



**HAL**  
open science

# ORGANISATION ANATOMO-FONCTIONNELLE DU CORTEX PREFRONTAL LATERAL POUR LA MEMOIRE DE TRAVAIL

Emmanuelle Volle

► **To cite this version:**

Emmanuelle Volle. ORGANISATION ANATOMO-FONCTIONNELLE DU CORTEX PREFRONTAL LATERAL POUR LA MEMOIRE DE TRAVAIL. Neurosciences. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2007. Français. NNT : 2007PA066383 . tel-00803140

**HAL Id: tel-00803140**

**<https://theses.hal.science/tel-00803140v1>**

Submitted on 21 Mar 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE PARIS VI - PIERRE ET MARIE CURIE  
ECOLE DOCTORALE  
« CERVEAU □ COGNITION □ COMPORTEMENT »

## **DOCTORAT EN NEUROSCIENCES**

PAR

**Emmanuelle VOLLE**

Thèse dirigée par le Pr Richard LEVY

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2007

Pour obtenir le grade de docteur de l'université Paris VI

### **ORGANISATION ANATOMO-FONCTIONNELLE DU CORTEX PREFRONTAL LATERAL POUR LA MEMOIRE DE TRAVAIL**

#### **Jury □**

Pr Stéphane Lehéricy

Pr Richard Levy

Pr Olivier Godefroy

Dr Christopher Summerfield

Dr Etienne Koechlin

Dr Emmanuel Procyk

Président

Directeur

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

*A mon père, pour l'exigence*

*A ma mère pour le caractère*

*A mon frère, pour l'élégance*

*Et vice versa*

*Au crocodile, car le meilleur reste à venir...*

« La volonté du vrai, qui nous induira encore à bien des aventures périlleuses, cette fameuse véracité dont tous les philosophes ont toujours parlé avec respect, que de problèmes nous a-t-elle déjà posés ! Et quels problèmes singuliers, pernicious et équivoques ! L'histoire en est déjà longue — et cependant il semble qu'elle ne fasse que tout juste de commencer. [...] Si ce sphinx nous enseigne finalement l'art d'interroger à notre tour ? *Qu'est-ce, en nous qui veut trouver « la vérité »?* [...] En admettant que nous voulions le vrai, pourquoi pas plutôt le non-vrai ? Ou l'incertitude ? Ou même l'ignorance ? Est-ce le problème de la valeur du vrai qui s'est présenté à nous, ou bien est-ce nous qui nous sommes offerts à lui ? Qui est Œdipe ici ? Qui est le sphinx ? Il semble que ce soit un rendez-vous de questions et de problèmes. Et, le croirait-on ? Il nous semble en définitive que le problème n'avait jamais été posé jusqu'à présent, que nous sommes les premiers à le voir, à l'envisager, à l'oser. Car il comporte un risque, et peut-être le risque suprême. »

Friedrich Nietzsche

## **Remerciements**

*Merci aux institutions finançant la recherche, en particulier : l'INSERM et son poste d'accueil, la Société Française de Neurologie et l'Académie Nationale de Médecine.*

*Mes remerciements vont directement à Richard Levy. En tant que directeur de cette thèse, les raisons que j'ai de le remercier et de l'estimer sont nombreuses, qu'il serait long d'énumérer. Son inépuisable appui, son ardeur Duracell, la richesse de ses idées, m'ont été déterminantes. Plus encore, il a mis de l'assurance dans mes incertitudes, et de la pertinence dans mes impertinences. J'espère que l'épisode « thèse » sera suivi d'autres épisodes.*

*Je remercie infiniment Bruno Dubois, dont l'accueil chaleureux au sein de l'U610 qu'il dirige, et la confiance qu'il me témoigne, ont rendu possible mon virage vers la recherche. Je salue, entre autres, son audace, son talent de communicateur enthousiaste et son enthousiasme communicatif.*

*Pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de donner de leur temps à l'examen de ce travail, un grand merci aux membres de mon jury Stéphane Lehericy, Etienne Koechlin, Emmanuel Procyk, Richard Levy et à mes rapporteurs Olivier Godefroy et Christopher Summerfield qui ont gracieusement accepté ce rôle.*

*Merci à Stéphane Lehericy, qui par son savoir et son savoir-faire énergique a réussi avec « l'élégance du héricon », à implanter l'IRM fonctionnelle au sein de la Salpêtrière, aussi bien pour la recherche scientifique, maintenant établie au CENIR, que pour ses applications cliniques. Je lui dois cette ouverture sur l'IRM fonctionnelle scientifique et clinique, et je n'oublie pas ses conseils avisés et son soutien constant.*

*Merci à Claude Marsault, à Didier Dormont et à Jacques Chiras, pour leur accueil généreux au sein du service de Neuroradiologie de la Pitié Salpêtrière, où j'ai travaillé depuis l'année médaille jusqu'à la fin de thèse. Merci à l'ensemble de son personnel, grâce à leur gentillesse, j'ai pu accaparer l'IRM1 des heures inouïables, et merci à Fabrice Bonneville et à Damien Galanaud pour leurs enseignements radiologiques, leur promptitude à rendre service et leur bienveillance.*

*Merci à Yves Agid, qui m'a ouvert la porte du Centre d'Investigation Clinique.*

*Je suis heureuse de remercier les différents collaborateurs des travaux présentés ici : Serge Kinkingnehun pour les méthodes d'analyse d'images, Jean-Baptiste Pochon pour son indispensable contribution en imagerie fonctionnelle, Yves Samson, Sophie Crozier, Hugues Duffau, Karl Mondon, Christophe Duret, Sophie Dupont pour leur contribution clinique, Mélanie Péligrini-Issac, Jean-Louis Golmard, Magali Seassau pour l'aide statistique, Danielle Sosson, Valérie Hahn Barma, Elodie Guichard, Sylvette Jonaz pour la partie*

