and monitoring of feedback information, as well as an increase in activity in a region of the striatum known to be critical in reward-driven learning mechanisms and in the automatization of new skilled behaviours.

Introduction

Over the years, a great deal of research has been carried out to elucidate the psychological processes and neuroanatomical substrates mediating higher cognitive functions of the frontal lobes. Neuropsychological, neurophysiological, lesion, and imaging studies have clearly demonstrated the implication of distributed systems involving the frontal lobes in a variety of cognitive skills including attention, inhibition, organised search, monitoring, flexibility of strategy, problem solving, working memory, and planning (see for e.g. Barbas, 2000a, 2000b; Duncan et al., 2000; Funahashi, 2001; Fuster, 2000a; 2000b; Koechlin et al., 1999; Levy et al., 2000; Miller, 2000; Miller et al., 2001). Other studies have recently shown that the striatum, cerebellum, and related structures also play a part in these cognitive processes (Cooper et al., 1991; Dagher et al., 2001; Downes et al., 1989; Morris et al., 1988; Owen et al., 1998; Wise, 1996; see also Andreasen et al., 1999; Decety et al., 1990; Desmond et al., 1998; Diamond, 2000; 1996; Fiez et al., 1992; Grafman et al., 1992; Kim et al., 1994; Leiner et al., 1995; Middleton et al., 2000a, 2000b, 2001; Rapoport et al., 2000, for reviews). On the other hand, very little attention has been given to the processes and plastic changes in the brain associated with improvements in performance inevitably observed as subjects complete repeated trials of tasks designed to measure higher cognitive functions. As emphasised by Garavan and colleagues (2000), the importance of understanding such practice-related changes lies, not only in a simple interest in this area of research, but more importantly, failure to address such effects in imaging studies could lead to incorrect attribution of functional activations to the cognitive process investigated.

Knowledge of practice effects on performance in higher cognitive tasks has come mainly from studies investigating the cognitive determinants and neural substrates of cognitive skill learning. This ability is defined as the process by which rules, procedures, and strategies, which are relevant to the performance of a task demanding mental operations, come to be combined and applied effectively following repeated practice (Ouellet, 1998; VanLehn, 1996). To date, previous studies examining these issues have used paradigms measuring mirror reading (Kassubek et al., 2001; Poldrack, Desmond,

Glover, & Gabrieli, 1998; Poldrack et al., 2001), verb generation (Andreasen et al., 1995a, 1995b; Petersen et al., 1998; Raichle et al., 1994; Raichle, 1998), puzzle solving (Roncacci et al., 1996), recognition memory (Madden et al., 1999), and artificial grammar (Fletcher et al., 1999; Knowlton et al., 1992; Peigneux et al., 1999). Yet, no study has identified the brain structures and plasticity associated with the acquisition of improved planning and problem solving abilities through practice using brain imaging techniques. The present study, therefore, used positron emission tomography (PET) to investigate the dynamic changes associated with cognitive skill learning using a modified version of the Tower of London (TOL) planning task.

Planning, as a cognitive concept, has received much attention in the scientific literature, and alone, constitutes a blend of various processes. “High-level” or “cognitive” planning has been defined by Owen (1997) as the ability to organise cognitive behaviour in time and space. This capacity is thought to be required in situations where a goal must be achieved through a series of intermediate steps. The TOL task, first developed by Shallice (1982), is perhaps the best-documented measure of cognitive planning in humans (see Owen, 1997, for a review). During performance of this task, participants must displace coloured balls between three rods in order to reproduce a goal configuration in a minimum number of moves. Accurate performance of the TOL is thought to require successful planning, execution, monitoring and revision of a series of actions using working memory, as well as the implementation of counter-intuitive moves, which relies on inhibitory processes (Chochon, Cohen, van de Moortele, & Dehaene, 1999; Dehaene & Changeux, 1997; Owen, 1997; Welsh, Satterlee-Cartmell, & Stine, 1999).

Investigations in various patient populations, as well as the development of sensitive brain imaging techniques have demonstrated the critical role of the prefrontal cortex and basal ganglia in solving TOL problems (Baker et al., 1996; Carlin et al., 2000; Dagher, Owen, Boecker, & Brooks, 1999, 2001; Elliott et al., 1997; Lange et al., 1992; Morris et al., 1988, 1992; Morris, Ahmed, Syed, & Toone, 1993, 1995; Owen et al., 1990, 1998; Rezai et al., 1993; Robbins et al., 1994; Rowe et al., 2001). For example,

Shallice (1982) reported an impairment on this task in patients with left anterior frontal-lobe damage, as they required more moves to complete the problems compared to matched control subjects. This finding was later supported by Owen and his collaborators (1995; Owen et al., 1990) who found similar difficulties in patients with unilateral and bilateral frontal-lobe excisions using a computerised version of the TOL task. Finally, Carlin and colleagues (2000) have shown that both patients with lesions to the frontal lobes or with frontal dementia, present a deficit in solving TOL problems. Imaging studies have also corroborated the involvement of frontal brain areas recruited during planning. Using single photon emission computerised tomography (SPECT), Morris et al. (1993) were the first to report increased activity in the left dorsolateral prefrontal cortex, as well as in an area located anterior to the motor and mesial frontal cortex during TOL problem solving, whereas Rezai and colleagues (Rezai et al., 1993) observed a relative increase in activity in the mesial frontal cortex bilaterally. A more sophisticated scanning technique (PET) was later used by Owen et al. (1996a), who reported increased regional cerebral blood flow (rCBF) in areas 9 and 46 (Brodmann) of the left mid-dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) during planning. The latter finding is consistent with Robbins et al. (1994) and Baker et al. (1996) who also observed bilateral frontal activations (including areas 9 and 46) during a modified version of the TOL, as well as with Dagher and co-workers who showed that increased activity in the dlPFC was correlated with the execution of more complex TOL problems (1999).

Other non-frontal cerebral structures have also been thought to be associated with cognitive planning. Much of the evidence for this comes from patients with basal ganglia disorders such as Parkinson's disease (PD) and Huntington's disease (HD), who, in addition to experiencing severe motor deficiencies, also exhibit marked cognitive deterioration (Brown et al., 1988; Dubois et al., 1991; Ferraro, Balota, & Connor, 1993; Harrington et al., 1990; Owen et al., 1990, 1993a). For example, there is ample evidence indicating that, like patients with frontal-lobe damage, patients with PD are significantly impaired on the TOL task. This notion is supported through a study by Morris and colleagues (1988) who were the first to report that patients with PD are impaired in the amount of time taken to plan the solution to each problem. This observation has

subsequently been corroborated by Owen et al. (1992) who found a similar impairment in a group of medicated patients who had mild or moderate physical symptoms (Hoehn and Yahr stages I, II, III). They also found that patients with more severe clinical symptoms (Hoehn and Yahr stages III and IV) had additional difficulties in solving problems in the minimum number of moves. Further studies investigating the effects of L-Dopa withdrawal on patients with PD have also shown that retraction of the drug interferes with performance on the TOL task, as reflected by a slowing in planning time (Lange et al., 1992).

It is important to note that, while some investigators have suggested that deficits in solving TOL problems are directly due to abnormal processing within the frontal lobes (e.g. Morris et al., 1988) others have put forth the idea that frontal lobe-like deficits are caused by an abnormal dopaminergic outflow from the basal ganglia, which, in turn, acts on the frontal lobe through the cortico-striatal loops (e.g. Lange et al., 1992; Owen et al., 1998). Indeed, imaging studies by Owen and colleagues (1996a, 1998), have reported increases in rCBF in the caudate nucleus of healthy volunteers when their performance on difficult TOL problems was compared to simple TOL problems (Owen et al., 1996a). In a subsequent study, the authors compared the performance of healthy volunteers to that of patients with PD (Hoehn and Yahr stage III) using PET and the TOL task, and found a significant difference in activation in the internal segment of the right globus pallidus when the two groups were compared directly (Owen et al., 1998). An increase in this region was observed in the control group during TOL performance relative to the control condition, whereas a decrease in the same region was observed in the group of patients with PD (Owen et al., 1998). In a study designed to identify a brain network of areas involved in planning, Dagher and his colleagues (2001) further underscored the role of the striatum in tasks such as the TOL by showing that while the right caudate nucleus was activated in control subjects during the task, the same area failed to show significant activation in unmedicated patients with PD (Stages II and III). Finally, among the various imaging studies of the TOL task, several groups of researchers have also documented the existence of a significant increase of activity in the cerebellum (Baker et al., 1996; Elliott et al., 1997; Rowe et al., 2001). It is not clear, however, whether the

activations in the latter structure are associated with the cognitive components of the task. Baker and colleagues (1996) have proposed that the interpretation of these findings is complicated by the fact that eye movements were not explicitly matched in their control condition. They suggested that the cerebellar activations were caused by saccadic eye movements executed during the different problems. The latter statement is supported by Rowe and colleagues (2001) who also suggest that activations in oculomotor regions of the cerebellum may be explained by the use of eye movements to move balls mentally during planning. On the other hand, evidence from at least two other studies using a similar planning task (Tower of Hanoi) suggests that the cerebellum may be directly involved in planning (Fiez et al., 1992; Grafman et al., 1992). The role of the cerebellum in the TOL, therefore, remains largely unknown.

Though the TOL task typically requires participants to solve several (often 12 or more) problems, this paradigm has mainly been used as a measure of cognitive performance. To study the learning effects in planning tasks, researchers have most often used the Tower of Hanoi (TOH) and Tower of Toronto (TOT) (Goel et al., 1995). These tasks have been studied in various populations (Daum et al., 1995; Saint-Cyr et al., 1988; Salmon et al., 1995) and an idea of the neural structures likely to contribute to cognitive skill learning can be gleaned from these studies. Given their similarity to the TOL, it is not surprising that recruitment of frontal and striatal areas has also been shown in association with these tasks. Difficulties on both the TOH and TOT tasks have been shown particularly in patients with striatal dysfunctions such as those seen in PD and HD. For example, Butters and colleagues reported little improvement in the acquisition of the TOH in patients at an advanced stage of HD. Similarly, Saint-Cyr et al. (1988) showed learning deficits in both PD and advanced HD patients using the TOT. The latter findings were later supported by a study by Daum and colleagues (1995) in which cognitive learning impairments were also identified using a simplified version of the TOH in a population of patients with advanced PD. Together, these results support the notion of the involvement of fronto-striatal circuitry in cognitive skill learning (Daum et al., 1995; Saint-Cyr et al., 1988; Salmon et al., 1995). Nevertheless, none of these studies

have yet confirmed, through brain imaging, the implication of frontal or striatal areas over the course of cognitive learning using a learning version of the TOL task.

The present study, therefore, was designed to determine the functional neuroanatomy underlying cognitive skill acquisition by combining PET scanning techniques with the use of a modified version of a well documented cognitive task, namely, a computerised learning version (Beauchamp et al., 2000; Ouellet, 1998) of Shallice's TOL task (1982). One goal of the present experiment was to replicate the pattern of activations found in previous studies of cognitive planning. More importantly, however, our main objective was to investigate the nature of the dynamic functional changes occurring following repeated practice on the TOL task, in an attempt to shed some light on the neural circuitry and brain plasticity underlying this type of cognitive skill learning. Based on previous studies with the TOL task, significant activations in dorsolateral prefrontal areas (Brodmann's 9 and 46) were expected due to their well established role in planning and working memory, as well as in the striatum, and the caudate nucleus, in particular.

Materials and Methods

Subjects

Ten healthy, right-handed men (n=4) and women (n=6) participated in this study at the McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute (MNI). The subjects were between 51 and 61 years of age (MEAN=55.2, SD=3.7) and had between 11 and 19 years of education (MEAN=15.7, SD=2.4). All participants underwent standard medical screening before participating in the present study; none had any history of neurological, psychological or cardiovascular problems. All had normal or corrected-to-normal vision and reported having normal colour perception and discrimination. In addition, all were tested on the Modified Mini Mental State (3MS) examination (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; Teng & Chui, 1987) (MEAN= 99.1, SD=4.54) and on the Corsi Block Tapping task (Corsi, 1972) (MEAN score = 14, SD=2.60; MEAN spatial

span=6.33, SD=1.11) in order to ensure that the subjects' general cognitive function and spatial memory abilities were in the normal range. Based on the results of these evaluations, the data for one subject was subsequently removed from the analysis due to an abnormally low score (75/100) on the 3MS (Folstein et al., 1975; Teng et al., 1987) compared to standard normative criteria (Lezak, 1995). The participants took part in eleven PET scans within one testing session and were asked to return to the MNI for an MRI scan at a later date. All subjects gave informed, written consent for participating in this experiment after they received detailed information from one of the researchers. The present research protocol was approved by the Research Ethics Committee at the Montreal Neurological Institute and the PET Working Committee of the McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, as well as by the University of Laval Ethics Board.

Cognitive skill learning paradigm

Cognitive skill learning was measured using a modified, computerised version of the Tower of London task (TOL) (Ouellet, 1998; Shallice, 1982) which consists of a series of visuo-spatial problems where subjects must displace coloured balls in order to reproduce a goal-configuration. This task was programmed in VISUAL BASIC and administered using a Hewlett Packard laptop computer (running Microsoft Windows95). TOL problems were presented on a Microtouch™ high resolution touch-sensitive screen, which was lowered in front of the participants at an ideal distance to promote comfortable reaching towards the screen. All subjects used their dominant (right) hand and arm to execute the task.

In this version of the TOL task, subjects were presented with two displays of coloured balls (each 3 cm in diameter). They were told that the set at the top of the screen was the model display, while the bottom set corresponded to the working display. Each set was composed of three coloured balls (red, blue, green) distributed in any of three sockets, that could contain one, two or three balls. On each trial, the coloured balls appeared in predetermined locations in each of the displays. Subjects were told that the

goal of the task was to reproduce, in a minimum number of moves, the exact configuration of the model display by rearranging the balls in the working display. To move a ball, subjects were required to touch it on the screen with the index finger. This caused the ball to blink indicating that it was activated. Subjects then touched the desired vacant location to which the ball should be moved. At any time, subjects could cancel their selection by touching the blinking ball a second time. Two rules had to be followed when displacing balls: (1) a ball could only be moved if there was no ball above it in the socket; (2) a ball could not be moved into an empty space if there was a vacant position beneath it. If these rules were violated, the balls could not be displaced and subjects had to execute a different move.

Procedure

Subjects participated in the TOL learning experiment in a single testing session, which lasted approximately two hours. Once resting supine on the scanning bed of the PET camera, subjects were given standard instructions and rules for completing the task. They were then asked to complete five practice problems, each with an increasing level of difficulty (one to five moves) in order to ensure that they understood the rules governing the task. None of these problems were seen in the subsequent learning phase.

In total, subjects were asked to solve 10 blocks of 9 TOL problems each. The order of administration of the trial blocks was randomly determined for each subject prior to the beginning of the experiment. Problems were randomly selected from a matrix of all possible TOL combinations and differed in complexity relative to the number of moves required to reach the goal configuration. In this experiment, problems were pre-programmed as to require a minimum of either three, four, or five moves to be completed (see Figure 1 for a representative problem). Three-move problems were always followed by five-move problems, which were then followed by four-move problems, and so on. Therefore, subjects solved a total of 90 problems (30 at each level of complexity); the number of problems required for reaching asymptotic performance having been pre-determined based on the results of a previous pilot project in which ten healthy, right-

handed, older adults (mean = 61.0 years) were tested on this learning version of the TOL task (Beauchamp et al., 2000). Subjects were specifically instructed to plan the solution to each problem mentally before starting to displace balls. No time limit was given to the subjects. However, similar to Owen et al. (1990), a maximum number of moves was imposed, this limit being defined as double the minimum number of moves required, plus four.

Participants were scanned 11 times over the course of the session; six scans were used in the present experiment and included four experimental and two control conditions. The four experimental scans (EXPT1, EXPT4, EXPT7, EXPT10) were performed at the beginning of blocks 1, 4, 7, and 10. Although each of the scans lasted only 60s, subjects were required to start solving the first problem 10s before scanning. Also, subjects were told to complete the entire block of nine problems regardless of when scanning ended. Once the block was completed, subjects were presented with two more blocks of practice problems to solve before the next scan was carried out. Thus, subjects completed blocks 2-3, 5-6, and 8-9 between experimental scans (see Figure 2).

Regional CBF changes observed in the four experimental scanning sessions were compared to those recorded during a control condition in which subjects were asked to solve up to sixteen 1-Move problems. Although this condition was not matched to the experimental conditions with respect to the time taken by the subject to execute each move, it had the advantage of controlling for the visual stimulation, as well as the internally-guided nature of the movements in this task. Indeed, Dagher and colleagues (1999) recently reported differences in the brain areas recruited when participants performed volitional movements (internally-guided), as opposed to cued movements (externally-guided), and have emphasised the need to control for the former. Since two scans were performed using the 1-Move control condition (one at the beginning and one at the end of the scanning session), these two conditions were averaged for use in the statistical analyses (CTRL).

Imaging procedure

PET scans were obtained using a CTI/Siemens ECAT HR+ system which yields 63 image slices at an intrinsic resolution of 4.2 x 4.2 x 4.0 mm. The field of view of the PET camera allowed visualisation of the entire cortex and cerebellum. The relative rCBF distribution of both experimental and control conditions was measured using the bolus $H_2^{15}O$ method (Raichle, Martin, Herscovitch, Mintun, & Markham, 1983), without arterial sampling (Fox & Raichle, 1984). For each subject, an individual, high-resolution magnetic resonance imaging (MRI) scan was also obtained either from a Philips Gyroscan 1.5T or a Siemens Magnetom Vision 1.5T using a T1-weighted fast field echo sequence. Each scan generated 160-177 sagittal images with 1 mm^3 voxels, had a TR of 18 or 22 ms, a TE of 10 ms, and a flip angle of 30° .

PET and MRI images were co-registered and transformed to a standardized stereotaxic coordinate system (Evans et al., 1992; Talairach & Tournoux, 1988). To overcome residual anatomical variability persisting after stereotaxic standardisation, the PET images were smoothed with a 14 mm filter, and then normalised for global rCBF and averaged across subjects within each scanning condition. The mean state-dependent change (cerebral blood flow) image volume was acquired (Fox, Perlmutter, & Raichle, 1985), and later *t*-statistic volumes were generated by dividing each voxel by the pooled standard deviation in normalised rCBF for all intracerebral voxels (Worsley, Evans, Marrett, & Neelin, 1992; Worsley et al., 1996).