*neuropsychologique, Bernard Pillon pour ses conseils pointus, Michel Thiebaut pour notre recherche de la fibre perdue, Bénédicte Batrancourt, chef d'orchestre indispensable du Centre d'Anatomie Cognitive... Sans oublier ceux dont le travail collaboratif n'apparaît pas dans cette thèse : Alain Berthoz, Claire Paquet, Pascale Pradat, Claire Vallat. Et merci à ceux qui arrivent car c'est aussi un plaisir de travailler avec eux : Leonardo De Souza, Carole Azuar.*

*Parce que leurs conseils et leur amitié, ne sont pas étrangers à ce travail, et s'étendent bien au delà de ces années thèseuses, merci à Bénédicte Batrancourt, Christine Delmair, Gaétane Picard, Jean Baptiste Pochon, Karl Mondon, Mathias Pessiglione, Serge Kinkingnehun, Stéphane Lehericy. Merci à Michel Thiébaut, qui, en substance, a su mettre du blanc dans notre gris. Et merci à Irina G et Clarisse V, qui savent mettre du rouge dans mon verre et de l'ordre dans mon désordre.*

*Merci à mes « plus que collègues » de l'U610, du CENIR, et du Centre de Neuropsychologie, Aurélie, Bastien, Bénédicte, Clémence, Eric, Christine, Eve, Francesca, Liane, Magali, Marika, Mathias, Michel, Stefano, Valérie, Virginie, Paolo et Franco et aux indispensables Emilie et Isabel... Sans eux, le quotidien serait moins facile, moins rieur et moins... effervescent.*

*Enfin, merci aux volontaires qui se prêtent à la recherche.*

*Et parce que cela compte aussi, merci à ceux qui savent me faire oublier mon cortex préfrontal (et le leur), merci aux bars de l'est parisien, indispensables dépendances de mon appartement pour le travail du soir, la bistrologie et les réceptions, merci aux anatomies urbaines et aux cadrages non normalisés qui m'offrent un autre genre de recherche en imagerie. Les amis d'ailleurs seront remerciés ailleurs.*

## TABLE DES MATIERES

<b>Publications</b> .....	9
<b>Résumé en français</b> .....	10
<b>Résumé en anglais</b> .....	11
<b>INTRODUCTION</b> .....	12
<b>De l'importance de comprendre le fonctionnement du CPF</b> .....	13
<b>Approche globale du CPF : division et unité</b> .....	15
1. Ce que nous apprend la neuropsychologie des patients préfrontaux.....	15
1.1. Une évidence : le syndrome de dépendance à l'environnement.....	15
1.2. La diversité des symptômes.....	16
1.3. De l'observation à l'approche neuropsychologique.....	17
1.3.1. Le syndrome latéral.....	18
1.3.2. Le syndrome ventral.....	19
1.3.3. Remarques.....	19
1.4. Synthèse.....	20
2. Ce que nous apprend l'anatomie du CPF.....	21
2.1. Anatomie sulcogyrale.....	22
2.2. Cytoarchitectonie.....	23
2.3. Connectivité.....	25
2.3.1. Aspects globaux de connectivité du CPF.....	25
2.3.2. Systématisation des connexions : les voies longues d'association.....	28
2.3.3. La connectivité intrinsèque du CPF.....	33
2.4. Synthèse.....	34
3. Ce que nous apprend la physiologie des neurones du CPF.....	35
3.1. Les neurones de délai.....	35
3.2. D'autres propriétés neuronales.....	39
4. Synthèse.....	40
<b>La MT : une méthode d'étude du fonctionnement du CPF</b> .....	41
1. Modèle cognitif de Baddeley.....	41
2. Bases cérébrales de la MT.....	45
2.1. Le réseau cérébral global impliqué dans les tâches de MT.....	45
2.2. La MT verbale.....	47
2.3. La MT visuospatiale.....	48
2.4. Le contrôle exécutif.....	50
<b>OBJECTIFS ET PLAN GENERAL DES TRAVAUX DE THESE</b> .....	52
<b>Objectifs</b> .....	53
1. Quel est le rôle précis du CPFL ou de ses sous-régions dans le lien entre perception et action ?.....	53
2. Quelle est chez l'homme l'organisation anatomo-fonctionnelle du CPFL pour la MT ?.....	53
Considérations générales.....	54
Présentation projet par projet.....	54

1. PARTIE 1 : Dans quel(s) processus de la chaîne de traitement constituant la MT le CPFL intervient-il ? .....	54
1.1. Article 1 : le CPFL est-il impliqué dans la mémorisation des informations passées ou dans la préparation de l'action à venir ? Le protocole du « double délai » : .....	54
2. PARTIE 2 : Quelle est chez l'homme l'organisation anatomo-fonctionnelle du CPFL pour la MT : convergence des données neuropsychologiques et d'IRM fonctionnelle. ....	55
2.1. Expérience 1 : corrélations anatomo-fonctionnelles au sein du CPFDL (article 2)..	55
2.2. Expérience 2 : Elaboration d'une nouvelle méthode de corrélation (article 3)..	56
2.3. Expérience 3 : couplage des méthodes de corrélations anatomo-fonctionnelles et de l'IRM fonctionnelle (article 4) .....	57
<b>PARTIE 1</b> .....	<b>59</b>
<b>Le CPFL : quel rôle entre la perception et l'action?</b> .....	<b>60</b>
<b>Que représente l'activité du CPFL liée au délai ?</b> .....	<b>61</b>
1. Données électrophysiologiques.....	61
1.1. Rôle retrospectif : le maintien de l'information passée ? .....	62
1.2. Rôle prospectif : guider la réponse à venir ? .....	65
2. Données chez l'homme .....	71
<b>Objectifs de l'étude 1</b> .....	<b>79</b>
<b>Article 1 : Réseaux cérébraux spécifiques pour le maintien et l'organisation de la réponse en mémoire de travail, mis en évidence par le paradigme avec double délai / double réponse.</b> .....	<b>81</b>
<b>Synthèse de l'article 1</b> .....	<b>93</b>
<b>PARTIE 2</b> .....	<b>95</b>
<b>Au sein du CPFL : quel principe d'organisation ?</b> .....	<b>96</b>
<b>Objectif de la partie 2</b> .....	<b>104</b>
<b>Introduction à l'article 2</b> .....	<b>107</b>
<b>Article 2 : Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study</b> .....	<b>108</b>
<b>Introduction à l'article 3:</b> .....	<b>123</b>
<b>Article 3 : A Novel Approach to Clinical-Radiological Correlations: Anatomico-Clinical Overlapping Maps (AnaCOM): Method and Validation</b> .....	<b>125</b>
<b>Introduction à l'article 4:</b> .....	<b>139</b>
<b>Article 4: The functional architecture of the left posterior and lateral prefrontal cortex in Humans</b> .....	<b>140</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>172</b>
<b>Synthèse</b> .....	<b>173</b>
<b>Analyse critique de points méthodologiques et d'interprétation</b> .....	<b>177</b>
1. La tâche du double délai et la signification des activations .....	177
2. Approche neuropsychologique et méthode AnaCOM .....	179
3. Le paradigme de n-back et la combinaison IRM fonctionnelle et AnaCOM.....	182
<b>Implications cliniques</b> .....	<b>184</b>
<b>Place de nos travaux dans le contexte scientifique actuel</b> .....	<b>187</b>
1. Une organisation domaine-dépendante préfrontale postérieure.....	187
2. Régions inter-domaines et fonctions complexes .....	190
3. Interactions et contrôle : sensoriel et moteur.....	192

4. Du contrôle des stimuli et des réponses aux règles de comportement .....	194
<b>Pertinences et impertinences des modèles</b> .....	198
1. Approche représentationnelle .....	199
2. Approche « opérationnelle » .....	201
3. Evolution des concepts .....	202
<b>CONCLUSIONS_PERSPECTIVES</b> .....	204
<b>REFERENCES</b> .....	209
<b>ANNEXES</b> .....	235
<b>Article annexe</b> .....	236
<b>Index des figures</b> .....	239
<b>Abbréviations</b> .....	241

## Publications

- **E. Volle**, S. Kinkingnéhun, J.B. Pochon, K. Mondon, M. Thiebaut de Schotten, M. Seassau, L. Renie, F. du Boisgueheneuc, H. Duffau, Y. Samson, B. Dubois and R. Levy. The functional architecture of the posterior and lateral prefrontal cortex in Human. *Soumis, Cerebral Cortex*.
- SV Kinkingnéhun, **E Volle**, J.L. Golmard, S. Lehericy, F. du Boisguéheneuc, S. Zhang, H. Duffau, Y. Samson, R. Levy, B. Dubois. *Anatomo-Clinical Overlapping Maps (AnaCOM) Method and Validation, Neuroimage*. 2007 Oct 1; 37(4):1237-49. Epub 2007 Jul 12.
- Du Boisgueheneuc F., Levy R., **Volle E.**, Seassau M., Duffau H., Kinkingnehun S., Zhang S., Dubois B. The Functions of the Left Superior Frontal Gyrus in Humans: a Lesion Study. *Brain*. 2006; 129:3315-28. Epub 2006 Sep 19.
- M. Thiebaut de Schotten, M. Urbanski, H. Duffau, **E. Volle**, R. Lévy, B. Dubois, P. Bartolomeo. Direct Evidence for a Parietal-Frontal Pathway Subserving Spatial Awareness in Humans. *Science* 2005; 309(5744):2226-8.
- R. Gaillard, L. Naccache, P. Pinel, C. Adam, S. Clémenceau, **E. Volle**, D. Hasboun, S. Dupont, M. Baulac, S. Dehaene, L. Cohen. Direct intracranial, fMRI and lesion evidence for the causal role of left inferotemporal cortex in reading. *Neuron* 2006; 50(2):191-204.
- C. Henry, R. Gaillard, **E. Volle**, J. Chiras, S. Ferrieux, S. Dehaene, L. Cohen. Brain activations during letter-by-letter reading: A follow-up study. *Neuropsychologia* 2005; 43(14):1983-9.
- **E. Volle**, J.B. Pochon, S. Lehericy, B. Pillon, B. Dubois and R. Levy. Specific Cerebral Networks for Maintenance and Response Organization within Working Memory as Evidenced by the "Double Delay/Double Response" Paradigm. *Cerebral Cortex*. 2005; 15(7):1064-74. Epub 2004 Nov 24.
- **E Volle**, R Beato, R Levy, and B Dubois. Forced collectionism and the frontal lobes. *Neurology* 2002; 58: 488-490.

## Résumé en français

*Pour nous adapter à notre monde en perpétuel changement, nous ne devons pas répondre de façon réflexe aux stimuli, mais les intégrer à d'autres informations pour choisir la réponse appropriée. En cela, nos choix sont guidés par des informations internalisées qui ne sont plus présentes dans l'environnement. Cette mise en représentation des informations est à la base du concept de mémoire de travail (MT), et permet l'émergence de fonctions élaborées telles que le raisonnement ou la planification. En effet, une fois représentée, les informations peuvent être intégrées, manipulées et utilisées pour agir. Ainsi, sur le plan cognitif, la MT est décrite comme un ensemble de composants, spécifiques de la nature des informations à traiter (visuel ou verbal) et du type d'opérations à effectuer (maintien temporaire en mémoire, manipulation mentale). Ainsi le concept de MT permet de : 1) formaliser et d'étudier le lien entre un stimulus et l'action qui en dépend et 2) déterminer les corrélats neuronaux de ses différents composants.*