The significance of a given rCBF activation was determined by applying an intensity threshold to the *t*-statistic images (Worsley et al., 1992). This threshold, based on 3-D Gaussian random field theory, predicts the chance of getting a false positive in an extended 3-D field. An exploratory search was performed including all peaks within the grey matter (volume 600 cm^3); a peak was deemed significant if $z \geq 4.5$, corresponding to an uncorrected probability of $p < 3 \times 10^{-6}$. Correcting for multiple comparisons, a *z* score of 4.5 yields a false-positive rate of 0.05 in 544.68 resolution elements (at $14 \times 14 \times 14$ mm FWHM [full width at half-maximum] smoothing), which approximates the volume

of cortex scanned (see method described previously by Worsley et al., 1996). For hypotheses formulated prior to data acquisition, the statistical threshold was lowered to $z > 4.0$ for the frontal lobe gyri, corresponding to an uncorrected probability of $p < 3 \times 10^{-5}$, to $z > 3.1$ for the caudate nucleus, and to $z > 3.2$ for the putamen, corresponding to uncorrected probabilities of $p < 9 \times 10^{-4}$ and $p < 7 \times 10^{-4}$, respectively.

Performance Indices and Data Analyses

Behavioural data

The subjects' performance was determined using four learning indices: (1) the total time in seconds taken to complete a problem; (2) the "planning time" in seconds before the first move of a problem was executed; (3) the time in seconds taken to complete the problem after the first move ("execution time"); (4) the percentage of problems solved in the minimum number of moves. Scores from each of these learning indices were analysed using separate repeated measure analyses of variance (ANOVAs) to determine whether performance improved with repeated practice of the task. Post-hoc pair-wise comparisons were carried out using the Tukey test (Bordens & Abbott, 1996; Howell, 1992). An alpha level of 0.05 was used to determine statistical significance in these analyses. Additionally, *a priori* comparisons, using planned orthogonal contrasts, corrected with the Bonferroni procedure for multiple comparisons, were conducted for each dependent measure to test whether subjects would show a learning effect with practice on the TOL task from Block 1 to Block 10.

Functional data

The EXPT1 condition was first compared to the 1-Move control condition to identify the neural changes associated with early performance on this new cognitive skill learning task. The number of moves performed were introduced as a covariate so that any discrepancies in the number of moves executed during EXPT1, and the subsequent conditions (EXPT4, EXPT7, EXPT10), would not bias the pattern of functional results. Similar comparisons were carried out using each experimental condition (EXPT4,

EXPT7, EXPT10) and the 1-Move control condition, in order to track the functional changes associated with learning. Finally, the EXPT4 and EXPT10 conditions were then compared directly to the EXPT1 condition. This analysis was used to determine whether some brain areas would show significantly greater activation at the beginning than at the end of the learning process. In addition to this subtraction approach, regression analyses were also performed to identify the brain areas associated with the subjects' improvement in performing this cognitive skill learning task. In this analysis, the four experimental conditions were regressed against the total time taken to solve the TOL problems; the latter behavioural index was considered the best representative of the subjects' performance. The number of moves carried out by the participants in each scan were again covaried out. This regression analysis was performed twice: once with, and once without the 1-Move control condition.

Results

Performance Indices

The average time taken to plan and execute TOL problems, as well as the total time taken to solve these problems, are presented in Table 1 and illustrated in Figures 3 to 5. The level of improvement observed in this task is consistent with our previous results showing a significant learning effect using this version of the TOL task (Beauchamp et al., 2000; Ouellet, 1998). The results of separate repeated measures ANOVAs revealed significant decreases in the planning [$F(9,72) = 11.35; p < 0.0001$], execution [$F(9,72) = 11.40; P < 0.0001$], and total [$F(9,72) = 15.98; P < 0.0001$] time taken over the 10 blocks of practice. Planned comparisons using Bonferonni corrections based on the *a priori* hypothesis that subjects would improve with practice, revealed a significant decrease in planning, execution, and total time when performance on Block 1 was compared to that of Block 10 ($t = 5.4, p < 0.001$). Post-hoc comparisons using the Tukey test showed that the decrease in planning time observed over the course of learning was significant from Bloc 4 onwards, whereas significant decreases were observed from Bloc 3 onward for both execution and total time measures, respectively. Finally, the percentage of problems

solved correctly (i.e. in the minimum number of moves) are shown in Table 1. Although an upward trend is noticeable in this learning curve (Figure 6), a paired samples t-test of the percent correct solutions in Block 1 compared to Block 10 failed to reach significance ($t = -1.00, p = 0.347$).

Cerebral Blood Flow Data

The level of rCBF measured in the EXPT1 condition was first compared to that of the averaged scan of the 1-Move control conditions to examine the neural substrate involved in early performance of the TOL task. The results of these analyses are reported in Table 2, together with the corresponding stereotaxic coordinates based on Talairach and Tournoux's (1988) brain atlas, and the corresponding brain areas based on Brodmann's (BA) neuroanatomy. An exception to this convention was used here for BA orbitofrontal area 11 only, because Petrides and Pandya (1994) have shown that this area is more analogous to area 14 than to area 11 in primates. As expected, subtracting the 1-Move control condition from the EXPT 1 condition revealed significant activations in the left dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) (BA 9), the orbitofrontal cortex (OFC) (areas 14, 25), the superior parietal region (BA 7) and in lobule VI of the cerebellum (see Figure 7). An increase in activity was also observed in the right caudate nucleus, although this activation failed to reach significance ($z = 2.98$) even when the significance threshold was lowered ($z > 3.1$) to account for our *a priori* hypothesis.

Also consistent with our predictions, a significant activation was observed in the left ventral striatal region when the 1-Move control condition was subtracted from the EXPT4 condition (see Table 3 and Figure 8). Furthermore, a similar peak of activation was found when the EXPT1 condition was subtracted from the EXPT4 condition (see Table 4). Together, these findings suggest that the ventral striatum, but not the dorsolateral prefrontal cortex, contributes to the learning of strategies associated with improved performance on the TOL task.

Contrary to our predictions, however, direct comparison of the EXPT 10 and 1-Move control , as well as the EXPT 10 and EXPT 1 conditions did not reveal any significant activation above thresholds determined for the whole brain, frontal areas, and striatum (Worsley et al., 1996).

Finally, regression analyses were carried out to identify brain regions for which rCBF changes were associated with the subjects' decrease in total time taken to solve TOL problems over the course of this experiment. The peaks resulting from this analysis are presented in Table 5 and Figures 9 and 11. Areas that showed a decrease in activity with learning included OFC area 25 on the left, and OFC area 10, bilaterally. The latter results suggest that such cortical regions were more active at the beginning of learning, and that they became less involved as performance on the task improved with practice. A similar pattern of decreased activity was observed in OFC area 14 on both sides, although it did not reach significance. By sharp contrast, no significant increase in activity was observed over the course of learning in either hemisphere. A second analysis correlating blood flow changes over time and the total time to solve TOL problems was repeated using the 1-Move control condition to remove the effects of both visual and motoric components of the task. This analysis revealed a very similar pattern of blood flow changes to that found when the 1-Move control condition was not included in the regression analysis (Table 6 and Figure 10). Indeed, the areas that decreased significantly over the course of learning included OFC area 25 on the left, and area 14 on the right. Again, no significant increase in blood flow was observed in this analysis.

Discussion

The aim of the present study was to investigate, through PET, the neural correlates associated with cognitive skill learning using a modified version of the TOL task. As expected, the subjects showed a significant decrease in their planning, execution and total time taken to solve TOL problems with practice. The results of the blood flow analyses revealed activations in the left dlPFC, OFC (areas 25 and 14), superior parietal region, and cerebellum when the subjects were first introduced to the task. With practice,

however, significant decreases in activity over the course of learning were observed in the OFC (areas 10, 14, 25), while an increase in activity in the ventral striatum was detected in the EXPT4 condition, that is after subjects showed marked improvement in performance on the TOL task. These results suggest that practice on this type of planning task results in rapid dynamic changes in the fronto-striatal circuitry.

Behavioural results

The decreases over the ten blocks of trials seen in the planning, execution, and total time taken to solve TOL problems are consistent with the results of previous studies from our laboratory involving both young (Ouellet, 1998) and older participants (Beauchamp et al., 2000). Therefore, repeated practice on the modified TOL task, like other tower tasks such as the TOH and TOT (Butters et al., 1985; Daum et al., 1995; Saint-Cyr et al., 1988), produces significant improvements in task performance, and thus constitute a good measure of cognitive skill learning.

It is important to note that the improvement in performance occurred after a very small amount of practice. Indeed, based on post-hoc comparisons, only four blocks of trials (i.e., 36 problems) were necessary to produce significant reductions in planning time and, furthermore, significant decreases in total and execution times were seen after only three blocks of trials (i.e., 27 problems). Although it is difficult to determine why these improvements occurred so rapidly, it is possible that, with practice, subjects mastered the basic principles governing the task better. For instance, subjects committed fewer errors after they understood that, in order to reach the goal configuration, they first had to displace balls that had to be located at the bottom of a column, and that they had to execute “counter-intuitive” moves. Consistent with recent work by Garavan and his colleagues (2000), who have studied cognitive skill learning using a working memory task, such an improvement in performance could be due to more efficient decision making resulting from better encoding of the problems and improved task-related working memory capacity.

Though the three time indices of performance showed a significant change over the course of learning, the percentage of problems solved in the minimum number of moves did not increase significantly, despite an upward trend in the data. This may have been due to the level of difficulty of the problems. Indeed, because the problems chosen were relatively simple (3-, 4-, and 5-move problems), subjects started the learning process at a high level of performance in terms of their ability to solve the problems in the minimum number of moves, thus making it more difficult to cause a large change in the learning curve.

Cerebral Blood Flow data

Early Performance of the TOL task

While our primary aim was to investigate the learning-related changes associated with cognitive skill learning using our modified version of the TOL task, the present experimental design also allowed us to identify the neural network recruited when subjects are first introduced to this planning task. In previous experiments, comparisons of the blood flow data with those of a visuomotor control condition, yielded activations in the dlPFC, premotor cortex, anterior cingulate cortex, bilateral parietal cortex, precuneus, prestriate cortex, cerebellum, and caudate nucleus (Baker et al., 1996; Dagher et al., 1999; Elliott et al., 1996a, 1997, 1998; Rowe et al., 2001). Similarly, in the present experiment, comparison of the EXPT1 with the 1-Move control condition revealed activations in the left dlPFC, superior parietal cortex, cerebellum, as well as the left OFC.

Possible interpretations for the distinct roles played by the various areas involved in TOL performance have been discussed in previous studies of planning (see Owen, 1997, for a review). Activations in the dlPFC, for instance, have repeatedly been attributed to working memory processes (Goldman-Rakic, 1987, 1995; Owen, 1997; Owen et al., 1990, 1996a; 1996b; Petrides, 1994; Petrides et al., 1982). In a recent study designed to isolate the different cognitive components of the task, Rowe and colleagues (2001) have concluded that activity in the dlPFC observed during the TOL can be explained by the role of this region in generating, selecting or remembering mental

moves, but not in planning *per se*. Thus, it is not surprising that activations were observed in the dlPFC in the present experiment, particularly at the beginning of the learning process when working memory systems are more likely to be engaged.

Parietal activations have also been reported consistently across studies which have used cognitive paradigms like the TOL task (Baker et al., 1996; Dagher et al., 1999; Owen et al., 1996a; Rowe et al., 2001). Such activations have been attributed to the visuo-spatial, attentional or verbal working memory demands of the tasks (see Cabeza et al., 2000, for a review). However, because blood flow activity in this area does not correlate with the level of complexity of TOL problems (Dagher et al., 1999), it is likely that the superior parietal activations observed in the present study reflect the fact that subjects had to attend to the goal configuration located on top of the working display, had to mentally move the balls to solve the problem, and that the task requires visuo-spatial abilities.

Consistent with other investigators (Baker et al., 1996; Rowe et al., 2001), we also found activations in the cerebellum when subjects were solving TOL problems. In previous studies, such activations have been related to the saccadic eye movements executed by subjects when attempting to match the locations of the balls in the working display to those in the goal configuration (Baker et al., 1996; Rowe et al., 2001). However, as proposed by some authors, the cerebellar activations in this study are unlikely to be caused by saccadic movements, because no increase in rCBF was observed in the frontal eye fields, nor in the oculomotor regions of the cerebellum (Dagher et al., 1999; Rowe et al., 2001). A more likely explanation for the increased activity seen in this region comes from Rowe and colleagues, who have proposed that the cerebellum is implicated in remembering moves during a delay period (2001).

Differences in the pattern of blood flow activity were also found with respect to other imaging studies using the TOL task (Baker et al., 1996; Dagher et al., 1999; Elliott et al., 1996a; 1997; 1998; Rowe et al., 2001). First, contrary to most studies, we observed considerable activity in the left OFC, areas 14 and 25, during naïve

performance of the TOL. The latter pattern of activity is in accord with Rowe and colleagues (2001), who have also found activations in OFC, area 14, when the experimental TOL conditions were compared to control and baseline activations. In another study looking at the neural substrate mediating the solution of TOL problems, Owen et al. (1996aa) have also reported activations in ventral OFC regions (area 10), but such activations were observed only in an externally-ordered spatial memory condition, not during planning of the TOL problems. Although conjectural, one possible explanation for our observed activations in the OFC is that area 14 has been associated with tasks involving guessing, uncertainty, and the presence or absence of feedback (Elliott et al., 1997, 1999). Such activations are further consistent with the role of these areas in decision making and reward-related information processing (Bechara, Damasio, & Damasio, 2000; Damasio, 1994; O'Doherty, Kringelbach, Rolls, Hornak, & Andrews, 2001; Rogers et al., 1999). Second, a peak of activity was seen in the right caudate nucleus, but unlike other studies (e.g. Owen et al., 1996a; Rowe et al., 2001), this activation failed to reach significance ($z = 2.98$).

Discrepancies between studies with respect to the OFC and striatal activations are difficult to explain, but could be due to variations in experimental designs. On one hand, it is possible that the main source of discordance may be related to the amount of practice on the TOL task that participants had undergone by the time experimental conditions were initiated. While some investigators required that subjects solve two problems before undergoing scanning (Morris et al., 1993), others called for the completion of 18 problems (Owen et al., 1990), or did not specify the number of problems that the subjects had to attempt prior to scanning (e.g. Elliott et al., 1997). In our experiment, subjects were asked to complete only five problems before scanning began. The results of this study, as well as those of previous cognitive skill learning experiments (Jansma et al., 1999; Petersen et al., 1998; Raichle et al., 1994; Raichle, 1998), have shown that very small amounts of practice can induce significant changes in the underlying functional neuroanatomy of a task. Thus, it is possible that such fluctuations in the amount of practice can explain some of the functional differences observed between experiments. On the other hand, differences in the level of difficulty could also explain some of the

incongruence between studies. Compared to other studies which used problems that required between one and six moves to be completed, only three-, four-, and five-move problems were administered in this experiment. Owen (1997) has shown that three-move problems do not significantly tax planning abilities because they can be completed using a simple matching-to-sample strategy, and that no significant changes in cerebral blood flow are observed during performance of these problems. Therefore, the lack of a significant activation in the caudate nucleus could not only be due to the relatively small sample of subjects in this study, but also to the use of these three-move problems.

Functional anatomy of cognitive skill learning

The main objectives of the present study were to determine the dynamic changes in brain areas associated with improved performance on the TOL task, and to identify the nature (increase, decrease, or shift in activation) of the plasticity induced by learning. Plastic changes occurring with learning of this type of cognitive skill were assessed in two different ways: 1) by comparing the pattern of activation in both the EXPT 4 and EXPT10 conditions to that in the EXPT1 and 1-Move control conditions, and 2) by performing two separate regression analyses to identify the brain areas that correlated with subjects' improvement in total time to solve the different problems. Unexpectedly, very few peaks of activity were observed in the subtraction analyses, as a significant activation in the ventral striatum was seen only when the both the EXPT1 and 1-Move control conditions were subtracted from the EXPT4 condition. Moreover, a first regression analysis without using the 1-Move control condition revealed a significant positive correlation between the activity in the OFC (areas 10 and 25) and the decrease in total time taken to solve TOL problems, but no significant negative correlation was observed. Subtracting the average of the 1-Move control conditions from the four experimental conditions, and then regressing this measure with the total time to solve problems, revealed a very similar pattern of activation: as decreases in activity were also seen in areas 14 and 25 of the OFC.

Dynamic functional changes in the brain have been reported in many studies of motor, perceptual, and cognitive learning; however, the way in which these are associated with changes in task performance has differed considerably from study to study. While some investigators have reported task-related increases in activity (e.g. Doyon, Owen, Petrides, Sziklas, & Evans, 1996; Grafton et al., 1992; Iacoboni et al., 1996; Karni et al., 1995), others have noted the existence of functional decreases (e.g. Andreasen et al., 1995a, 1995b; Friston, Frith, Passingham, Liddle, & Frackowiak, 1992; Garavan et al., 2000; Haier et al., 1992; Jansma et al., 1999; Jenkins et al., 1994; Kassubek et al., 2001), or a shift in cerebral structures recruited over the course of learning (e.g. Doyon et al., 200; Fletcher et al., 1999; Petersen et al., 1998; Petersson et al., 1999; 2001; Raichle et al., 1994; Raichle, 1998; Sakai et al., 1998; Shadmehr et al., 1997). In the present study, we found evidence of a qualitative shift of function from one brain region to another. Indeed, significant decreases in activity were observed in the OFC with learning, while a significant increase in activity was seen in the ventral striatum from EXPT1 to EXPT4. Changes in activity, such as those seen in our study have been reported in other studies of cognitive skill learning (Fletcher et al., 1999; Petersen et al., 1998; 2001; Raichle et al., 1994; Raichle, 1998).

The decreases in activation with learning seen in OFC areas suggest that, with practice, the subjects became more efficient at guessing, decision making and using feedback (Bechara et al., 2000; Elliott et al., 1997, 1999, 2000). The high level of activity in this area on EXPT1 suggests that a trial-and-error strategy is being used preferentially at the very beginning of learning, when participants are still trying to develop adequate planning strategies. As subjects become more efficient at solving the TOL problems and as this ability becomes more automatised with extended practice, however, the results indicate that they rely less on the cognitive processes associated with the OFC.