*La MT est associée à un vaste réseau cérébral au sein duquel le cortex préfrontal latéral (CPFL) joue un rôle clé. Les théories actuelles proposent une division de cette région en différentes sous-régions fonctionnelles. Ainsi l'objectif de ce travail vise à préciser: 1) dans quelle(s) opération(s) de MT entre maintien d'information et action le CPFL est spécifiquement impliqué, et, 2) quel est le principe d'organisation anatomo-fonctionnelle de cette région concernant les différents composants de MT.*

*Dans la première partie de ce travail, nous montrons par une tâche expérimentale originale (paradigme de réponse différée à double délai), effectuée en IRM fonctionnelle 1) que la partie dorsale du CPFL est impliquée spécifiquement dans les processus permettant de préparer l'action à venir ; 2) que son implication dans le maintien dépend de la quantité d'information à mémoriser et pourrait être liée aux stratégies mises en œuvre pour le maintien quand les capacités du reste du réseau sont dépassées.*

*Dans la seconde partie, nous avons réalisé des études lésionnelles et en IRM fonctionnelle visant à déterminer si l'architecture fonctionnelle du CPFL dépend de la nature des informations traitées ou du niveau de traitement demandé, ou les deux. Pour cela, nous avons développé une méthode de corrélation anatomo-clinique de type « voxel-based », appelée AnaCOM, qui se passe d'a priori anatomique. Grâce à cette méthode, combinée avec l'IRM fonctionnelle, nous montrons que le CPFL postérieur est impliqué en fonction du niveau de complexité de la tâche, et qu'il est divisible en sous-régions. Certaines sont orientées vers un domaine d'information (gyrus frontal inférieur pour le domaine verbal ou sillon frontal supérieur pour le domaine spatial) et d'autres semblent supramodales (gyrus frontal moyen) et complexité-dépendantes.*

*Pris dans leur ensemble et intégrés aux données de la littérature, ces résultats nous amènent à conclure que : 1) que le CPFL n'est pas une structure dédiée au maintien simple en mémoire, mais serait plutôt responsable de la manipulation de ces informations et leur utilisation pour l'action 2) que pour cela elle est organisée en sous-régions orientées vers un domaine d'information et en sous-régions qui ne le sont pas.*

### **Mots clés:**

*Cognition - adaptation comportementale - cortex préfrontal - mémoire de travail - étude lésionnelle - IRM fonctionnelle*

## Résumé en anglais

### Functional organization of the lateral prefrontal cortex for working memory

*Working memory refers to the temporary representation of information that was just experienced. This capacity to represent information allows the emergence of high-level cognitive functions like planning, reasoning and adaptive goal-directed behaviours.*

*Working memory is a set of components, specific to the domain of information being processed (visual, verbal) or specific to the type of process to perform (short term maintenance, manipulation, action). Thus, the concept of working memory allows to: 1) formalize and study the link between stimulus and forthcoming action and 2) determine the neural correlates of the different components.*

*Working memory implies a large cerebral network in which the lateral prefrontal cortex plays a key role. Actual theories support a division of this region in different functional sub-regions. The aim of this work is to clarify: 1) what is the specific role of the lateral prefrontal cortex in the operations linking stimulus to response and 2) how this region is organized in relation to the different components of working memory.*

*In the first part of this work, we developed a cognitive paradigm called "the double delay tasks" and coupled with functional MRI. We show that the dorsal part of the lateral prefrontal cortex is specifically involved in preparation of the forthcoming action. Moreover, its involvement in maintenance is load dependant, and probably related to the strategies needed to maintain more information.*

*In the second part, we combined lesion studies and functional MRI studies to determine if the functional organization of the lateral prefrontal cortex is domain-dependant, process-dependant or both. We developed a voxel-based method called AnaCOM to correlate structures to functions. We show that the posterior lateral prefrontal cortex is involved for high levels of processing, and can be divided in sub-regions. Some sub-regions are specialized for different domains of information (posterior inferior frontal gyrus is verbally-oriented and posterior superior frontal sulcus is spatially-oriented), and others seem cross-domain and dependant on the level of processing.*

*Taken as a whole, and convergent with other data in the literature, these results argue that: 1) the lateral prefrontal cortex is not a pure maintenance structure, but rather is oriented toward the manipulation of maintained information and their use for the response, and 2) this region is divided in domain-oriented and non domain-oriented sub-regions.*

#### **Key words:**

*Cognition – goal-directed behaviors - prefrontal cortex - working memory - lesion study - functional imaging*

# INTRODUCTION

« Quand Penfield stimula le cortex moteur, il obtint des mouvements simples moteurs de muscles ou de groupes de muscles, quand Penfield stimula le cortex prémoteur, il obtint des mouvements complexes et organisés. Mais quand Penfield stimula le cortex préfrontal, il ne se passa rien. Et pourtant □ »

## De l'importance de comprendre le fonctionnement du CPF

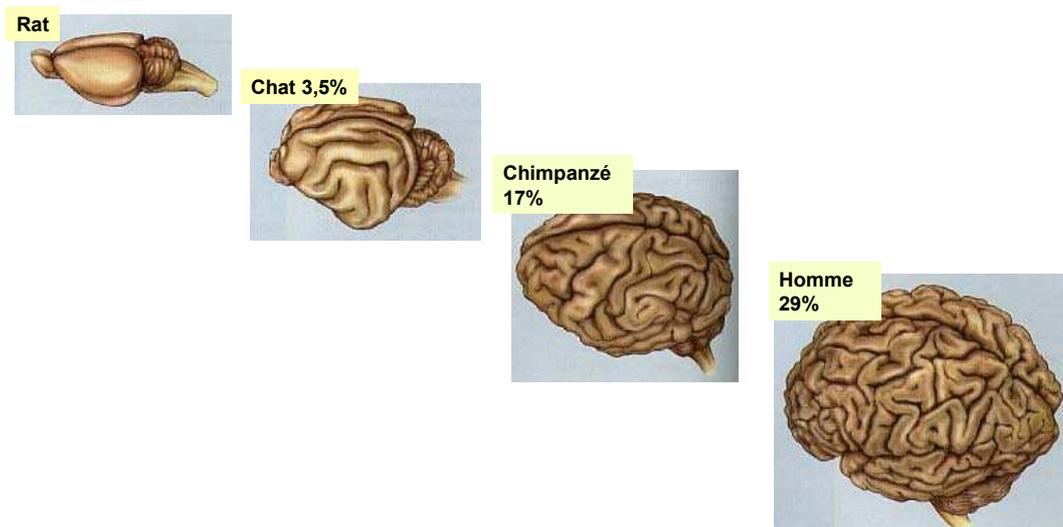


Figure 1 : pourcentage de surface corticale occupée par le CPF dans différentes espèces animales

C'est par l'imposante partie antérieure du cerveau, les lobes frontaux (qui occupent 25 à 33 % du cortex humain ; [Figure 1](#)), que l'on différencie le mieux un cerveau de primate d'un cerveau d'autre mammifère (Fuster, 1997a). On considère aussi -et cette vision est relativement récente- que les fonctions de cette région sont celles qui permettent le mieux d'identifier qu'un homme est un homme : la capacité à contrôler ses interactions avec le milieu extérieur, ou en d'autres termes, à s'adapter. Cette capacité d'adaptation consiste à élaborer des comportements complexes, les adapter aux changements de l'environnement et aux besoins internes, tout en tenant compte de facteurs passés, présents et à venir. En d'autres termes, le développement de cette structure cérébrale est à relier avec la capacité à élaborer des actions volontaires (Luria, 1966), moins fermement asservies aux stimuli sensoriels, car détachées de la boucle réflexe stimulus-réponse. Pour Mesulam (Mesulam, 2002), il s'agit de la capacité à « transcender un fonctionnement par défaut » (« the default mode hypothesis »),

c'est-à-dire à pouvoir produire des réponses alternatives à des stimuli externes. Cette capacité permet aux individus d'élargir l'horizon de la conscience au-delà du « ici et maintenant ».

Pour ne pas agir de façon réflexe, totalement dépendante de l'environnement, nous devons être capables de tenir compte d'informations non présentes dans l'environnement comme des stimuli passés, des expériences antérieures, une instruction, le résultat d'une réflexion, etc, et d'organiser cette action. En d'autres termes, il faut être capable d'intercaler entre la perception d'un stimulus et une réponse, un espace de travail dans lequel le stimulus est représenté. Ainsi représentée, l'information acquiert sa signification comportementale par son intégration à un contexte, des règles, un but personnel, des émotions. Défini comme la capacité de se comporter en fonction de représentations mentales (Goldman-Rakic, 1987), le concept de mémoire de travail (MT) permet de formaliser cet espace de travail et décrire comment sont coordonnées les opérations perceptives, motrices et mnésiques nécessaires pour guider le comportement en fonction de représentations mentales (pour revues Fuster, 1997a; Goldman-Rakic, 1987).

Une fois posé ce principe d'adaptation comportementale, se posent plusieurs questions cruciales : OÙ ? Le terme unique, « CPF » ne signifie pas que cette région est une unité fonctionnelle : la taille, la complexité morphologique de cette région et la richesse de ses connexions avec de nombreuses structures corticales et sous-corticales rendent cette hypothèse peu plausible. De plus, l'extraordinaire variété et diversité des troubles provoqués par des atteintes de cette région prouvent son hétérogénéité fonctionnelle (tableau 1). COMMENT ? Quelles propriétés fondamentales du CPF lui permettraient-elles d'assurer l'adaptation à l'environnement ? Quelles sont les particularités du fonctionnement des neurones préfrontaux, de leurs interactions ? QUOI ? Qu'est ce qui est représenté au sein du CPF, le monde extérieur, l'action à réaliser, le but à atteindre, la récompense attendue ? Ou bien quels processus cognitifs s'articulent au sein du CPF ?

Cette introduction générale vise à exposer comment les données cliniques, les propriétés anatomiques et physiologiques du CPF permettent de dégager un principe fondamental de fonctionnement du CPF, en tant que garant de l'adaptation comportementale. Ce principe est basé sur sa capacité à établir des liens entre stimulus et action qui ne soient pas contingents mais intégrés et flexibles. Ensuite, le propos est de montrer comment l'approche de la MT, associée à différentes approches expérimentales (telles que l'anatomie, l'électrophysiologie chez le singe, l'étude des conséquences de lésions cérébrales spécifiques chez le singe et chez l'homme, la mise au point de nouvelles tâches neuropsychologiques, et plus récemment les techniques d'activation métabolique et d'imagerie chez l'homme),

permettent de revisiter le champ des fonctions cognitives adaptatives et les bases neurales des liens stimulus-action.

## **Approche globale du CPF : division et unité**

### **1. Ce que nous apprend la neuropsychologie des patients préfrontaux**

#### **1.1. Une évidence : le syndrome de dépendance à l'environnement**

L'illustration la plus frappante d'inadaptation comportementale des patients préfrontaux est sans doute l'observation des comportements pathologiques tels que la tendance à saisir involontairement les objets qui sont à leur portée (comportement de préhension voire grasping), à imiter spontanément les gestes de l'examineur (comportement d'imitation) ou à utiliser les objets à leur portée alors qu'ils ont pour consigne de ne pas le faire (comportement d'utilisation). Ces comportements décrits par Lhermitte et al (Lhermitte, 1986a;b) ne sont jamais observés chez les sujets sains en absence d'instruction. Par contre, ils sont exprimés de façon spontanée et parfois irrépressible chez les patients frontaux, reflétant l'activation de réponses comportementales automatiques, dictées par l'environnement et non par la volonté du sujet quand le CPF est lésé. Ces comportements peuvent être observés à des degrés variés (Cohen et al., 1999; Volle et al., 2002). Ceci suggère que le CPF est nécessaire à l'élaboration de comportements nouveaux et volontaires, dirigés vers un but. Ceci nécessite également de rompre la boucle réflexe perception-action.