Finally, as predicted, a significant increase in activity was observed in the ventral striatum as subjects improved their performance of the TOL task. Such an activation is consistent with several imaging (Doyon et al., 1996; Jenkins et al., 1994; Rauch et al.,

1995; Seitz, Roland, Bohm, Greitz, & Stone-Elander, 1990) studies of motor skill learning, which have demonstrated the critical role of this structure in both the acquisition and automatization phases of the motor routines necessary for efficient performance of skilled behaviours. Our results are also in agreement with single cell recording studies in animals carried out by Schultz and his collaborators (1994), who have shown that the ventral striatum is involved in reward-related learning mechanisms. Finally, because activity in the same region of the ventral striatum almost reached significance when the EXPT10 condition was compared to the 1-Move control condition, it is possible that this structure may also play a role in maintaining a long-term representation of this new cognitive skill.

Conclusion

Our PET data support those of other studies using the TOL planning task, as early performance on this task engaged a network of neural structures including the dlPFC, parietal areas, and the cerebellum. These results also highlight the importance of taking into account the level of practice in performing a cognitive task in imaging studies. Indeed, practice of TOL problems over multiple trials induced significant dynamic changes in the fronto-striatal circuitry. While experience-dependent decreases in activity were observed in the OFC, a significant increase in activity was seen in the ventral striatum after subjects showed marked improvement in performance on this planning task. Based on the documented role of these structures in cognition, these findings suggest that the acquisition of such a skill produces both a decrease in activity in prefrontal areas known to play a role in decision making, guessing and monitoring of feedback information, as well as an increase in activity in a region of the striatum thought to contribute to reward-driven learning and to the automatization of new skilled behaviours.

References

- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Arndt, S., Cizadlo, T., Rezai, K., Watkins, G. L., Ponto, L. L., & Hichwa, R. D. (1995a). I. PET studies of memory: novel and practiced free recall of complex narratives. Neuroimage, *2*, 284-295.
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Watkins, G. L., Ponto, L. L., & Hichwa, R. D. (1995b). II. PET studies of memory: novel versus practiced free recall of word lists. Neuroimage, *2*, 296-305.
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Paradiso, S., Cizadlo, T., Arndt, S., Watkins, G. L., Ponto, L. L., & Hichwa, R. D. (1999). The cerebellum plays a role in conscious episodic memory retrieval. Human Brain Mapping, *8*, 226-234.
- Baker, S. C., Rogers, R. D., Owen, A. M., Frith, C. D., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S., & Robbins, T. W. (1996). Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. Neuropsychologia, *34*, 515-526.
- Barbas, H. (2000a). Complementary roles of prefrontal cortical regions in cognition, memory, and emotion in primates. Advances in Neurology, *84*:87-110., 87-110.
- Barbas, H. (2000b). Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. Brain Research Bulletin, *52*, 319-330.
- Beauchamp, M. H., Ouellet, M.-C., & Doyon, J. (2000, October). Effet du vieillissement normal dans l'apprentissage d'une habilité cognitive mesuré à l'aide d'une version informatisée de la tâche de la Tour de Londres. Poster presented at the annual meeting of the Société Québécoise pour la Recherche en Psychologie.
- Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. Cerebral Cortex, *10*, 295-307.
- Bordens, K. S. & Abbott, B. B. (1996). Research design and methods : A process approach. (3 ed.) Mountain View, CA: Mayfield Publishing Company.

- Brown, R. G. & Marsden, C. D. (1988). 'Subcortical dementia': the neuropsychological evidence. Neuroscience, *25*, 363-387.
- Butters, N., Wolfe, J., Martone, M., Granholm, E., & Cermak, L. S. (1985). Memory disorders associated with Huntington's Disease: Verbal recall, verbal recognition and procedural memory. Neuropsychologia, *23*, 729-743.
- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. Journal of Cognitive Neuroscience, *12*, 1-47.
- Carlin, D., Bonerba, J., Phipps, M., Alexander, G., Shapiro, M., & Grafman, J. (2000). Planning impairments in frontal lobe dementia and frontal lobe lesion patients. Neuropsychologia, *38*, 655-665.
- Chochon, F., Cohen, L., van de Moortele, P. F., & Dehaene, S. (1999). Differential contributions of the left and right inferior parietal lobules to number processing. Journal of Cognitive Neuroscience, *11*, 617-630.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Jordan, N., Harvey, N. S., & Sullivan, E. V. (1991). Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. Brain, *114*, 2095-2122.
- Corsi, P. M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. Dissertation Abstracts International, *34*, 819B.
- Dagher, A., Owen, A. M., Boecker, H., & Brooks, D. J. (1999). Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. Brain, *122*, 1973-1987.
- Dagher, A., Owen, A. M., Boecker, H., & Brooks, D. J. (2001). The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease. Brain, *124*, 1020-1032.
- Damasio, A. R. (1994). Descartes' error and the future of human life. Scientific American, *271*, 144.

Daum, I., Schugens, M. M., Spieker, S., Poser, U., Schonle, P. W., & Birbaumer, N. (1995). Memory and skill acquisition in Parkinson's disease and frontal lobe dysfunction. Cortex, *31*, 413-432.

Decety, J., Sjöholm, H., Ryding, E., Stenberg, G., & Ingvar, D. H. (1990). The cerebellum participates in mental activity: tomographic measurements of regional cerebral blood flow. Brain Research, *535*, 313-317.

Dehaene, S. & Changeux, J. P. (1997). A hierarchical neuronal network for planning behavior. Proceedings of the National Academy of Sciences, *94*, 13293-13298.

Desmond, J. E. & Fiez, J. A. (1998). Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. Trends in Cognitive Sciences, *2*, 355-362.

Diamond, A. (2000). Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. Child Development, *71*, 44-56.

Downes, J. J., Roberts, A. C., Sahakian, B. J., Evenden, J. L., Morris, R. G., & Robbins, T. W. (1989). Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated parkinson's disease: evidence for a specific attentional dysfunction. Neuropsychologia, *27*, 1329-1343.

Doyon, J., Owen, A. M., Petrides, M., Sziklas, V., & Evans, A. C. (1996). Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. European Journal of Neuroscience, *8*, 637-648.

Doyon, J. & Ungerleider, L. (in press). Functional anatomy of motor skill learning. Neuropsychology of Memory.

Dubois, B., Boller, F., Pillon, B., & Agid, Y. (1991). Cognitive deficits in Parkinson's disease. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), Handbook of Neuropsychology (pp. 195-240). Elsevier Science Publishers.

Duncan, J. & Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. Trends in Neurosciences, *23*, 475-483.

Elliott, R., Baker, S. C., Rogers, R. D., O'Leary, D. A., Paykel, E. S., Frith, C. D., Dolan, R. J., & Sahakian, B. J. (1997). Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. Psychological Medicine, *27*, 931-942.

Elliott, R., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2000). Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. Cerebral Cortex, *10*, 308-317.

Elliott, R., Rees, G., & Dolan, R. J. (1999). Ventromedial prefrontal cortex mediates guessing. Neuropsychologia, *37*, 403-411.

Evans, A. C., Marrett, S., Neelin, P., Collins, L., Worsley, K., Dai, W., Milot, S., Meyer, E., & Bub, D. (1992). Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. Neuroimage, *1*, 43-63.

Ferraro, F. R., Balota, D. A., & Connor, L. T. (1993). Implicit memory and the formation of new associations in nondemented Parkinson's disease individuals and individuals with senile dementia of the Alzheimer type: a serial reaction time (SRT) investigation. Brain and Cognition, *21*, 163-180.

Fiez, J. A. (1996). Cerebellar contributions to cognition. Neuron, *16*, 13-15.

Fiez, J. A., Petersen, S. E., Cheney, M. K., & Raichle, M. E. (1992). Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. A single case study. Brain, *115*, 155-178.

Fletcher, P., Buchel, C., Josephs, O., Friston, K., & Dolan, R. (1999). Learning-related neuronal responses in prefrontal cortex studied with functional neuroimaging. Cerebral Cortex, *9*, 168-178.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: A practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research, *12*, 189-198.

Fox, P. T., Perlmutter, J. S., & Raichle, M. E. (1985). A stereotactic method of anatomical localization for positron emission tomography. Journal of Computer Assisted Tomography, *9*, 141-153.

Fox, P. T. & Raichle, M. E. (1984). Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography. Journal of Neurophysiology, *51*, 1109-1120.

Friston, K. J., Frith, C. D., Passingham, R. E., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. (1992). Motor practice and neurophysiological adaptation in the cerebellum: a positron tomography study. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, *248*, 223-228.

Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. Neuroscience Research, *39*, 147-165.

Fuster, J. M. (2000a). Executive frontal functions. Experimental Brain Research, *133*, 66-70.

Fuster, J. M. (2000b). Prefrontal neurons in networks of executive memory. Brain Research Bulletin, *52*, 331-336.

Garavan, H., Kelley, D., Rosen, A., Rao, S. M., & Stein, E. A. (2000). Practice-related functional activation changes in a working memory task. Microscopic Research Techniques, *51*, 54-63.

Goel, V. & Grafman, J. (1995). Are the frontal lobes implicated in "planning" functions? Interpreting data from the Tower of Hanoi. Neuropsychologia, *33*, 623-642.

Goldman-Rakic, P. S. (1987). Development of cortical circuitry and cognitive function. Child Development, *58*, 601-622.

Grafman, J., Litvan, I., Massaquoi, S., Stewart, M., Sirigu, A., & Hallett, M. (1992). Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. Neurology, *42*, 1493-1496.

Grafton, S. T., Mazziotta, J. C., Presty, S., Friston, K. J., Frackowiak, R. S., & Phelps, M. E. (1992). Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. Journal of Neuroscience, *12*, 2542-2548.

Haier, R. J., Siegel, B. V., Jr., MacLachlan, A., Soderling, E., Lottenberg, S., & Buchsbaum, M. S. (1992). Regional glucose metabolic changes after learning a complex visuospatial/motor task: a positron emission tomographic study. Brain Research, *570*, 134-143.

Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Yeo, R. A., & Marder, E. (1990). Procedural memory in Parkinson's disease: impaired motor but not visuoperceptual learning. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, *12*, 323-339.

Howell, D. C. (1992). Statistical methods for psychology. (3rd ed.) Belmont, CA: Duxbury Press.

Iacoboni, M., Woods, R. P., & Mazziotta, J. C. (1996). Brain-behavior relationships: evidence from practice effects in spatial stimulus-response compatibility. Journal of Neurophysiology, *76*, 321-331.

Jansma, J. M., Slagter, H. A., Ramsey, N. F., & Kahn, R. S. (1999). Practice-related brain-activity changes in a Sternberg task. NeuroImage *9*[6], S925.

Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. Journal of Neuroscience, *14*, 3775-3790.

Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. Nature, *377*, 155-158.

Kassubek, J., Schmidtke, K., Kimmig, H., Lucking, C. H., & Greenlee, M. W. (2001). Changes in cortical activation during mirror reading before and after training: an

fMRI study of procedural learning. Brain Research: Cognitive Brain Research, 10, 207-217.

Kim, S. G., Ugurbil, K., & Strick, P. L. (1994). Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. Science, 265, 949-951.

Knowlton, B. J., Ramus, S. J., & Squire, L. R. (1992). Intact artificial grammar learning in amnesia: dissociation of classification learning and explicit memory for specific instances. Psychological Science, 3, 172-179.

Koechlin, E., Basso, G., Pietrini, P., Panzer, S., & Grafman, J. (1999). The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. Nature, 399, 148-151.

Lange, K., Robbins, T., Marsden, C., James, M., Owen, A. M., & Paul, J. M. (1992). L-Dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. Psychopharmacology, 107, 394-404.

Leiner, H. C., Leiner, A. L., & Dow, R. S. (1995). The Underestimated Cerebellum. Human Brain Mapping, 2, 244-254.

Levy, R. & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. Experimental Brain Research, 133, 23-32.

Lezak, M. D. (1995). Neuropsychological assessment. (3 ed.) Oxford: Oxford University Press.

Madden, D. J., Turkington, T. G., Provenzale, J. M., Denny, L. L., Hawk, T. C., Gottlob, L. R., & Coleman, R. E. (1999). Adult age differences in the functional neuroanatomy of verbal recognition memory. Human Brain Mapping, 7, 115-135.

Middleton, F. A. & Strick, P. L. (2000a). Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. Brain Research: Brain Research Review, 31, 236-250.

Middleton, F. A. & Strick, P. L. (2000b). Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. Brain and Cognition, 42, 183-200.

Middleton, F. A. & Strick, P. L. (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. Journal of Neuroscience, 21, 700-712.

Miller, E. K. (2000). The prefrontal cortex: no simple matter. NeuroImage, 11, 447-450.

Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. Annual Review of Neuroscience, 24, 167-202.

Morris, R. G., Ahmed, S., Syed, G. M., & Toone, B. K. (1993). Neural correlates of planning ability: frontal lobe activation during the Tower of London test. Neuropsychologia, 31, 1367-1378.

Morris, R. G., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Evenden, J. L., Heald, A., & Robbins, T. W. (1988). Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 51, 757-766.

O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. Nature Neuroscience, 4, 95-102.

Ouellet, M.-C. (1998). Apprentissage d'une habileté cognitive mesuré à l'aide du test de la Tour de Londres. Maîtrise en psychologie, Université Laval.

Owen, A. M. (1997). Cognitive planning in humans: neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspectives. Progress in Neurobiology, 53, 431-450.

Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. Neuropsychologia, 28, 1021-1034.

Owen, A. M., Doyon, J., Dagher, A., Sadikot, A., & Evans, A. C. (1998). Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. Brain, *121*, 949-965.

Owen, A. M., Doyon, J., Petrides, M., & Evans, A. C. (1996). Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. European Journal of Neuroscience, *8*, 353-364.

Owen, A. M., Evans, A. C., & Petrides, M. (1996). Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study. Cerebral Cortex, *6*, 31-38.

Owen, A. M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., Quinn, N. P., Lange, K. W., & Robbins, T. W. (1992). Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. Brain, *115*, 1727-1751.

Owen, A. M. & Robbins, T. W. (1993). Comparative Neuropsychology of Parkinsonian Syndromes. In E.Ch.Wolters & P. Scheltens (Eds.), Mental Dysfunction in Parkinson's disease (pp. 221-242).

Owen, A. M., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Summers, B. A., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1995). Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. Neuropsychology, *33*, 1-24.

Peigneux, P., Maquet, P., Van der Linden, M., Meulemans, T., Degueldre, C., Delfiore, G., Luxen, A., Cleeremans, A., & Franck, G. (1999). Left inferior frontal cortex is involved in probabilistic serial reaction time learning. Brain and Cognition, *40*, 215-219.

Petersen, S. E., Van Mier, H., Fiez, J. A., & Raichle, M. E. (1998). The effects of practice on the functional anatomy of task performance. Proceedings of the National Academy of Sciences, *95*, 853-860.

Pettersson, K. M., Elfgren, C., & Ingvar, M. (1999). Learning-Related Effects and Functional Neuroimaging. Human Brain Mapping, *7*, 234-243.

Petrides, M. (1994). Frontal Lobes and Working Memory : Evidence from Investigations of the Effects of Cortical Excisions in Nonhuman Primates. In F.Boller & J. Grafman (Eds.), Handbook of Neuropsychology (pp. 59-82). Elsevier Science.

Petrides, M. & Milner, B. (1982). Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. Neuropsychologia, 20, 249-262.

Petrides, M. & Pandya, D. P. (1994). Comparative architectonic analysis of the human and macaque frontal cortex. In J.Grafman & F. Boller (Eds.), Handbook of Neuropsychology (pp. 17-58). Amsterdam: Elsevier.

Poldrack, R. A., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1998). The neural basis of visual skill learning: an fMRI study of mirror reading. Cerebral Cortex, 8, 1-10.

Poldrack, R. A. & Gabrieli, J. D. (2001). Characterizing the neural mechanisms of skill learning and repetition priming: evidence from mirror reading. Brain, 124, 67-82.

Raichle, M. E. (1998). The neural correlates of consciousness: an analysis of cognitive skill learning. Philosophical Transcripts of the Royal Society of London, B : Biological Sciences, 353, 1889-1901.

Raichle, M. E., Fiez, J. A., Videen, T. O., MacLeod, A. M., Pardo, J. V., Fox, P. T., & Petersen, S. E. (1994). Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. Cerebral Cortex, 4, 8-26.

Raichle, M. E., Martin, W. R., Herscovitch, P., Mintun, M. A., & Markham, J. (1983). Brain blood flow measured with intravenous H₂(15)O. II. Implementation and validation. Journal of Nuclear Medicine, 24, 790-798.

Rapoport, M., van-Reekum, R., & Mayberg, H. (2000). The role of the cerebellum in cognition and behavior: A selective review. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience, 12, 193-198.

Rauch, S. L., Savage, C. R., Brown, H. D., Curran, T., Alpert, N. M., Kendrick, A., Fischman, A. J., & Kosslyn, S. (1995). A PET investigation of implicit and explicit sequence learning. Human Brain Mapping, *3*, 271-286.

Rezai, K., Andreasen, N. C., Alliger, R., Cohen, G., Swayze, V., & O'Leary, D. S. (1993). The neuropsychology of the prefrontal cortex. Archives of Neurology, *50*, 636-642.

Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Lange, K. W., Lees, A. J., Leigh, P. N., Marsden, C. D., Quinn, N. P., & Summers, B. A. (1994). Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, *57*, 79-88.

Rogers, R. D., Owen, A. M., Middleton, H. C., Williams, E. J., Pickard, J. D., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1999). Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. Journal of Neuroscience, *19*, 9029-9038.

Roncacci, S., Troisi, E., Carlesimo, G. A., Nocentini, U., & Caltagirone, C. (1996). Implicit memory in parkinsonian patients: evidence for deficit skill learning. European Neurology, *36*, 154-159.

Rowe, J. B., Owen, A. M., Johnsrude, I. S., & Passingham, R. E. (2001). Imaging the mental components of a planning task. Neuropsychologia, *39*, 315-327.

Saint-Cyr, J. A., Taylor, A. E., & Lang, A. E. (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. Brain, *111*, 941-959.