Bien qu'illustrant le rôle du CPF dans le lien stimulus-réponse, ce syndrome ne suffit pas à l'expliquer en termes de processus cognitifs, ni d'en définir les corrélats anatomiques précis. L'étude de ces processus cognitifs et de leurs corrélats au sein du CPF est compliquée par l'existence d'une myriade de troubles associés aux lésions de ces structures, exposés ci-après. Le développement de la neuropsychologie expérimentale et l'évolution des concepts théoriques ont permis d'entrevoir une certaine cohérence fonctionnelle du CPF dans l'adaptation comportementale, et d'en explorer l'organisation anatomo-fonctionnelle.

## 1.2. La diversité des symptômes

Les nombreuses données issues de l'expérience clinique et de l'observation de patients cérébro-lésés nous forcent d'admettre que l'atteinte du cortex préfrontal (CPF) entraîne des conséquences complexes, et souvent difficiles à évaluer. D'un côté les perturbations sont multiples (troubles du comportement, du raisonnement, de planification, du jugement, d'abstraction) et peuvent paraître contradictoires (distractibilité ou trouble de flexibilité mentale, troubles de l'attention ou adhérence à l'environnement, désinhibition ou apathie, inertie ou hyperactivité) (tableau 1). D'un autre côté, il arrive qu'on ne puisse détecter aucun trouble chez certains patients même si leur lésion frontale est de grande taille (Burgess and Shallice, 1996; Burgess et al., 2000; Lhermitte, 1986 ; Bechara et al., 2000; Dubois et al., 2000; Godefroy, 2003; Godefroy et al., 1999; Stuss, 2007). Ces troubles sont également difficiles à évaluer par l'examen neuropsychologique car 1) il n'existe pas de correspondance directe et univoque entre la fonction que l'on veut étudier et le test neuropsychologique utilisé, 2) ils se répercutent sur l'ensemble de la cognition et du comportement (mémoire, langage, attention, motricité, apprentissage), 3) la situation d'évaluation en neuropsychologie place les sujets dans un cadre structuré, pouvant masquer certains les problèmes des patients comme les défauts de contrôle, d'initiative, d'interaction sociale, les troubles liés à une atteinte frontale sont donc sous-évalués ; et 4) les fonctions dites frontales ne dépendent pas exclusivement du CPF, mais mettent en jeu un réseau cérébral beaucoup plus large (incluant notamment les aires associatives corticales, les boucles striatofrontales, le système limbique) et donc les tests explorant les fonctions frontales sont sensibles à l'atteinte des autres régions cérébrales connectées au CPF.

Troubles de l'attention	distractibilité, déficit de concentration, difficulté à gérer plusieurs tâches simultanément
Fonctions élaborées	troubles de planification troubles de résolution de problème difficultés de catégorisation, et d'abstraction/ conceptualisation
Troubles de la mémoire	déficit de rappel spontané déficit de mémoire « de la source » trouble d'ordonnement temporel interférences déficit d'apprentissage associatif
Troubles du langage	aphasie non-fluente défaut d'auto-initiation (aphasie transcorticale motrice) agrammatisme et difficultés de séquençage des phonèmes, des mots et des phrases troubles fins de compréhension (matériel long ou complexe)
Troubles de motricité	réduction des gestes spontanés voire akinésie persévérations motrices déficit de l'organisation séquentielle des gestes moteurs
Troubles comportementaux	comportements pathologiques de Lhermitte (d'utilisation, d'imitation et de

	préhension) inertie, apathie hyperactivité, désinhibition et troubles des conduites sociales
Troubles de l'humeur	euphorie, irritabilité, hypomanie/manie émoussement affectif

*Tableau 1 : Diverses manifestations des lésions frontales*

Cette classification des troubles, bien qu'étant à l'origine de nombreux tests utiles en pratique clinique, ne permettent pas d'entrevoir un modèle cohérent de fonctionnement du CPF. Comment des fonctions aussi éloignées et hétérogènes pourraient-elles être réunies dans un ou des systèmes cognitivo-comportementaux cohérents implémentés dans le CPF ?

Deux approches différentes et complémentaires vont permettre de progresser dans la compréhension de ces troubles frontaux en rapport avec l'adaptation comportementale. D'un côté l'approche cognitiviste et l'émergence de concepts décomposant les étapes et processus de l'adaptation comportementale, d'un autre, l'approche neuropsychologique des corrélations anatomo-cliniques.

### **1.3. De l'observation à l'approche neuropsychologique**

L'approche cognitive permet de faire des hypothèses sur les opérations nécessaires à une fonction donnée, c'est-à-dire de la décomposer en opérations plus élémentaires. Ces opérations plus élémentaires peuvent d'une part être reliées aux symptômes présentés par les patients, et d'autre part se placent à un niveau plus pertinent pour l'étude des corrélats cérébraux. Deux grandes étapes sont identifiées pour l'adaptation comportementale (Dubois et al., 1994): 1) une étape cognitive de formulation d'un but, sélection des informations à traiter, formation et manipulation de représentations mentales de ces informations, et utilisation de ces représentations mentales pour la préparation du plan d'action. ; 2) une étape évaluative et affective : les processus d'évaluation des conséquences de ce comportement et de sa congruence avec les contingences externes et internes au sujet (sensibilité au renforcement), et prise en compte de cette évaluation pour le comportement futur.

Ces deux étapes sont à rapprocher des deux syndromes cliniques canoniques décrits à partir des études lésionnelles: le syndrome du CPF latéral (CPFL) dans lequel les troubles cognitifs (portant sur le langage, le raisonnement, le jugement, l'attention ) sont au premier plan, le syndrome du CPF orbitaire et ventral (CPFOV) dans lequel les troubles endogènes du comportement (impulsivité, troubles de la régulation des comportements des comportements des interactions sociales et de l'humeur) sont prédominants. Une double dissociation en

syndrome latéral et syndrome ventral est observable en pathologie (Bechara et al., 1998), mais également lors d'étude métabolique (Sarazin et al., 1998).