Sakai, K., Hikosaka, O., Miyauchi, S., Takino, R., Sasaki, Y., Uemura, & Tanaka, B. (1998). Transition of Brain Activation from Frontal to Parietal Areas in Visuomotor Sequence Learning. Journal of Neuroscience, *18*, 1827-1840.

Salmon, D. P. & Butters, N. (1995). Neurobiology of skill and habit learning. Current Opinion in Neurobiology, *5*, 184-190.

- Schultz, W. (1994). Behavior-related activity of primate dopamine neurons. Revue Neurologique, 150, 634-639.
- Seitz, R. J., Roland, E., Bohm, C., Greitz, T., & Stone-Elander, S. (1990). Motor learning in man: a positron emission tomographic study. Neuroreport, 1, 57-60.
- Shadmehr, R. & Holcomb, H. H. (1997). Neural correlates of motor memory consolidation. Science, 277, 821-825.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 298, 199-209.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain : An Approach to Cerebral Imaging. New-York: Georg Thieme Verlag.
- Teng, E. L. & Chui, H. C. (1987). The modified Mini-Mental State (3 MS) examination. Journal of Clinical Psychiatry, 48, 314-317.
- VanLehn, K. (1996). Cognitive skill acquisition. Annual Review of Psychology, 47, 513-539.
- Welsh, M. C., Satterlee-Cartmell, T., & Stine, M. (1999). Towers of Hanoi and London: contribution of working memory and inhibition to performance. Brain and Cognition, 41, 231-242.
- Wise, S. P. (1996). The role of basal ganglia in procedural memory. Seminars in the Neurosciences, 8, 39-46.
- Worsley, K. J., Evans, A. C., Marrett, S., & Neelin, P. (1992). A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 12, 900-918.
- Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A. C., Friston, K. J., & Evans, A. C. (1996). A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. Human Brain Mapping, 4, 58-73.

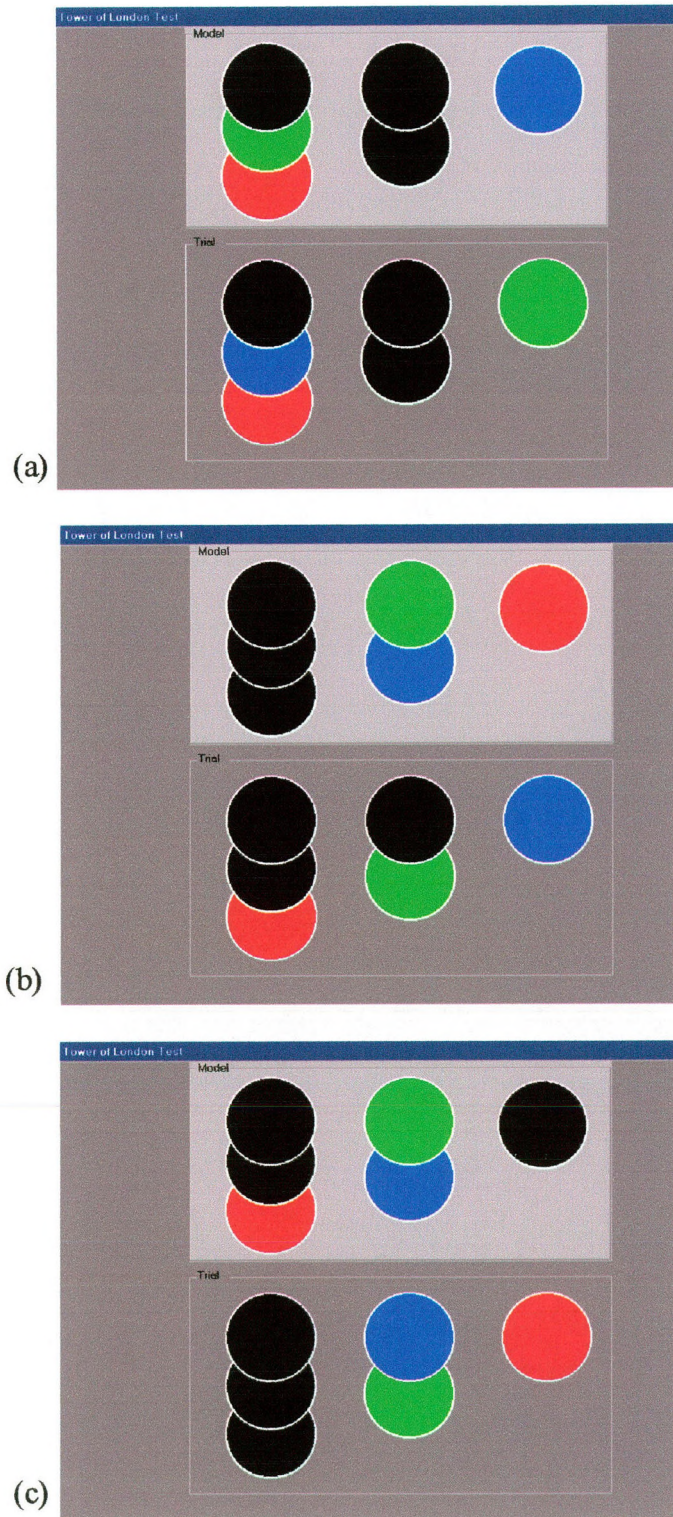


Figure 1 : Representative problems of the Tower of London task at three levels of difficulty: (a) a 3-move problem; (b) a 4-move problem; (c) a 5-move problem.

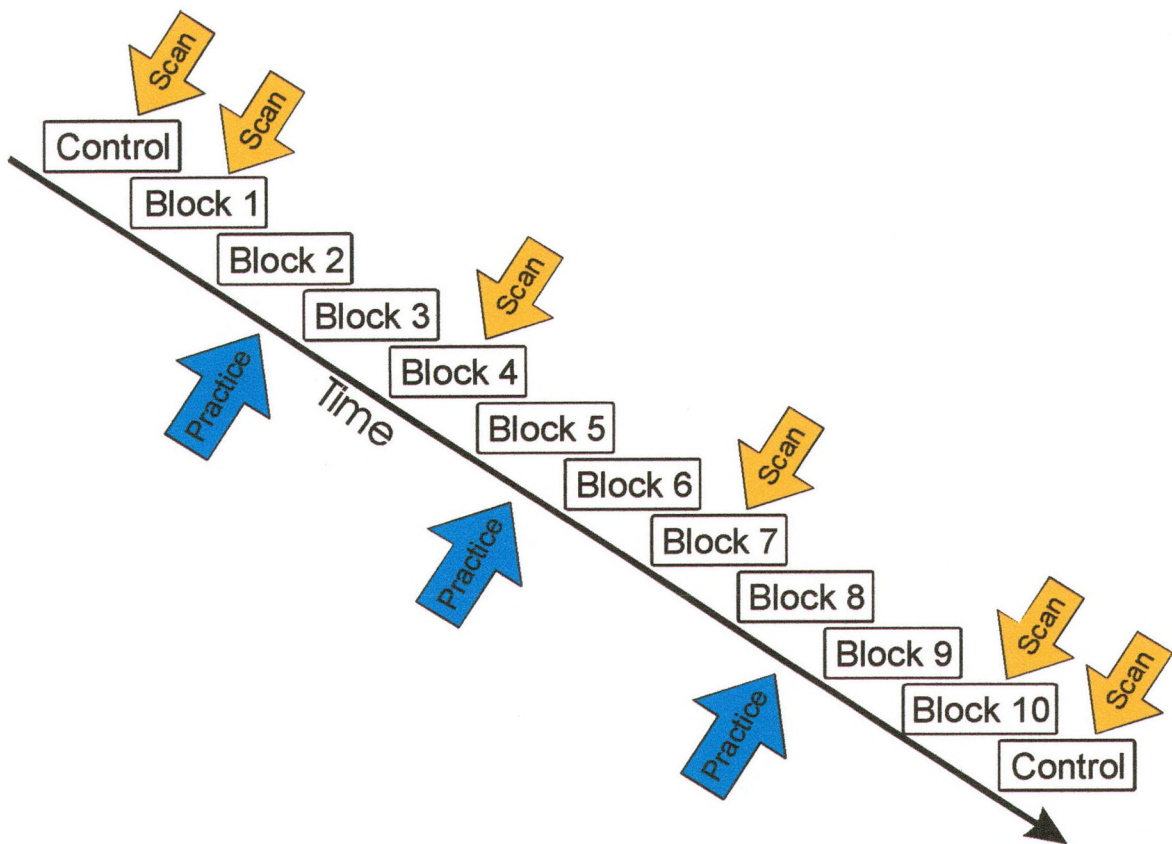


Figure 2: Experimental design used in this experiment. Six PET scans were carried out in a single session including four experimental scans on Blocks 1, 4, 7, and 10, as well as two control scans performed at the beginning and the end of the scanning session.

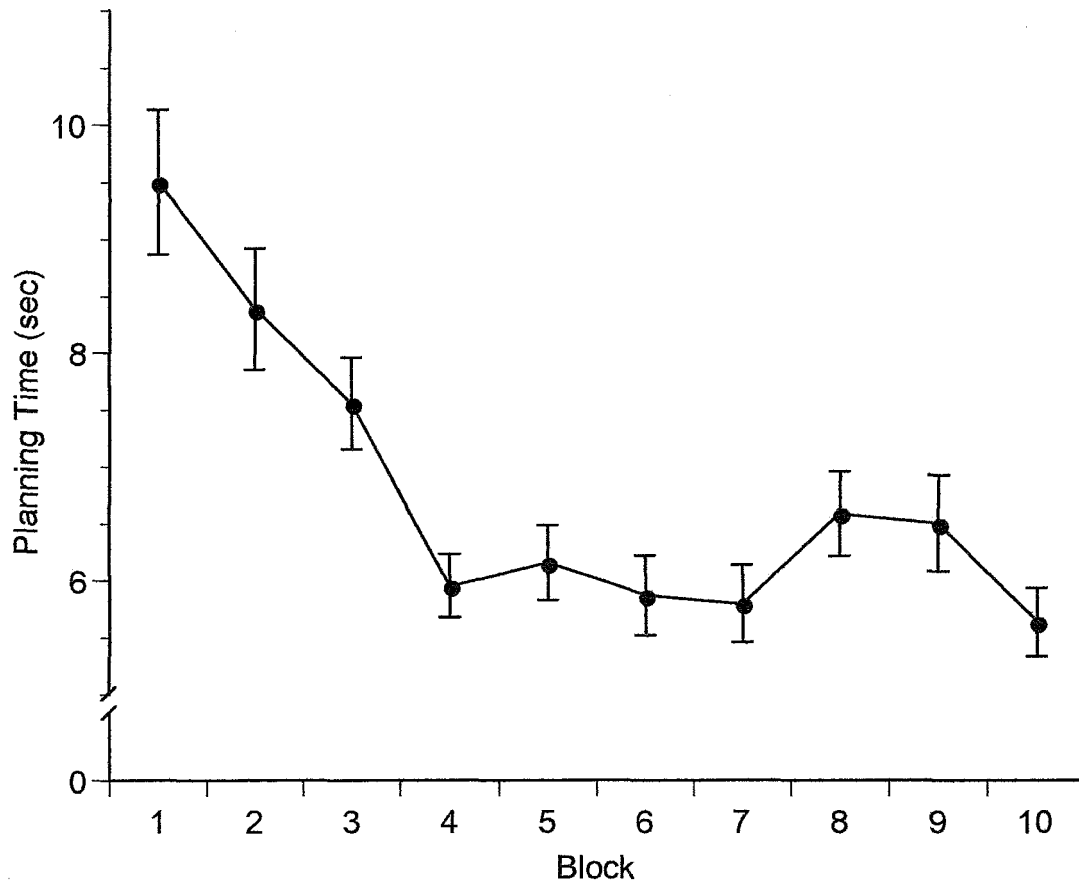


Figure 3: Planning time: mean time (in seconds) taken before executing the first move while solving TOL problems. Error bars represent the standard error of the mean.

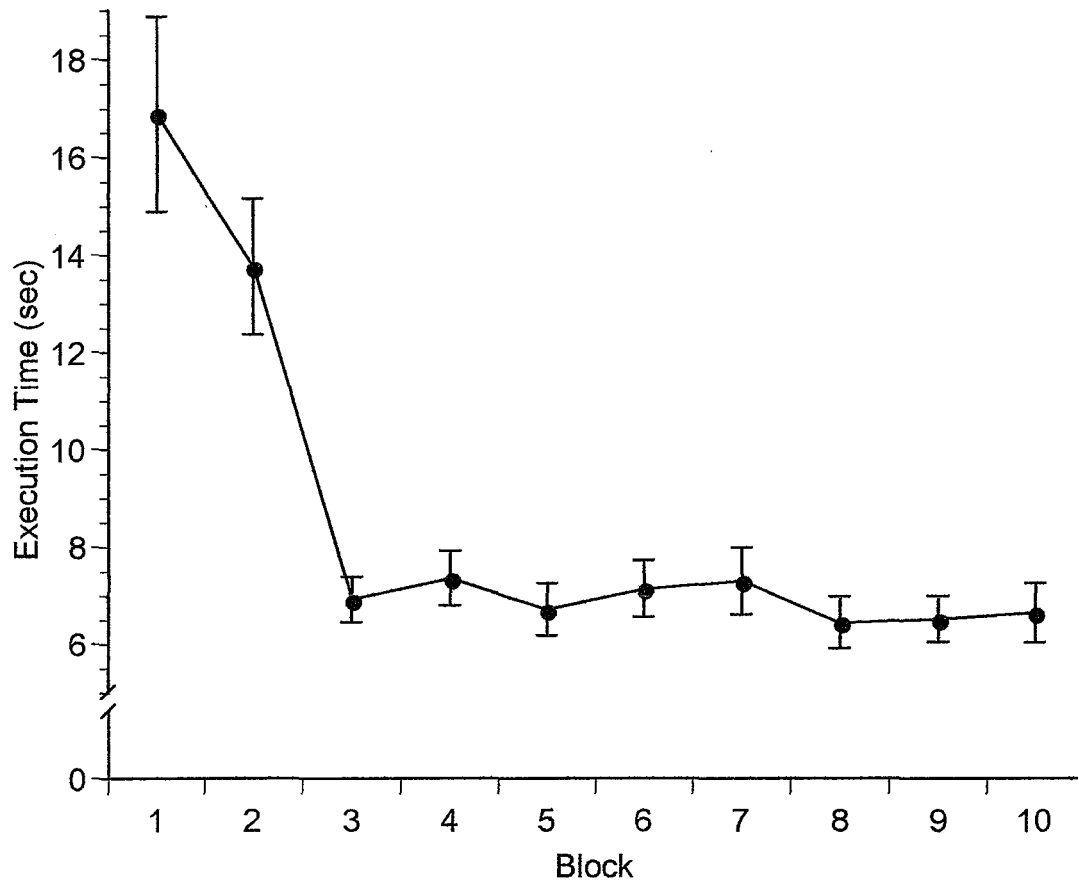


Figure 4: Execution Time: mean time (in seconds) taken to execute TOL problems.

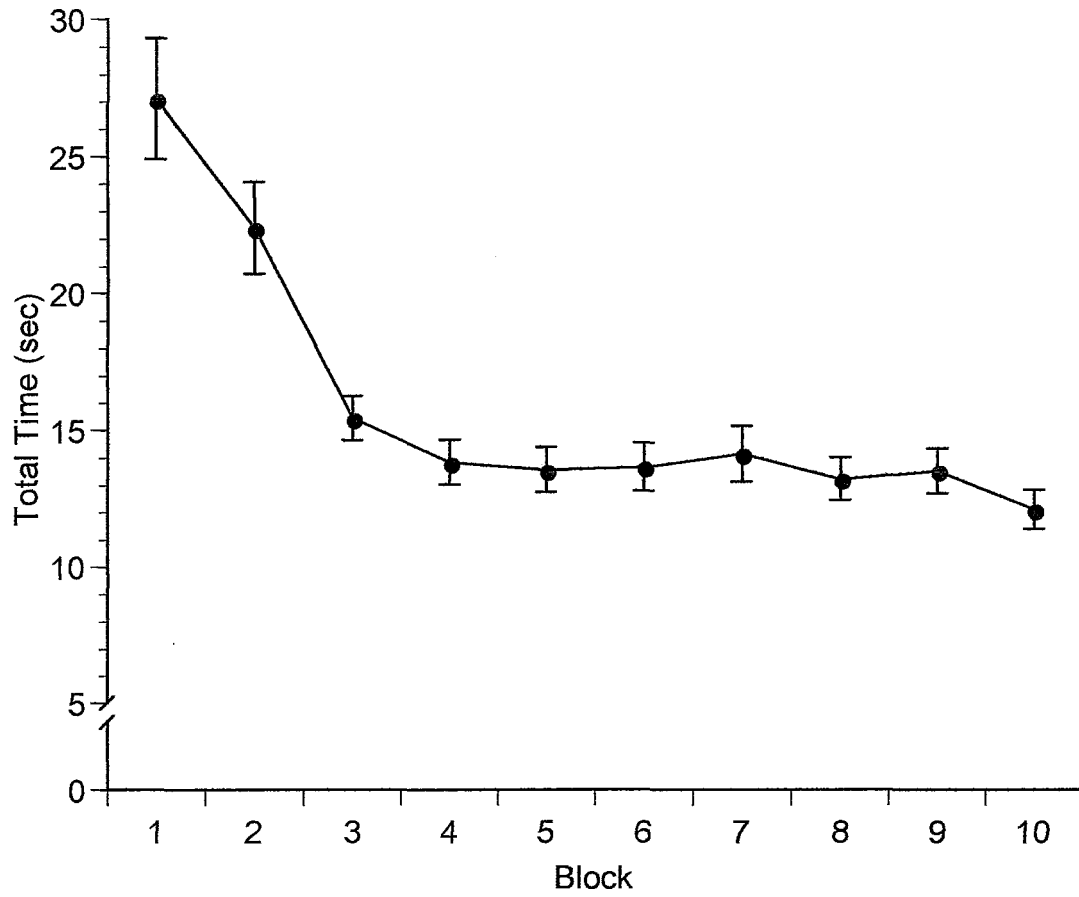


Figure 5: Total time: mean total time (in seconds) taken to solve TOL problems.

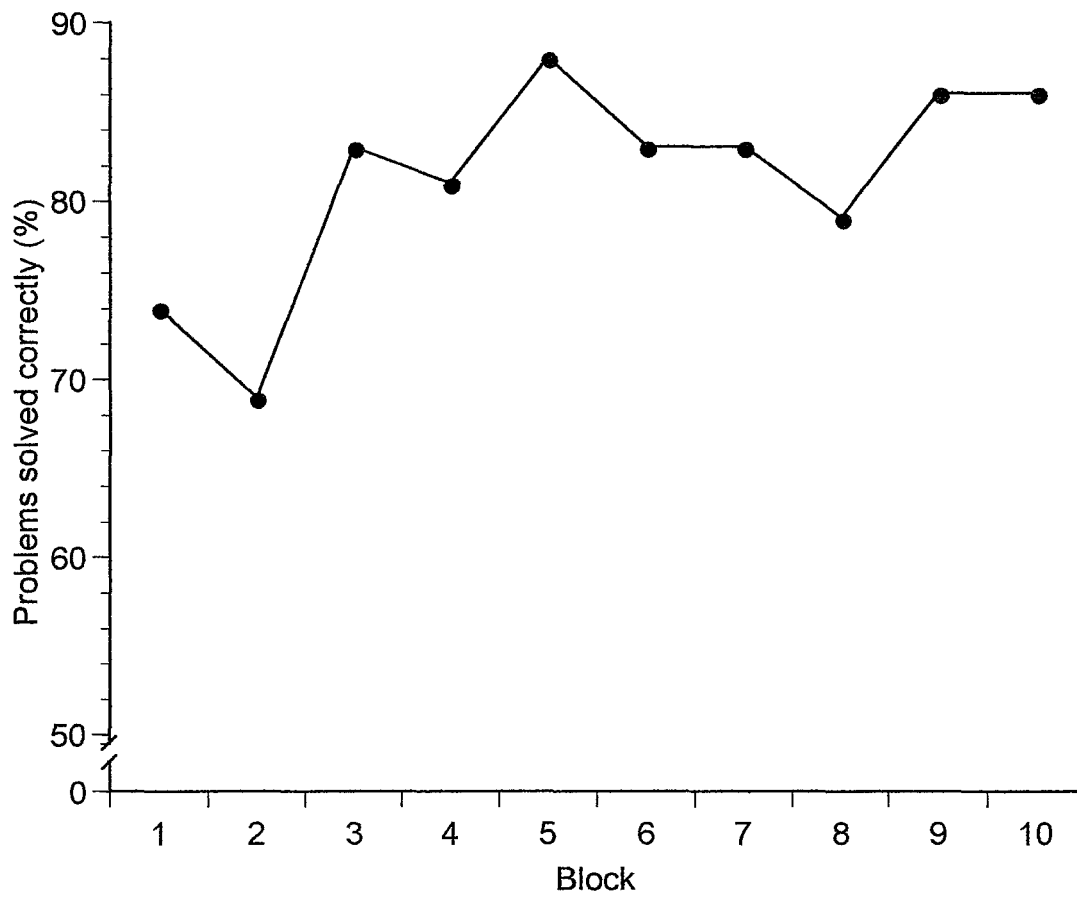


Figure 6: Percent number of problems solved in the minimum number of moves.

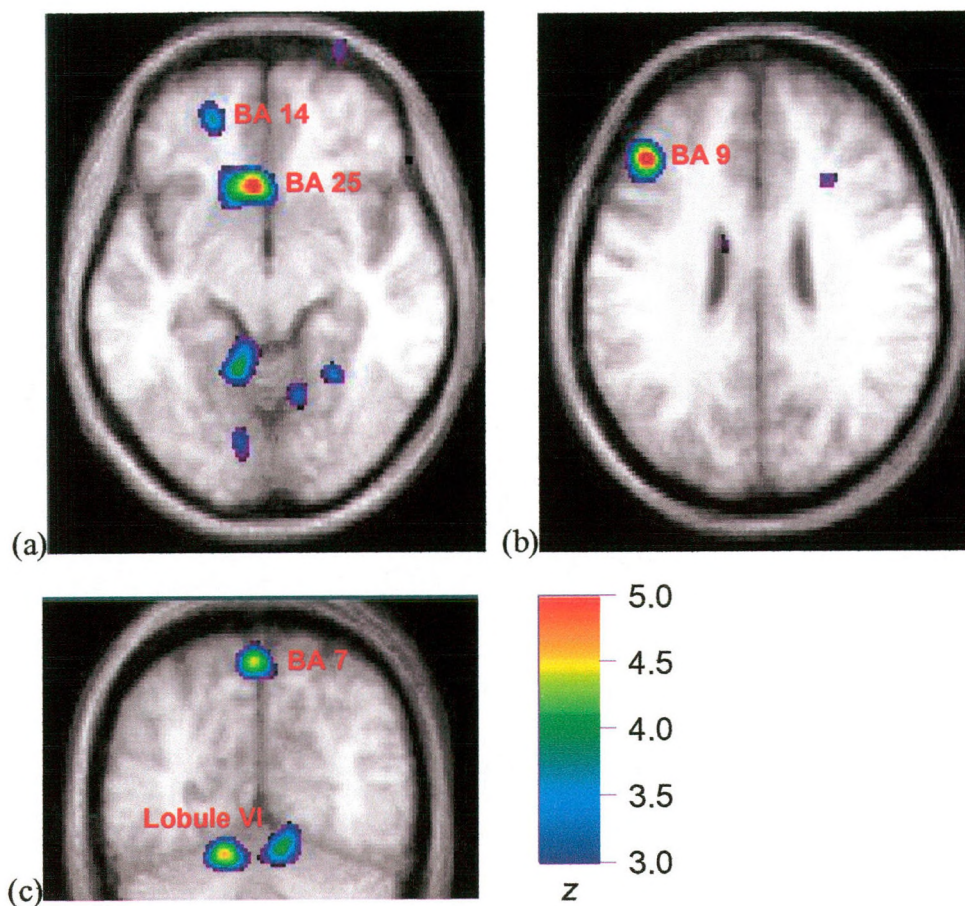


Figure 7. Merged PET-MRI images illustrating CBF increases averaged for all nine subjects when EXPT1 was compared to the 1-Move control condition. Each subtraction yielded focal changes in blood flow shown as t -statistic images, the range is coded by colour scale. The subject's left is on the left side in these sections; a) the horizontal image in this figure, taken at coordinate $z = -9$, illustrates the CBF significant increase observed in orbitofrontal areas 14 and 25; b) the horizontal image in this figure, taken at coordinate $z = +27$, illustrates the significant CBF increase observed in the dorsolateral prefrontal region (area 9); c) the coronal section in this figure, taken at coordinate $y = -66$ illustrates the significant CBF increase in the superior parietal region (area 7) and in cerebellar lobule VI (declive).

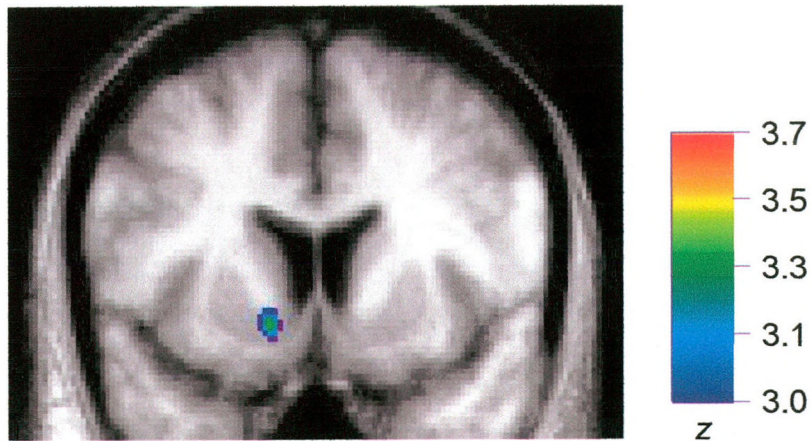


Figure 8. Merged PET-MRI image illustrating CBF increase averaged for all nine subjects when EXPT4 was compared to the 1-Move control condition. The coronal section in this figure, taken at coordinate $y = +8$ illustrates the significant CBF increase in the ventral striatum.

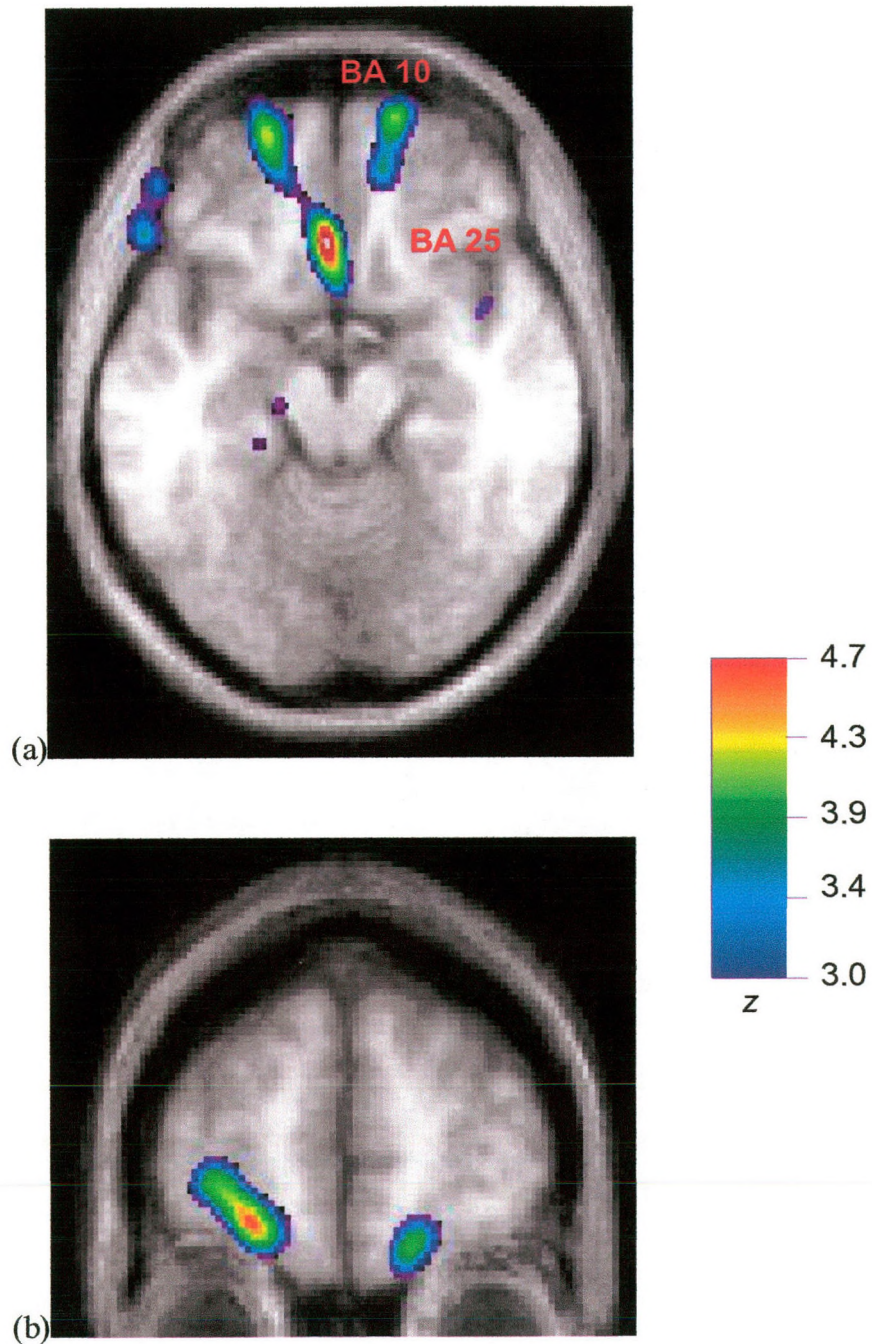


Figure 9. Merged PET-MRI images illustrating CBF changes averaged for all nine subjects when the measure of total time was regressed against rCBF over the four experimental conditions; a) the horizontal image in this figure, taken at coordinate $z = -15$, illustrates the CBF activity observed in orbitofrontal areas 10 and 25; b) Bilateral peaks in orbitofrontal area 10 are again shown in this coronal image taken at coordinate $y = +61$.

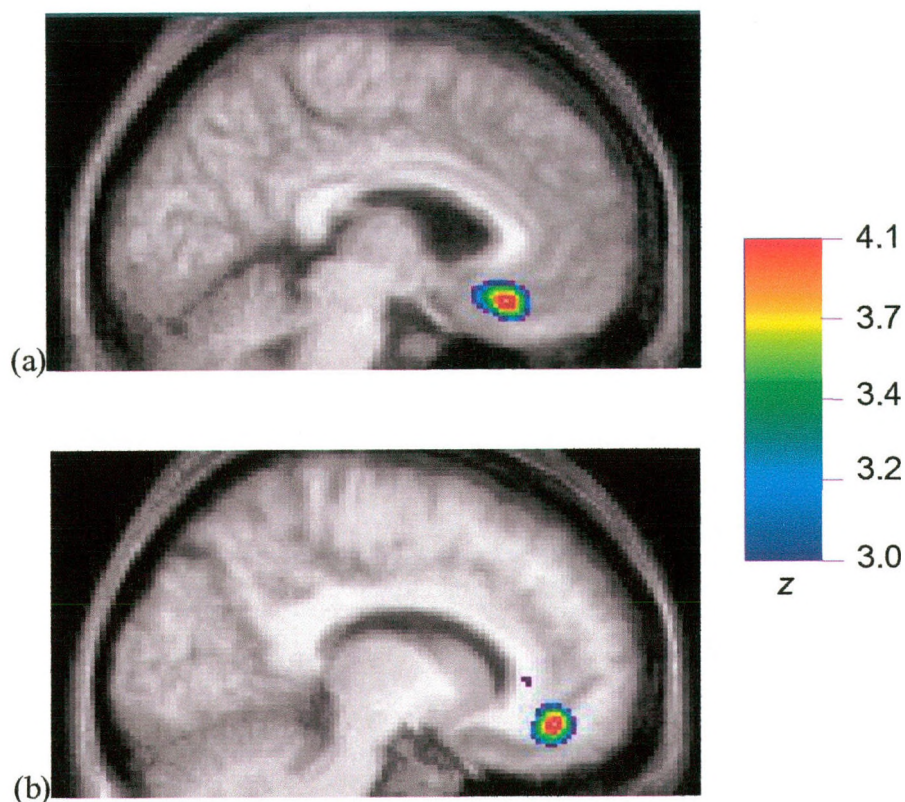


Figure 10. Merged PET-MRI images illustrating CBF changes averaged for all nine subjects when the measure of total time was again regressed against rCBF over the four experimental conditions. In this analysis, the 1-Move control condition was first subtracted from the experimental conditions to remove the effects of the visual and motor components of the task; a) the sagittal image in this figure, taken at coordinate $x = -4$ (left hemisphere), illustrates the CBF activity observed in orbitofrontal area 25; b) the sagittal image in this figure, taken at coordinate $x = 12$ (right hemisphere), illustrates the CBF activity observed in orbitofrontal area 14.

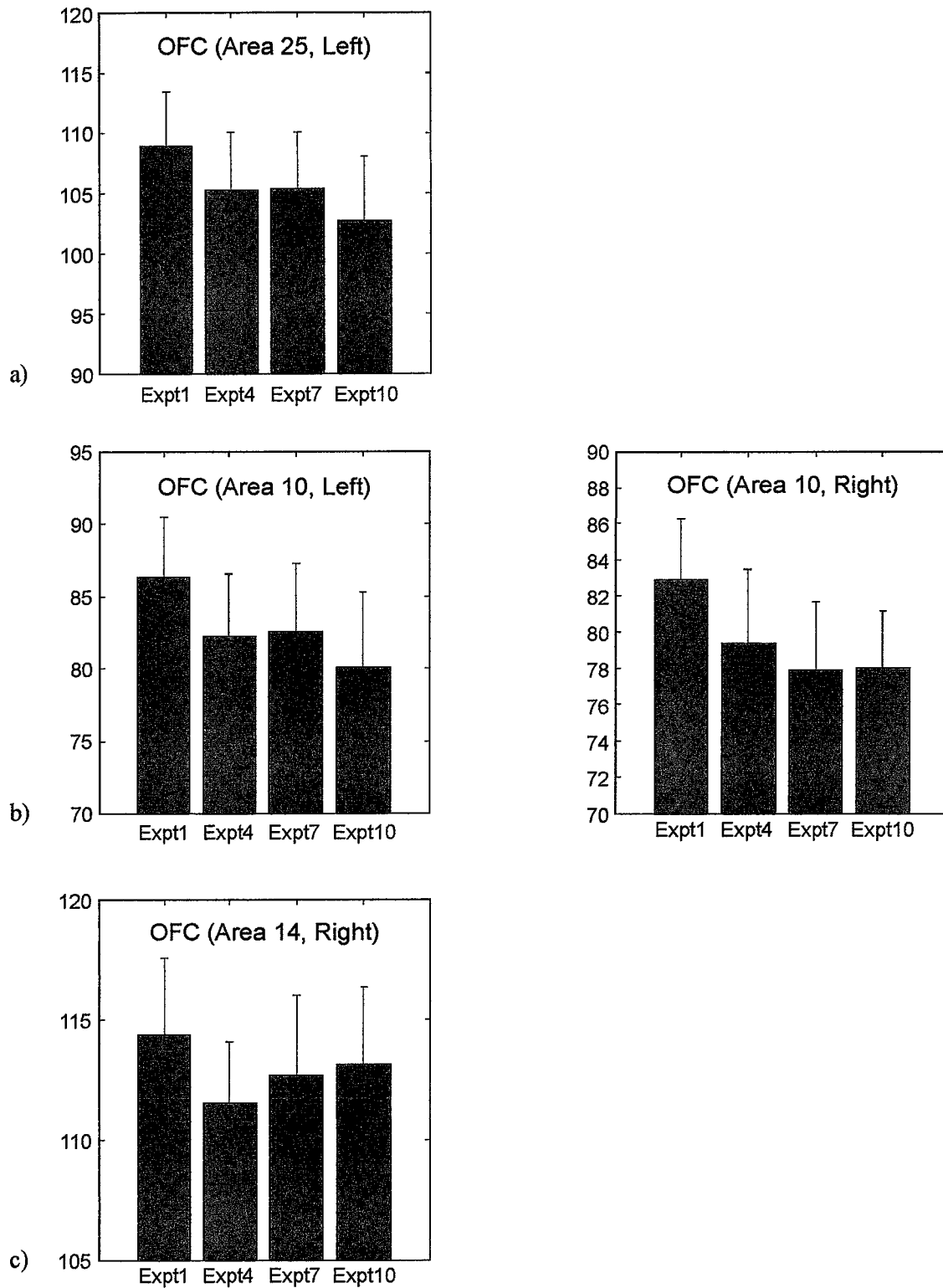


Figure 11: Graphs illustrating decreases in regional cerebral blood flow (rCBF) over the four experimental conditions in the orbitofrontal cortex: (a) Area 25, left (b) Area 10, right and left and (c) Area 14, right.