### ***1.3.1. Le syndrome latéral***

Le syndrome latéral recoupe de troubles des fonctions dites exécutives, en général dans leur aspect cognitif, mais qui peuvent également se répercuter dans la sphère comportementale. Chacun des composants peut être atteint isolément. Il est habituel d'explorer chez les patients les capacités d'inhibition, la planification, l'élaboration de règle, leur maintien, et la flexibilité mentale, la résolution de problèmes et la répartition des ressources attentionnelles (Godefroy, 2003). Effectivement, alors que les patients sont généralement capables d'effectuer seuls la plupart des activités routinières de la vie quotidienne, ils ont beaucoup de difficultés pour planifier des activités inhabituelles, comme par exemple un déménagement. Ils effectuent une analyse insuffisante de la tâche à effectuer, ne choisissent pas les moyens de réalisation les mieux adaptés, ont une organisation temporelle défectueuse, surtout s'ils doivent conduire simultanément plusieurs activités, et se laissent distraire par des stimulations extérieures, ce qui entraîne la perte du but et souvent un arrêt prématuré de l'activité en cours.

Plus spécifiquement, les patients atteints d'une lésion de la portion latérale du CPF ont en commun des difficultés dans la réalisation de tâches complexes qui requièrent : d'inhiber les informations ou les actions non pertinentes, d'utiliser une représentation mentale pour guider l'action, de manipuler mentalement ces représentations, d'organiser une série d'action pour parvenir à un but, de répartir son attention entre plusieurs tâches et de mener de front plusieurs activités simultanément, mais aussi de conduire un raisonnement abstrait, de former des concepts et catégoriser, de récupérer les informations stockées en mémoire à long terme (Pour revues Anderson et al., 1999; Burgess et al., 2007b; Burgess et al., 2001; Burgess et al., 2000; Fuster, 1997a; Fuster, 1995; Fuster, 2000; Godefroy, 2003; Godefroy et al., 1999; Mesulam, 2002; Stuss and Benson, 1987; Stuss and Alexander, 1994). Ces troubles sont habituellement regroupés sous le label « syndrome dysexécutif ». Les fonctions exécutives dépendraient de plusieurs processus plus élémentaires. Par exemple, la planification, altérée après lésion du DLPFC (Luria, 1966; Shallice and Burgess, 1991), peut être considérée comme une macro-fonction constituée d'un ensemble de processus plus élémentaires tels que l'élaboration et maintien d'un but, l'élaboration mentale, le maintien et la

manipulation des étapes intermédiaires, la programmation de la séquence d'actions à effectuer et l'inhibition des actions inappropriées (voir aussi Collette et al., 2006; Miyake et al., 2000).

Ainsi ce syndrome concernerait les étapes cognitives de la boucle d'adaptation comportementale.

### ***1.3.2. Le syndrome ventral***

L'étude du cas de Phineas Gage a inauguré la description de ce syndrome. On rapporte que le comportement de ce patient a radicalement changé après survenue d'une lésion cérébrale accidentelle : il est devenu grossier et irrévérencieux, impoli, intolérant à la frustration, têtu et obtus, élaborant mille projets et les délaissant rapidement. « Gage was no longer Gage ». L'autre observation princeps, contrepartie moderne du phinéas Gage, est celle du patient EVR décrit par Eslinger et Damasio (1985), qui ne présentait aucun déficit cognitif identifié, pas même au test complexe du Wisconsin. Par contre, il présentait une perturbation sévère de ses comportements sociaux en relation avec un trouble de prise de décision, trouble qui peut évoquer comme le soulignent Damasio et al ont une « sociopathie acquise » (Bechara et al 1996). Ce tableau clinique est généralement associé à une atteinte du CPF ventral (CPFV) dans sa portion ventromédiane et/ou orbitaire, laissant intacte la région dorsolatérale. Après survenue d'une telle lésion, la vie quotidienne des patients est bouleversée : les activités dans lesquelles ils s'engagent aboutissent à des pertes dans différents domaines : financier, relationnel, social. Les choix qu'ils font sont désormais non avantageux pour eux, et surtout remarquablement différents de ceux qu'ils auraient fait avant l'existence de leur lésion. Tout se passe comme si ces patients, sensibles uniquement aux conséquences immédiates de leurs actions, étaient incapables d'en envisager les conséquences différées. De façon surprenante, ils ne sont plus capables d'apprendre de leurs erreurs passées, comme en témoigne des engagements répétés dans des choix aux conséquences négatives. Par contre, paradoxalement à ce trouble de prise de décision dans la vie, leurs capacités de résolution de problème, de jugement et leurs fonctions intellectuelles sont normales en situation de test de laboratoire (Bechara et al., 1998; Damasio, 1994).

Ainsi ce syndrome concernerait les étapes évaluatives et affectives de la boucle d'adaptation comportementale.