Table 1. Behavioural results on the TOL task.

	Planning	Execution	Total	% correct
<i>Block</i>	9.50	16.66	26.93	74
<i>Block</i>	8.38	13.75	22.38	69
<i>Block</i>	7.55	6.91	15.44	83
<i>Block</i>	5.95	7.34	13.83	81
<i>Block</i>	6.15	6.70	13.55	88
<i>Block</i>	5.87	7.13	13.65	83
<i>Block</i>	5.79	7.29	14.12	83
<i>Block</i>	6.59	6.43	13.20	79
<i>Block</i>	6.50	6.51	13.51	86
<i>Block</i>	5.63	6.64	12.09	86

Note: Time is reported in seconds (\pm S.D.)

Table 2. Comparison of Experimental condition 1 (EXPT1) with the 1-Move control condition.

Brain area			Coordinates			z-statistic
			x	y	z	
Experimental 1 versus 1-move control condition						
LEFT	Orbitofrontal cortex	25	-5	20	-11	5.0
	Orbitofrontal cortex	14	-17	44	-18	4.2
	dIPFC	9	-43	32	27	5.0
	Superior parietal region	7	-1	-61	57	4.8
	Superior parietal region	7	-15	-54	56	5.0
	Cerebellum	lobule VI (declive)	-13	-64	-20	4.7
1-move control condition versus Experimental 1						
No significant peaks						

Note. Activation foci in this and the other tables represent peaks of statistically significant (see text) increases in normalised CBF. This stereotaxic coordinates are expressed in millimetres. *x*: medial-lateral distance relative to the midline (positive = right hemisphere), *y*: anterior-posterior distance relative to the anterior commissure (positive = anterior), *z*: superior-inferior distance relative to the anterior commissure-posterior commissure line (positive = superior).

Table 3. Comparison of Experimental condition 4 (EXPT4) with the 1-Move control condition.

Brain area	Coordinates			z-statistic
	x	y	z	
Experimental 4 versus 1-move control condition				
LEFT Ventral striatum	-12	8	-6	3.3
Experimental 4 versus Experimental 1				
No significant peaks				

Table 4. Comparison of Experimental condition 4 (EXPT4) with Experimental condition 1 (EXPT1).

Brain area	Coordinates			z-statistic
	x	y	z	
Experimental 4 versus Experimental 1				
LEFT Ventral striatum	-7	11	-9	3.2
Experimental 1 versus Experimental 4				
No significant peaks				

Table 5. Correlations between rCBF and total time in the four experimental conditions.

Brain area			Coordinates			<i>t</i> -statistic
			x	y	z	
Positive correlations						
LEFT	Orbitofrontal cortex	25	-3	25	-15	4.69
	Orbitofrontal cortex	10	-23	60	-11	4.53
RIGHT	Orbitofrontal cortex	10	16	60	-17	4.11
Negative correlations						
No significant peaks						

Table 6. Correlations between rCBF and total time in the four experimental conditions, using the 1-Move control condition.

Brain area			Coordinates			<i>t</i> -statistic
			x	y	z	
Positive correlations						
LEFT	Cingulate region	25	-4	27	-15	4.08
RIGHT	Orbitofrontal cortex	14	12	43	4	4.06
Negative correlations						
No significant peaks						

CHAPITRE III :

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion Générale

Ce mémoire avait comme but d'identifier le substrat anatomique relié à l'apprentissage d'une habileté cognitive. Ainsi, une recension des écrits concernant les processus d'apprentissage, ainsi que les régions neuroanatomiques associées à certains mécanismes cognitifs a facilité notre compréhension de ces thèmes et a mis à l'évidence les plus récentes découvertes dans le domaine des neurosciences cognitives. Subséquemment dans le cadre d'une expérimentation, l'utilisation d'une version modifiée de la tâche de la Tour de Londres (TL), de concert avec la technique d'imagerie de tomographie par émission de positons (TEP), nous a permis de découvrir les bases neuroanatomiques associées à l'apprentissage d'habiletés cognitives.

Plus spécifiquement, les objectifs de ce mémoire étaient, d'une part, d'établir qu'elles étaient les régions du cerveau activées à différents stades de l'apprentissage des habiletés nécessaires à résoudre des problèmes de planification, et d'autre part, d'identifier la nature qualitative des changements fonctionnels reliés à l'acquisition graduelle de ce type d'habileté par la pratique. Comme prévu, la résolution d'au total 90 problèmes de la TL a entraîné une performance améliorée à la tâche, tel que mesuré par des baisses significatives dans les temps de planification, d'exécution et dans le temps total de résolution des problèmes chez les participants. Il est à noter que des changements significatifs de performance ont été observés rapidement, soit après seulement 36 essais. De plus, les améliorations comportementales étaient accompagnées de changements dynamiques dans certaines régions cérébrales. Comme nous l'avions anticipé, dans la phase initiale d'apprentissage, les régions associées à la performance de la tâche correspondaient à des régions similaires à celles rapportées dans d'autres études de planification avec la TL. De ce fait, un réseau incluant les régions préfrontales dorsolatérales, orbitofrontales, pariétales supérieures, et le cervelet, a été activé par la résolution de problèmes de la TL. Au niveau de l'apprentissage comme tel, une analyse de la corrélation entre l'activité cérébrale et le temps total requis pour effectuer les problèmes a démontré une baisse du flot sanguin dans ces mêmes régions orbitofrontales tout au long de l'apprentissage. De plus, tel que prévu, une augmentation de l'activité

cérébrale dans le striatum ventral a été observée pendant que les participants solutionnaient le quatrième bloc de problème de la TL. Ces changements sont comparables à ceux rapportés dans d'autres études d'apprentissage d'habiletés cognitives et motrices. Ils sont, sans doute, dus à une réorganisation fonctionnelle reliée à l'acquisition des stratégies nécessaires lorsque les participants deviennent de plus en plus habile à solutionner des problèmes de planification. Une activation semblable au niveau du striatum ventral a également été notée lors du dixième bloc d'essais, mais celle-ci n'a pas atteint un niveau d'activité significatif. Ensemble, ces résultats démontrent la participation transitoire des noyaux gris centraux à une tâche d'apprentissage d'habileté cognitive. Également, ils suggèrent que cette forme d'apprentissage entraîne une réduction de l'activité dans les régions impliquées lors de la prise de décision, de l'estimation des réponses à effectuer, et de l'évaluation des rétroactions, ainsi qu'une augmentation de l'activité dans les structures qui contribuent aux mécanismes d'apprentissage reliés à la récompense, et à l'automatisation de nouveaux comportements appris.

Les découvertes effectuées lors de notre étude ont des retombées importantes à plusieurs niveaux. Premièrement, les résultats comportementaux démontrent à nouveau la pertinence d'utiliser notre version modifiée de la TL comme outil d'apprentissage cognitif, puisque nos participants ont tous démontré une augmentation de la performance après pratique. De plus, nous savons maintenant que cette tâche peut être utilisée, non seulement dans des populations de jeunes participants, mais aussi chez des personnes plus âgées.

Deuxièmement, en démontrant des effets d'apprentissage rapides et significatifs dans les sphères comportementale et fonctionnelle de la tâche, nos résultats soulignent l'importance fondamentale de tenir en compte les effets occasionnés par la pratique lors des études d'habiletés cognitives. Dans les expérimentations futures, il sera primordiale d'évaluer les changements que peut avoir la pratique sur certains processus mentaux, sans quoi les chercheurs risquent d'attribuer faussement les régions fonctionnelles activées aux mécanismes cognitifs suscités pendant une tâche.

Troisièmement, l'utilisation de la technique de TEP nous a permis d'identifier les régions du cerveau qui contribuent à certaines fonctions cognitives, telles que la planification, la mémoire de travail et la prise de décision. Également, nos résultats supporte la notion selon laquelle il existe une grande plasticité cérébrale en ce qui concerne le recrutement de ces parties du cerveau. Il semble que les régions cérébrales qui sous-tendent l'acquisition d'une habileté cognitive soient constamment changeantes, nous permettant ainsi de modifier nos stratégies et d'améliorer notre rendement à diverses tâches.

Quatrièmement, les résultats inédits de cette étude ont des portées au niveau de nos connaissances fondamentales de l'apprentissage, ainsi que des mécanismes pathophysiologiques de l'apprentissage. À ce sujet, certains résultats présentés dans la recensions des écrits soulignent les difficultés que peuvent avoir les patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) lors de l'apprentissage de nouvelles habiletés. Nos résultats démontrent que les noyaux gris centraux, lesquels sont affectés par la MP, participent à ce type d'apprentissage. Il est donc probable que les patients ayant la MP éprouvent des difficultés d'apprentissage cognitif à ce type de tâche. D'autres études d'imagerie cérébrale chez ces patients seront donc nécessaires afin d'améliorer notre compréhension de cette maladie et des déficits neuropsychologiques qui y sont associés. Dans des recherches futures, les résultats de telles études pourraient même ouvrir la porte à une meilleure façon d'évaluer les effets de nouvelles avenues thérapeutiques pour la MP.

De ce fait, d'autres études pourraient employer la version modifiée de la TL chez une population de patients ayant la MP, et ce afin d'établir si ces derniers montrent un déficit d'apprentissage à la tâche. Subséquemment, l'utilisation des techniques d'imagerie, en conjonction avec la TL chez les patients ayant la MP, nous permettraient d'en savoir plus sur les substrats neuroanatomiques suscités lors de l'apprentissage chez ces gens, ainsi que les différences dynamiques qui pourraient exister entre les patients souffrant de la MP et des sujets contrôles appariés à un tel groupe clinique. Dans la même veine, l'évaluation des effets comportementaux et fonctionnels des médicaments dopaminergiques (par exemple, L-DOPA, agonistes dopaminergiques D2) pourraient

nous aider à évaluer au plan cognitif les effets de tels traitements pharmacologiques chez ces patients.

En conclusion, l'apprentissage d'habiletés, qu'elles soient cognitives, motrices ou perceptuelles affecte l'humain tout au long de sa vie. Souvent, nous apprenons de nouvelles manipulations sans même en être conscient et sans réfléchir sur les mécanismes qui sous-tendent cette capacité, puisque les gains de performance se font souvent graduellement. Par contre, il n'est pas donné à tous les individus de bénéficier de cette faculté; la preuve, des déficits d'apprentissage sont présents dans plusieurs pathologies neurologiques. Une meilleure connaissance des processus comportementaux et des circuits neuroanatomiques impliqués dans l'apprentissage nous aidera donc à mieux comprendre le fonctionnement de notre cerveau, et ainsi aider ceux qui éprouvent des difficultés à acquérir de nouvelles habiletés.

Bibliographie

Agid, Y., Ruberg, M., Dubois, B., & Pillon, B. (1987). Anatomoclinical and biochemical concepts of subcortical dementia. In S.M.Stahl, S. D. Iversen, & E. C. Goodman (Eds.), Cognitive Neurochemistry (pp. 248-271). Oxford: Oxford University Press.

Akshoomoff, N. A., Courchesne, E., & Townsend, J. (1997). Attention coordination and anticipatory control. International Review of Neurobiology, 41:575-98., 575-598.

Alberoni, M., Della, S. S., Pasetti, C., & Spinnler, H. (1988). Problem solving ability of parkinsonians. Italian Journal of Neuroscience, 9, 35-40.

Alexander, G. E. & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends in Neurosciences, 13, 266-271.

Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annual Review of Neuroscience, 9, 357-381.

Anderson, J. R. (1982). Acquisition of cognitive skill. Psychological Review, 89, 369-406.

Anderson, J. R. (1987). Skill acquisition: Compilation of weak-method problem solutions. Psychological Review, 94, 192-210.

Anderson, J. R. (1990). Cognitive Psychology and its Implications. New York: Freeman, W.H. and Company.

Anderson, J. R. (1981). Cognitive skills and their acquisition. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Anderson, J. R. (1983). The architecture of cognition. Harvard: Harvard University Press.

Anderson, P., Anderson, V., & Lajoie, G. (1995). The Tower of London test: Validation and standardization for pediatric populations. Journal of the International Neuropsychological Society, *1*, 537-544.

Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Arndt, S., Cizadlo, T., Rezai, K., Watkins, G. L., Ponto, L. L., & Hichwa, R. D. (1995a). I. PET studies of memory: novel and practiced free recall of complex narratives. Neuroimage, *2*, 284-295.

Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Watkins, G. L., Ponto, L. L., & Hichwa, R. D. (1995b). II. PET studies of memory: novel versus practiced free recall of word lists. Neuroimage, *2*, 296-305.

Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Paradiso, S., Cizadlo, T., Arndt, S., Watkins, G. L., Ponto, L. L., & Hichwa, R. D. (1999). The cerebellum plays a role in conscious episodic memory retrieval. Human Brain Mapping, *8*, 226-234.

Baddeley, A. & Wilson, B. (1988). Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. Brain and Cognition, *7*, 212-230.

Baker, S. C., Rogers, R. D., Owen, A. M., Frith, C. D., Dolan, R. J., Frackowiak, R. S., & Robbins, T. W. (1996). Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. Neuropsychologia, *34*, 515-526.

Barbas, H. (2000a). Complementary roles of prefrontal cortical regions in cognition, memory, and emotion in primates. Advances in Neurology, *84:87-110.*, 87-110.

Barbas, H. (2000b). Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. Brain Research Bulletin, *52*, 319-330.

Bartok, J. A., Martin, E. M., Pitrak, D. L., Novak, R. M., Pursell, K. J., Mullane, K. M., & Harrow, M. (1997). Working memory deficits in HIV-seropositive drug users. Journal of the International Neuropsychological Society, 3, 451-456.

Beauchamp, M. H., Ouellet, M.-C., & Doyon, J. (2000, October). Effet du vieillissement normal dans l'apprentissage d'une habilité cognitive mesuré à l'aide d'une version informatisée de la tâche de la Tour de Londres. Poster session presented at the annual meeting of the Société Québécoise pour la Recherche en Psychologie, Hull, Ontario.

Bechara, A., Damasio, H., & Damasio, A. R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. Cerebral Cortex, 10, 295-307.

Benzing, W. C. & Squire, L. R. (1989). Preserved learning and memory in amnesia: intact adaptation-level effects and learning of stereoscopic depth. Behavioral Neuroscience, 103, 538-547.

Bloedel, J. R. (1992). Functional Heterogeneity with Structural Homogeneity : How Does the Cerebellum Operate? Behavioral and Brain Sciences, 15, 666-678.

Bloedel, J. R., Bracha, V., Shimansky, Y., & Milak, M. S. (1996). The Role of the Cerebellum in the Acquisition of Complex Volitional Forelimb Movements. In J.R.Bloedel, T. J. Ebner, & S. P. Wise (Eds.), The Acquisition of Motor Behavior in Vertebrates (pp. 319-341). Cambridge, Massachusetts: MIT Press.

Boller, F., Passafiume, D., Keefe, N. C., Rogers, K., Morrow, L., & Kim, Y. (1984). Visuospatial impairment in Parkinson's disease: Role of perceptual and motor factors. Archives of Neurology, 41, 485-490.

Bordens, K. S. & Abbott, B. B. (1996). Research design and methods : A process approach. (3 ed.) Mountain View, CA: Mayfield Publishing Compagny.

Bowen, F. P., Kamienny, R. S., Burns, M. M., & Yahr, M. (1975). Parkinsonism: effects of levodopa treatment on concept formation. Neurology, 25, 701-704.

Bower, J. M. (1997). Control of sensory data acquisition. International Review of Neurobiology, 41, 489-513.

Bracke-Tolkmitt, R., Linden, A., Canavan, A. G. M., Rockstroh, B., Scholz, E., Wessel, K., & Dienne, H. C. (1989). The cerebellum contributes to mental skills. Behavioural Neuroscience, 103, 442-446.

Brandt, J. & Butters, N. (1986). The neuropsychology of Huntington's disease. Trends in Neurosciences, 9, 118-120.

Brown, R. G. & Marsden, C. D. (1988). 'Subcortical dementia': the neuropsychological evidence. Neuroscience, 25, 363-387.

Brown, R. G. & Marsden, C. D. (1990). Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. Trends in Neurosciences, 13, 21-29.

Bruyn, G. W., Dots, G. T., & Dom, R. (1979). Huntington's chorea: current neuropathological status. In T.N.Chase, N. S. Wexler, & A. Barbeau (Eds.), Huntington's disease (pp. 83-93). New York: Raven Press.

Bustini, M., Stratta, P., Daneluzzo, E., Pollice, R., Prosperini, P., & Rossi, A. (1999). Tower of Hanoi and WCST performance in schizophrenia: problem-solving capacity and clinical correlates. Journal of Psychiatric Research, 33, 285-290.

Butters, N., Salmon, D., & Heindel, W. C. (1994). Specificity of the memory deficits associated with basal ganglia dysfunction. Revue Neurologique, 150, 580-587.

Butters, N., Wolfe, J., Martone, M., Granholm, E., & Cermak, L. S. (1985). Memory disorders associated with Huntington's Disease: Verbal recall, verbal recognition and procedural memory. Neuropsychologia, 23, 729-743.

Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. Journal of Cognitive Neuroscience, 12, 1-47.

Carlin, D., Bonerba, J., Phipps, M., Alexander, G., Shapiro, M., & Grafman, J. (2000). Planning impairments in frontal lobe dementia and frontal lobe lesion patients. Neuropsychologia, *38*, 655-665.

Carpenter, P. A., Just, M. A., & Reichle, E. D. (2000). Working memory and executive function: evidence from neuroimaging. Current Opinion in Neurobiology, *10*, 195-199.

Chafetz, M. D., Friedman, A. L., Kevorkian, C. G., & Levy, J. K. (1996). The cerebellum and cognitive function: implications for rehabilitation. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, *77*, 1303-1308.

Chochon, F., Cohen, L., van de Moortele, P. F., & Dehaene, S. (1999). Differential contributions of the left and right inferior parietal lobules to number processing. Journal of Cognitive Neuroscience, *11*, 617-630.

Cleeremans, A., Destrebecqz, A., & Boyer, M. (1998). Implicit learning: news from the front. Trends in Cognitive Sciences, *2*, 406-416.

Cockburn, J. (1995). Performance on the Tower of London test after severe head injury. Journal of the International Neuropsychological Society, *1*, 537-544.

Cohen, N. J., Eichenbaum, H., Deacedo, B. S., & Corkin, S. (1985). Different memory systems underlying acquisition of procedural and declarative knowledge. Annals of the New York Academy of Science, *444*, 54-71.

Cohen, N. J., Poldrack, R. A., & Eichenbaum, H. (1997). Memory for items and memory for relations in the procedural/declarative memory framework. Memory, *5*, 131-178.

Cohen, N. J. & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. Science, *210*, 207-210.

Cooper, J. A., Sagar, H. J., Jordan, N., Harvey, N. S., & Sullivan, E. V. (1991). Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. Brain, *114*, 2095-2122.

Corsi, P. M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. Dissertation Abstracts International, *34*, 819B.

Culbertson, W. C. & Zillmer, E. A. (1998). The construct validity of the Tower of London as a measure of the executive functioning of ADHD children. Assessment, *5*, 215-226.

D'Esposito, M., Detre, J. A., Alsop, D. C., Shin, R. K., Atlas, S., & Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. Nature, *378*, 279-281.

Dagher, A., Owen, A. M., Boecker, H., & Brooks, D. J. (1999). Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. Brain, *122*, 1973-1987.

Dagher, A., Owen, A. M., Boecker, H., & Brooks, D. J. (2001). The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease. Brain, *124*, 1020-1032.

Damasio, A. R. (1994). Descartes' error and the future of human life. Scientific American, *271*, 144.

Daum, I., Ackermann, H., Schugens, M. M., Reimold, C., Dichgans, J., & Birbaumer, N. (1993). The Cerebellum and Cognitive Functions in Humans. Behavioral Neuroscience, *107*, 411-419.

Daum, I., Schugens, M. M., Spieker, S., Poser, U., Schonle, P. W., & Birbaumer, N. (1995). Memory and skill acquisition in Parkinson's disease and frontal lobe dysfunction. Cortex, *31*, 413-432.

Decety, J., Sjolholm, H., Ryding, E., Stenberg, G., & Ingvar, D. H. (1990). The cerebellum participates in mental activity: tomographic measurements of regional cerebral blood flow. Brain Research, 535, 313-317.

Dehaene, S. & Changeux, J. P. (1997). A hierarchical neuronal network for planning behavior. Proceedings of the National Academy of Sciences, 94, 13293-13298.

Desmond, J. E. & Fiez, J. A. (1998). Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. Trends in Cognitive Sciences, 2, 355-362.

Diamond, A. (2000). Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. Child Development, 71, 44-56.

Dienes, Z. & Berry, D. (1997). Implicit learning: Below the subjective threshold. Psychonomic Bulletin and Review, 4, 3-23.

Downes, J. J., Roberts, A. C., Sahakian, B. J., Evenden, J. L., Morris, R. G., & Robbins, T. W. (1989). Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated parkinson's disease: evidence for a specific attentional dysfunction. Neuropsychologia, 27, 1329-1343.

Doyon, J. (1997). Skill learning. In J.D.Schmahmann (Ed.), The cerebellum and cognition (pp. 273-294). San Diego: Academic Press.

Doyon, J., Gaudreau, D., Laforce, R. J., Castonguay, M., Bedard, P. J., Bedard, F., & Bouchard, J. P. (1997). Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. Brain and Cognition, 34, 218-245.

Doyon, J., Owen, A. M., Petrides, M., Sziklas, V., & Evans, A. C. (1996). Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. European Journal of Neuroscience, 8, 637-648.

Doyon, J. & Ungerleider, L. (in press). Functional anatomy of motor skill learning. Neuropsychology of Memory.

Dubois, B., Boller, F., Pillon, B., & Agid, Y. (1991). Cognitive deficits in Parkinson's disease. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), Handbook of Neuropsychology (pp. 195-240). Elsevier Science Publishers.

Dubois, B., Malapani, C., Verin, M., Rogelet, P., Deweer, B., & Pillon, B. (1994). Cognitive functions and the basal ganglia: the model of Parkinson disease. Revue Neurologique, *150*, 763-770.

Duncan, J. & Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. Trends in Neurosciences, *23*, 475-483.

Elliott, R., Baker, S. C., Rogers, R. D., O'Leary, D. A., Paykel, E. S., Frith, C. D., Dolan, R. J., & Sahakian, B. J. (1997). Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. Psychological Medicine, *27*, 931-942.

Elliott, R., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2000). Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. Cerebral Cortex, *10*, 308-317.

Elliott, R., Rees, G., & Dolan, R. J. (1999). Ventromedial prefrontal cortex mediates guessing. Neuropsychologia, *37*, 403-411.

Evans, A. C., Marrett, S., Neelin, P., Collins, L., Worsley, K., Dai, W., Milot, S., Meyer, E., & Bub, D. (1992). Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. Neuroimage, *1*, 43-63.

Ferraro, F. R., Balota, D. A., & Connor, L. T. (1993). Implicit memory and the formation of new associations in nondemented Parkinson's disease individuals and individuals with senile dementia of the Alzheimer type: a serial reaction time (SRT) investigation. Brain and Cognition, *21*, 163-180.

Fiez, J. A. (1996). Cerebellar contributions to cognition. Neuron, *16*, 13-15.

Fiez, J. A., Petersen, S. E., Cheney, M. K., & Raichle, M. E. (1992). Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. A single case study. Brain, 115, 155-178.

Fitts, P. M. (1964). Perceptual-motor skill learning. In A.W.Melton (Ed.), Categories of human learning. New York: Academic Press.

Fitts, P. M. & Postner, M. I. (1967). Human performance. Belmont, CA: Brooks/Cole.

Fletcher, P., Buchel, C., Josephs, O., Friston, K., & Dolan, R. (1999). Learning-related neuronal responses in prefrontal cortex studied with functional neuroimaging. Cerebral Cortex, 9, 168-178.

Fletcher, P. C. & Henson, R. N. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. Brain, 124, 849-881.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: A practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research, 12, 189-198.

Fox, P. T., Perlmutter, J. S., & Raichle, M. E. (1985). A stereotactic method of anatomical localization for positron emission tomography. Journal of Computer Assisted Tomography, 9, 141-153.

Fox, P. T. & Raichle, M. E. (1984). Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography. Journal of Neurophysiology, 51, 1109-1120.

Friston, K. J., Frith, C. D., Passingham, R. E., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. (1992). Motor practice and neurophysiological adaptation in the cerebellum: a positron tomography study. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 248, 223-228.

Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. Neuroscience Research, 39, 147-165.

Fuster, J. M. (1985). The prefrontal cortex, mediator of cross-temporal contingencies. Human Neurobiology, 4, 169-179.

Fuster, J. M. (1993). Frontal lobes. Current Opinion in Neurobiology 3, 160-165.

Fuster, J. M. (1997). Network memory. Trends in Neurosciences, 20, 451-459.

Fuster, J. M. (2000a). Executive frontal functions. Experimental Brain Research, 133, 66-70.

Fuster, J. M. (2000b). Prefrontal neurons in networks of executive memory. Brain Research Bulletin, 52, 331-336.

Fuster, J. M., Bauer, R. H., & Jervey, J. P. (1985). Functional interactions between inferotemporal and prefrontal cortex in a cognitive task. Brain Research, 330, 299-307.

Garavan, H., Kelley, D., Rosen, A., Rao, S. M., & Stein, E. A. (2000). Practice-related functional activation changes in a working memory task. Microscopic Research Techniques, 51, 54-63.

Glosser, G. & Goodglass, H. (1990). Disorders in executive control functions among aphasic and other brain-damaged patients. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 12, 485-501.

Goel, V. & Grafman, J. (1995). Are the frontal lobes implicated in "planning" functions? Interpreting data from the Tower of Hanoi. Neuropsychologia, 33, 623-642.

Goldenberg, G., Podreka, I., Muller, C., & Deecke, L. (1989). The relationship between cognitive deficits and frontal lobe function in patients with Parkinson's disease: An emission computerized tomography study. Behavioural Neurology, 2, 79-87.

Goldman-Rakic, P. S. (1987). Development of cortical circuitry and cognitive function. Child Development, 58, 601-622.

Goldman-Rakic, P. S. (1988). Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. Annual Review of Neuroscience, 11, 137-156.

Gotham, A. M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1988). 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. Brain, 111, 299-321.

Goto, S., Hirano, A., & Rojas-Corona, R. R. (1989). An immunohistochemical investigation of the human neostriatum in Huntington's disease. Annals of Neurology, 25, 298-304.

Graf, P. & Schacter, D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, 11, 501-518.

Grafman, J., Litvan, I., Massaquoi, S., Stewart, M., Sirigu, A., & Hallett, M. (1992). Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. Neurology, 42, 1493-1496.

Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. (1995). Functional mapping of sequence learning in normal humans. Journal of Cognitive Neuroscience, 7, 497-510.

Grafton, S. T., Mazziotta, J. C., Presty, S., Friston, K. J., Frackowiak, R. S., & Phelps, M. E. (1992). Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. Journal of Neuroscience, 12, 2542-2548.

Graveland, G. A., Williams, R. S., & DiFiglia, M. (1985). Evidence for degenerative and regenerative changes in neostriatal spiny neurons in Huntington's disease. Science, 227, 770-773.

Graybiel, A. M., Aosaki, T., Flaherty, A. W., & Kimura, M. (1994). The basal ganglia and adaptive motor control. Science, 265, 1826-1831.

Graybiel, A. M. & Kimura, M. (1995). Adaptive neural networks in the basal ganglia. In J.C.Houk, J. C. Davis, & R. Beisteiner (Eds.), Models of Information Processing in the Basal Ganglia (pp. 103-116). London: MIT Press.

Haier, R. J., Siegel, B. V., Jr., MacLachlan, A., Soderling, E., Lottenberg, S., & Buchsbaum, M. S. (1992). Regional glucose metabolic changes after learning a complex visuospatial/motor task: a positron emission tomographic study. Brain Research, *570*, 134-143.

Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Yeo, R. A., & Marder, E. (1990). Procedural memory in Parkinson's disease: impaired motor but not visuoperceptual learning. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, *12*, 323-339.

Hazeltine, E., Grafton, S. T., & Ivry, R. (1997). Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. Brain, *120*, 123-140.

Heindel, W. C., Butters, N., & Salmon, D. P. (1988). Impaired learning of a motor skill in patients with Huntington's disease. Behavioral Neuroscience, *102*, 141-147.

Heindel, W. C., Salmon, D. P., Shults, C. W., Walicke, P. A., & Butters, N. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. Journal of Neuroscience, *9*, 582-587.

Hintzman, D. L. (1984). Episodic versus semantic memory: A distinction whose time has come and gone? Behavioral and Brain Sciences, *7*, 240-241.

Hoover, J. E. & Strick, P. L. (1993). Multiple output channels in the basal ganglia. Science, *259*, 819-821.

Hornykiewicz, O. (1993). Parkinson's disease and the adaptive capacity of the nigrostriatal dopamine system: possible neurochemical mechanisms. Advances in Neurology, *60*, 140-147.

Howell, D. C. (1992). Statistical methods for psychology. (3rd ed.) Belmont, CA: Duxbury Press.

Hughes, C., Russell, J., & Robbins, T. W. (1994). Evidence for executive dysfunction in autism. Neuropsychologia, *32*, 477-492.

Humphreys, M. S., Bain, J. D., & Pike, R. (1989). Different ways to cue a coherent memory system: A theory for episodic, semantic, and procedural task. Psychological Review, *96*, 208-233.

Iacoboni, M., Woods, R. P., & Mazziotta, J. C. (1996). Brain-behavior relationships: evidence from practice effects in spatial stimulus-response compatibility. Journal of Neurophysiology, *76*, 321-331.

Ito, M. (1993). New concepts in cerebellar function. Revue Neurologique, *149*, 596-599.

Ivry, R. (1997). Cerebellar timing systems. International Review of Neurobiology, *41*, 555-573.

Jacoby, L. L. (1983a). Perceptual enhancement: Persistent effects of an experience. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, *9*, 21-38.

Jacoby, L. L. (1983b). Remembering the data: Analyzing interactive processes in reading. Journal of Verbal Learning and Behavior, *22*, 485-508.

Jacoby, L. L. & Witherspoon, D. (1982). Remembering without awareness. Canadian Journal of Psychology, *32*, 300-324.

Jansma, J. M., Slagter, H. A., Ramsey, N. F., & Kahn, R. S. (1999) Practice-related brain-activity changes in a Sternberg task. NeuroImage, *9*[6], S925.

Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. Journal of Neuroscience, 14, 3775-3790.

Johnson, M. K. & Hasher, L. (1987). Human learning and memory. Annual Review of Psychology, 38, 631-668.

Jonides, J., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Minoshima, S., & Mintun, M. A. (1993). Spatial working memory in humans as revealed by PET. Nature, 363, 623-625.

Karni, A. (1996). The acquisition of perceptual and motor skills: a memory system in the adult human cortex. Cognitive Brain Research, 5, 39-48.

Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. Nature, 377, 155-158.

Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience- driven changes in primary motor cortex. Proceedings of the National Academy of Sciences, 95, 861-868.

Kassubek, J., Schmidtke, K., Kimmig, H., Lucking, C. H., & Greenlee, M. W. (2001). Changes in cortical activation during mirror reading before and after training: an fMRI study of procedural learning. Brain Research: Cognitive Brain Research, 10, 207-217.

Kim, S. G., Ugurbil, K., & Strick, P. L. (1994). Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. Science, 265, 949-951.

Kish, S. J., Shannak, K., & Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. New England Journal of Medicine, 318, 876-880.

Knopman, D. & Nissen, M. J. (1991). Procedural learning is impaired in Huntington's disease: evidence from the serial reaction time task. Neuropsychologia, *29*, 245-254.

Knowlton, B. J., Ramus, S. J., & Squire, L. R. (1992). Intact artificial grammar learning in amnesia: dissociation of classification learning and explicit memory for specific instances. Psychological Science, *3*, 172-179.

Knowlton, B. J. & Squire, L. R. (1994). The information acquired during artificial grammar learning. Journal of Experimental Psychology : Learning, Memory and Cognition, *20*, 79-91.

Koechlin, E., Basso, G., Pietrini, P., Panzer, S., & Grafman, J. (1999). The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. Nature, *399*, 148-151.

Lange, K., Robbins, T., Marsden, C., James, M., Owen, A. M., & Paul, J. M. (1992). L-Dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. Psychopharmacology, *107*, 394-404.

Lees, A. J. & Smith, E. (1983). Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. Brain, *106*, 257-270.

Leiner, H. C., Leiner, A. L., & Dow, R. S. (1986). Does the cerebellum contribute to mental skills? Behavioral Neuroscience, *100*, 443-454.

Leiner, H. C., Leiner, A. L., & Dow, R. S. (1993). Cognitive and language functions of the human cerebellum. Trends in Neurosciences, *16*, 444-447.

Leiner, H. C., Leiner, A. L., & Dow, R. S. (1995). The Underestimated Cerebellum. Human Brain Mapping, *2*, 244-254.

Levin, H. S., Culhane, K. A., Fletcher, J. M., Mendelsohn, D. B., Lilly, M. A., Harward, H., Chapman, S. B., Bruce, D. A., Bertolino-Kusnerik, L., & Eisenberg, H. M.

(1994). Dissociation between delayed alternation and memory after pediatric head injury: relationship to MRI findings. Journal of Child Neurology, *9*, 81-89.

Levin, H. S., Song, J., Scheibel, R. S., Fletcher, J. M., Harward, H., Lilly, M., & Goldstein, F. (1997). Concept formation and problem-solving following closed head injury in children. Journal of the International Neuropsychological Society, *3*, 598-607.

Levy, R. & Goldman-Rakic, P. S. (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. Experimental Brain Research, *133*, 23-32.

Lezak, M. D. (1995). Neuropsychological assessment. (3 ed.) Oxford: Oxford University Press.

Logan, G. D. (1985). Skill and automaticity : Relations, implications, and future directions. Canadian Journal of Psychology, *39*, 367-386.

Luciana, M. & Nelson, C. A. (1998). The functional emergence of prefrontally-guided working memory systems in four- to eight-year-old children. Neuropsychologia, *36*, 273-293.

Lussier, F., Guerin, F., Dufresne, A., & Lassonde, M. (1998). Étude normative développementale des fonctions exécutives: La Tour de Londres. Approches Neuropsychologiques des Apprentissages chez l'Enfant, *10*, 42-52.

Madden, D. J., Turkington, T. G., Provenzale, J. M., Denny, L. L., Hawk, T. C., Gottlob, L. R., & Coleman, R. E. (1999). Adult age differences in the functional neuroanatomy of verbal recognition memory. Human Brain Mapping, *7*, 115-135.

Marsden, C. (1982). The mysterious motor function of the basal ganglia: The Robert Wartenberg Lecture. Neurology, *32*, 514-539.

Marsden, C. D. (1992). Dopamine and basal ganglia disorders in human. Seminars in the Neurosciences, *4*, 149-159.

- Martone, M., Butters, N., Payne, M., Becker, J. T., & Sax, D.S. (1984). Dissociations between skill learning and verbal recognition in amnesia and dementia. Archives of Neurology, *41*, 965-970.
- McCarthy, G., Luby, M., Gore, J., & Goldman-Rakic, P. (1997). Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by functional MRI. Journal of Neurophysiology, *77*, 1630-1634.
- Middleton, F. A. & Strick, P. L. (1994). Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. Science, *266*, 458-461.
- Middleton, F. A. & Strick, P. L. (1997). Cerebellar output channels. International Review of Neurobiology, *41*, 61-82.
- Middleton, F. A. & Strick, P. L. (1998). Cerebellar output: motor and cognitive channels. Trends in Cognitive Sciences, *2*, 348-354.
- Middleton, F. A. & Strick, P. L. (2000a). Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. Brain Research: Brain Research Review, *31*, 236-250.
- Middleton, F. A. & Strick, P. L. (2000b). Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. Brain and Cognition, *42*, 183-200.
- Middleton, F. A. & Strick, P. L. (2001). Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. Journal of Neuroscience, *21*, 700-712.
- Miller, E. K. (2000). The prefrontal cortex: no simple matter. NeuroImage, *11*, 447-450.
- Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. Annual Review of Neuroscience, *24*:167-202., 167-202.
- Milner, B. (1971). Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. British Medical Bulletin, *27*, 272-277.

Milner, B. (1982). Some cognitive effects of frontal-lobe lesions in man. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 298, 211-226.

Milner, B., Corkin, S., & Teuber, H.-L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study. Neuropsychologia, 6, 215-234.

Mishkin, M. (1982). A memory system in the monkey. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 298, 83-95.

Mishkin, M. & Appenzeller, T. (1987). The anatomy of memory. Scientific American, 256, 80-89.

Morris, R. G., Ahmed, S., Syed, G. M., & Toone, B. K. (1993). Neural correlates of planning ability: frontal lobe activation during the Tower of London test. Neuropsychologia, 31, 1367-1378.

Morris, R. G., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Evenden, J. L., Heald, A., & Robbins, T. W. (1988). Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 51, 757-766.

Morris, R. G., Rushe, T., Woodruffe, P. W., & Murray, R. M. (1995). Problem solving in schizophrenia: a specific deficit in planning ability. Schizophrenia Research, 14, 235-246.

Moscovitch, M., Vriezen, E., & Goshen-Gottstein, Y. (1993). Implicit tests of memory in patients with focal lesions or degenerative brain disorders. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), Handbook of Neuropsychology (Vol. 8 ed., pp. 133-173). Amsterdam: Elsevier.

Musen, G., Shimamura, A. P., & Squire, L. R. (1990). Intact text-specific reading skill in amnesia. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, 16, 1068-1076.

Nadel, L. (1992). Multiple memory systems: What and why. Journal of Cognitive Neuroscience, 4, 179-188.

Newell, A. & Rosenbloom, P. S. (1981). Mechanisms of skill acquisition and the law of practice . In J.R.Anderson (Ed.), Cognitive skills and their acquisition (pp. 1-55). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

Nissen, M. J. & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. Cognitive Psychology, 19, 1-32.

O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. Nature Neuroscience, 4, 95-102.

Ouellet, M.-C. (1998). Apprentissage d'une habileté cognitive mesuré à l'aide du test de la Tour de Londres. Maîtrise en psychologie Université Laval.

Owen, A. M. (1997). Cognitive planning in humans: neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspectives. Progress in Neurobiology, 53, 431-450.

Owen, A. M. (2000). The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. Experimental Brain Research, 133, 33-43.

Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. Neuropsychologia, 28, 1021-1034.

Owen, A. M., Doyon, J., Dagher, A., Sadikot, A., & Evans, A. C. (1998). Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. Brain, 121, 949-965.

Owen, A. M., Doyon, J., Petrides, M., & Evans, A. C. (1996a). Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. European Journal of Neuroscience, 8, 353-364.

Owen, A. M., Evans, A. C., & Petrides, M. (1996b). Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study. Cerebral Cortex, 6, 31-38.

Owen, A. M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., Quinn, N. P., Lange, K. W., & Robbins, T. W. (1992). Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. Brain, 115, 1727-1751.

Owen, A. M. & Robbins, T. W. (1993a). Comparative Neuropsychology of Parkinsonian Syndromes. In E.Ch.Wolters & P. Scheltens (Eds.), Mental Dysfunction in Parkinson's disease (pp. 221-242).

Owen, A. M., Roberts, A. C., Hodges, J. R., Summers, B. A., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1993b). Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. Brain, 116, 1159-1175.

Owen, A. M., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Summers, B. A., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1995). Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. Neuropsychology, 33, 1-24.

Pantelis, C., Barnes, T. R., Nelson, H. E., Tanner, S., Weatherley, L., Owen, A. M., & Robbins, T. W. (1997). Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. Brain, 120, 1823-1843.

Passingham, R. E., Jueptner, M., Frith, C. D., Brooks, D. J., & Frackowiak, R. S. (1995). An Analysis of Motor Learning. Human Brain Mapping, Supplement1, 410.

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

Peigneux, P., Maquet, P., Van der Linden, M., Meulemans, T., Degueldre, C., Delfiore, G., Luxen, A., Cleeremans, A., & Franck, G. (1999). Left inferior frontal cortex is involved in probabilistic serial reaction time learning. Brain and Cognition, 40, 215-219.

Petersen, S. E., Van Mier, H., Fiez, J. A., & Raichle, M. E. (1998). The effects of practice on the functional anatomy of task performance. Proceedings of the National Academy of Sciences, 95, 853-860.

Pettersson, K. M., Elfgren, C., & Ingvar, M. (1999). Learning-Related Effects and Functional Neuroimaging. Human Brain Mapping, 7, 234-243.

Petri, H. L. & Mishkin, M. (1994). Behaviorism, cognitivism and the neuropsychology of memory. American Scientist, 82, 30-37.

Petrides, M. (1994). Frontal Lobes and Working Memory : Evidence from Investigations of the Effects of Cortical Excisions in Nonhuman Primates. In F.Boller & J. Grafman (Eds.), Handbook of Neuropsychology (pp. 59-82). Elsevier Science.

Petrides, M. (1996). Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. Philosophical Transactions of the Royal Socociety of London, B : Biological Sciences, 351, 1455-1461.

Petrides, M. & Milner, B. (1982). Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. Neuropsychologia, 20, 249-262.

Petrides, M. & Pandya, D. P. (1994). Comparative architectonic analysis of the human and macaque frontal cortex. In J.Grafman & F. Boller (Eds.), Handbook of Neuropsychology (pp. 17-58). Amsterdam: Elsevier.

Pillon, B., Dubois, B., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1986). Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. Neurology, 36, 1179-1185.

Poldrack, R. A., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1998). The neural basis of visual skill learning: an fMRI study of mirror reading. Cerebral Cortex, *8*, 1-10.

Poldrack, R. A. & Gabrieli, J. D. (2001). Characterizing the neural mechanisms of skill learning and repetition priming: evidence from mirror reading. Brain, *124*, 67-82.

Poldrack, R. A., Prabhakaran, V., Seger, C. A., & Gabrieli, J. D. (1999). Striatal activation during acquisition of a cognitive skill. Neuropsychology, *13*, 564-574.

Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C. (1997). Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. Psychological Medicine, *27*, 1277-1285.

Raichle, M. E. (1998). The neural correlates of consciousness: an analysis of cognitive skill learning. Philosophical Transcripts of the Royal Society of London, B : Biological Sciences, *353*, 1889-1901.

Raichle, M. E., Fiez, J. A., Videen, T. O., MacLeod, A. M., Pardo, J. V., Fox, P. T., & Petersen, S. E. (1994). Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. Cerebral Cortex, *4*, 8-26.

Raichle, M. E., Martin, W. R., Herscovitch, P., Mintun, M. A., & Markham, J. (1983). Brain blood flow measured with intravenous H₂(15)O. II. Implementation and validation. Journal of Nuclear Medicine, *24*, 790-798.

Rao, S. M., Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Bobholz, J. A., Binder, J. R., Hammeke, T. A., Frost, J. A., Myklebust, B. M., Jacobson, R. D., Bandettini, P. A., & Hyde, J. S. (1995). Functional MRI Correlates of Cognitive-Motor Learning. Human Brain Mapping, Supplement1, 412.

Rapoport, M., van-Reekum, R., & Mayberg, H. (2000). The role of the cerebellum in cognition and behavior: A selective review. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience, *12*, 193-198.

Rauch, S. L., Savage, C. R., Brown, H. D., Curran, T., Alpert, N. M., Kendrick, A., Fischman, A. J., & Kosslyn, S. (1995). A PET investigation of implicit and explicit sequence learning. Human Brain Mapping, *3*, 271-286.

Rezaï, K., Andreasen, N. C., Alliger, R., Cohen, G., Swayze, V., & O'Leary, D. S. (1993). The neuropsychology of the prefrontal cortex. Archives of Neurology, *50*, 636-642.

Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Lange, K. W., Lees, A. J., Leigh, P. N., Marsden, C. D., Quinn, N. P., & Summers, B. A. (1994). Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, *57*, 79-88.

Roediger, H. L. (1984). Does current evidence from dissociation experiments favor the episodic/semantic dissociation? Behavioral and Brain Sciences, *7*, 252-254.

Roediger, H. L. & McDermott, K. B. (1993). Implicit memory in normal human subjects. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), Handbook of neuropsychology, Vol.8 (pp. 63-131). Elsevier Science Publishers.

Rogers, R. D., Owen, A. M., Middleton, H. C., Williams, E. J., Pickard, J. D., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1999). Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. Journal of Neuroscience, *19*, 9029-9038.

Roncacci, S., Troisi, E., Carlesimo, G. A., Nocentini, U., & Caltagirone, C. (1996). Implicit memory in parkinsonian patients: evidence for deficit skill learning. European Neurology, *36*, 154-159.

Rosenbloom, P. & Newell, A. (1986). The chunking of goal hierarchies: A generalised model of practice. In R.S. Michalski, J.G. Carbonel, & J.M. Mitchel (Eds.), Machine learning II: an artificial intelligence approach. Los Altos, CA: Kaufman.

Rousseux, M., Godefroy, O., Cabaret, M., Benaim, C., & Pruvo, J. P. (1996). Analysis and course of cognitive deficits after rupture of aneurysms of the anterior communicating artery. Revue Neurologique, *152*, 678-687.

Rowe, J. B., Owen, A. M., Johnsrude, I. S., & Passingham, R. E. (2001). Imaging the mental components of a planning task. Neuropsychologia, *39*, 315-327.

Sagar, H. J., Cohen, N. J., Sullivan, E. V., Corkin, S., & Growdon, J. H. (1988). Remote memory function in alzheimer's disease and parkinson's disease. Brain, *111*, 185-206.

Saint-Cyr, J. A., Taylor, A. E., & Lang, A. E. (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. Brain, *111*, 941-959.

Sakai, K., Hikosaka, O., Miyauchi, S., Takino, R., Sasaki, Y., Uemura, T., & Koizumi, B. (1998). Transition of Brain Activation from Frontal to Parietal Areas in Visuomotor Sequence Learning. Journal of Neuroscience, *18*, 1827-1840.

Salmon, D. P. & Butters, N. (1995). Neurobiology of skill and habit learning. Current Opinion in Neurobiology, *5*, 184-190.

Scatton, B., Javoy-Agid, F., Rouquier, L., Dubois, B., & Agid, Y. (1983). Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. Brain Research, *275*, 321-328.

Schacter, D. L. (1987). Implicit memory: history and current status. Journal of Experimental Psychology : Learning, Memory, and Cognition, *13*, 501-518.

Schacter, D. L., Chiu, C. Y., & Ochsner, K. N. (1993). Implicit memory: a selective review. Annual Review of Neurosciences, *16*, 159-182.

Schacter, D. L. & Graf, P. (1986). Preserved learning in amnesic patients: perspectives from research on direct priming. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, *8*, 727-743.

Schacter, D. L. & Tulving, E. (1994). Memory systems. Cambridge, MA: MIT Press.

Schmahmann, J. D. (1991). An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. Archives of Neurology, 48, 1178-1187.

Schmahmann, J. D. (1996). From movement to thought : Anatomic Substrates of the Cerebellar Contribution to Cognitive Processing. Human Brain Mapping, 4, 174-198.

Schmand, B., Brand, N., & Kuipers, T. (1992). Procedural learning of cognitive and motor skills psychotic patients. Schizophrenia Research, 8, 157-170.

Schneider, W. & Shiffrin, R. M. (1977). Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search and attention. Psychological Review, 84, 1-66.

Schultz, W. (1994). Behavior-related activity of primate dopamine neurons. Revue Neurologique, 150, 634-639.

Scoville, W. B. & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 20, 11-21.

Seitz, R. J., Canavan, A. G., Yaguez, L., Herzog, H., Tellmann, L., Knorr, U., Huang, Y., & Homberg, V. (1994). Successive roles of the cerebellum and premotor cortices in trajectorial learning. Neuroreport, 5, 2541-2544.

Seitz, R. J., Roland, E., Bohm, C., Greitz, T., & Stone-Elander, S. (1990). Motor learning in man: a positron emission tomographic study. Neuroreport, 1, 57-60.

Shadmehr, R. & Holcomb, H. H. (1997). Neural correlates of motor memory consolidation. Science, 277, 821-825.

Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 298, 199-209.

Shallice, T. (1988). From Neuropsychology to Mental Structure. Cambridge University Press.

Shallice, T. & Burgess, P. (1991). Higher-order cognitive impairments and frontal lobe lesions in man. In H.S. Levin, H. M. Eisenberg, & A. Benton (Eds.), Frontal Lobe Function and Dysfunction (pp. 125-138). Oxford: Oxford University Press.

Shiffrin, R. M. & Schneider, W. (1977). Controlled and automatic human information processing: II Perceptual learning, automatic attending, and general theory. Psychological Review, 84, 127-190.

Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. Journal of Cognitive Neuroscience, 4, 232-243.

Squire, L. R., Knowlton, B., & Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. Annual Review of Psychology, 44, 453-495.

Squire, L. R. & Knowlton, B. J. (1995). Learning about categories in the absence of memory. Proceedings of the National Academy of Sciences, 92, 12470-12474.

Squire, L. R., Shimamura, A. P., & Graf, P. (1987). Strength and duration of priming effects in normal subjects and amnesic patients. Neuropsychologia, 25, 195-210.

Stuss, D. T. & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. Psychological Research, 63, 289-298.

Sun, R., Merrill, E., & Peterson, T. (2001). From implicit skills to explicit knowledge: a bottom up model of skill learning. Cognitive Science, 25, 203-244.

Suzuki, W. A. (1996). Neuroanatomy of the monkey entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices : Organization of cortical inputs and interconnections with amygdala and striatum. Seminars in the Neurosciences, 8, 3-12.

Tachibana, H., Aragane, K., & Sugita, M. (1995). Event-related potentials in patients with cerebellar degeneration: electrophysiological evidence for cognitive impairment. Brain Research: Cognitive Brain Research, 2, 173-180.

Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain : An Approach to Cerebral Imaging. New-York: Georg Thieme Verlag.

Tanji, J. & Hoshi, E. (2001). Behavioral planning in the prefrontal cortex. Current Opinion in Neurobiology, 11, 164-170.

Taylor, A. E., Saint-Cyr, J. A., & Lang, A. E. (1986). Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. Brain, 109, 845-883.

Temple, C. M., Carney, R. A., & Mullarkey, S. (1996). Frontal lobe function and executive skills in children with Turner's syndrome. Developmental Neuropsychology, 12, 343-363.

Teng, E. L. & Chui, H. C. (1987). The modified Mini-Mental State (3 MS) examination. Journal of Clinical Psychiatry, 48, 314-317.

Thach, W. R. (1996). On the specific role of the cerebellum in motor learning and cognition: Clues from PET activation and lesion studies in man. Behavioral and Brain Sciences, 19, 411-431.

Thach, W. T., Goodkin, H. P., & Keating, J. G. (1992). The cerebellum and the adaptive coordination of movement. Annual Review of Neurosciences, 15:403-42, 403-442.

Thompson, R. F. & Krupa, D. J. (1994). Organization of memory traces in the mammalian brain. Annual Review of Neurosciences, 17:519-49, 519-549.

Toth, J. P., Reingold, E. M., & Jacoby, L. L. (1994). Toward a redefinition of implicit memory: Process dissociations following elaborative processing and self-generation. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, 20, 290-303.

Tranel, D., Anderson, S. W., & Benton, A. (1994). Development of the concept of "executive function" and its relationship to the frontal lobes. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), Handbook of neuropsychology (pp. 125-148). Amsterdam: Elsevier.

Vandemine, D. & Hornyak, J. E. (1997). Linguistic and cognitive deficits associated with cerebellar mutism. Pediatric Rehabilitation, 1, 41-44.

VanLehn, K. (1996). Cognitive skill acquisition. Annual Review of Psychology, 47, 513-539.

Veale, D. M., Sahakian, B. J., Owen, A. M., & Marks, I. M. (1996). Specific cognitive deficits in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. Psychological Medicine, 26, 1261-1269.

Weingartner, H., Burns, S., Diebel R., & Lewitt, P. A. (1984). Cognitive impairments in parkinson's disease: distinguishing between effort-demanding and automatic cognitive processes. Psychiatry Research, 11, 223-235.

Welsh, M. C., Satterlee-Cartmell, T., & Stine, M. (1999). Towers of Hanoi and London: contribution of working memory and inhibition to performance. Brain and Cognition, 41, 231-242.

White, N. M. (1997). Mnemonic functions of the basal ganglia. Current opinion in Neurobiology, 6, 751-758.

Wichmann, T. & DeLong, M. R. (1996). Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. Current Opinion in Neurobiology, 6, 751-758.

Willingham, D. B. (1998a). A neuropsychological theory of motor skill learning. Psychological Review, 105, 558-584.

Willingham, D. B. (1998b). What differentiates declarative and procedural memories: reply to Cohen, Poldrack, and Eichenbaum (1997). Memory, 6, 689-699.

Willingham, D. B. & Goedert-Eschmann, K. (1999). The relation between implicit and explicit learning: Evidence for parallel development. Psychological Science, 10, 531-534.

Willingham, D. B. & Koroshetz, W. J. (1993). Evidence for dissociable motor skills in Huntington's disease patients. Psychobiology, 21, 173-182.

Willingham, D. B., Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1989). On the development of procedural knowledge. Journal of Experimental Psychology : Learning, Memory, and Cognition, 15, 1047-1060.

Wise, S. P. (1996). The role of basal ganglia in procedural memory. Seminars in the Neurosciences, 8, 39-46.

Worsley, K. J., Evans, A. C., Marrett, S., & Neelin, P. (1992). A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 12, 900-918.

Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A. C., Friston, K. J., & Evans, A. C. (1996). A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. Human Brain Mapping, 4, 58-73.