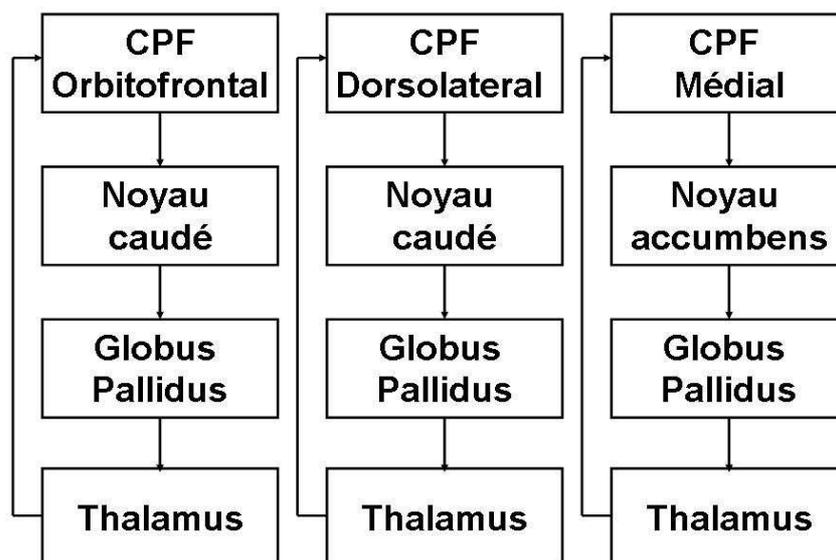
### ***1.3.3. Remarques***

La dissociation latéral/cognition et ventral/émotion n'est pas univoque, dans le sens où des lésions de la partie dorsomédiale du CPF produisent des déficits à la fois dans les étapes cognitives que dans les étapes affectives de l'adaptation comportementale (Matsumoto and Tanaka, 2004; Rushworth et al., 2007). Ainsi, le CPF dorsomédian est également associé à l'inhibition de réponse prépotente, et à l'initiation de comportement. Parallèlement à ces deux formes canoniques de syndrome frontal, est décrit un type particulier de troubles après lésion de la partie médiane du lobe frontal. Il s'agit du syndrome d'apathie ou d'inertie, associé à des lésions de la partie médiane du CPF (CPFM) et en particulier dorsomédiane. Cette région comporte les aires de Brodmann 9 et 10 médianes du CPF ainsi que la portion antérieure du cortex cingulaire (CCA, aires 24, 25, 32 et 33). L'inertie ou apathie observée cliniquement chez les patients après lésion ou ablation de cette région, en particulier du CCA, consiste en un appauvrissement des comportements spontanés de l'individu, laissant intacte la capacité d'agir sur stimulation externe. Le tableau clinique associé aux lésions du CPFM peut être rapproché du syndrome de perte d'autoactivation psychique décrit après lésions des noyaux gris avec lesquels le CPFD est connecté (Laplane and Dubois, 2001). Différentes variantes cliniques peuvent être observées en fonction de la localisation de la lésion au sein du CPF dorsomédian. A l'extrême, en cas de lésion étendue du « mur médian » (par exemple ishémie dans le territoire cérébral antérieur), le patient présente un mutisme akinétique au cours duquel aucune initiative ni action verbale ou motrice ne peut être entreprise (Levy, 2004; Levy and Dubois, 2006). Dans d'autres cas moins sévère, on peut observer une baisse de l'autogénération de comportement moteurs (c'est la négligence motrice, caractérisée par une sous-utilisation d'un membre de façon spontanée, après lésion de la SMA et cingulum adjacent) ou de langage (l'aphasie transcorticale motrice peut être vue comme une incapacité à auto générer une sortie verbale spontanément alors que la répétition, « hétérogénérée est préservée).

#### **1.4. Synthèse**

Au total les patients nous apprennent que différentes sous-régions sont impliquées dans différentes étapes de l'adaptation comportementale. Cette distinction est certes grossière, mais capitale non seulement pour la prise en charge des patients, mais aussi pour la compréhension du fonctionnement et les déterminants du comportement humain. La séparation en trois grandes régions associées à trois types de tableaux cliniques a une pertinence anatomique puisque ces trois régions font partie de boucles cortico-sous-corticales

identifiées (*Figure 2*). En outre, la dissociation ventrale/latérale recoupe en partie la distinction structurelle et de connectivité des cortex hétéromodal et paralimbique (Kaufer, 2007).



*Figure 2 : Principales structures anatomiques des circuits sous-cortico-frontaux.*

Cependant, ce premier niveau de dissociation n'est pas suffisant pour comprendre et intégrer l'ensemble des troubles présentés par les patients, et améliorer leur évaluation et leur prise en charge. En effet, de nombreuses fonctions sont perturbées après lésion du CPF ou de la même région du CPF (Duncan and Owen, 2000), ou à l'inverse il peut exister une dissociation entre la perturbation de certains tests et la préservation d'autres. Ainsi, un pas important à réaliser, pour préciser les liens CPF - fonctions, est d'affiner la définition des processus cognitifs mis en jeu.

## **2. Ce que nous apprend l'anatomie du CPF**

Le cortex frontal est composé de trois cortex différents : le cortex moteur situé dans le sillon central, le cortex prémoteur correspondant en grande partie que gyrus précentral et le CPF situé en avant du sillon précentral. Les cortex moteur et prémoteur sont considérés comme des unités fonctionnelles. Le CPF est la structure la plus antérieure du cerveau, la plus antérieure mais aussi la plus grande, puisque qu'il occupe plus d'un tiers de la surface

corticale totale. C'est surtout la région cérébrale qui a subie la plus grande expansion au cours de l'évolution. Le CPF peut être divisé de plusieurs façons. D'un point de vue anatomique macroscopique, le CPF est divisé en 13 gyri délimités par des sillons (Duvernoy, 1991). D'un point de vue cytoarchitectonique, il existe différentes sous-régions qui ne suivent pas les limites des gyri, et dont la cartographie a été établie par Brodmann chez l'homme (chez le singe, une division du même type a pu être établie par Walker (Petrides and Pandya, 1999; Petrides and Pandya, 2002). De plus, des sous-régions préfrontales peuvent également être identifiées en fonction des régions non frontales avec lesquelles elles sont connectées, que ce soient des aires corticales voisines, à distance, ou encore des structures sous-corticales. Enfin, on peut entrevoir au sein du CPF une division fonctionnelle, dont les limites sont encore peu précises. Un des enjeux des neurosciences, et plus modestement de cette thèse, est de préciser et de relier cette division fonctionnelle aux différentes divisions morphologiques du CPF.

## **2.1. Anatomie sulcogyrale**

Le CPF est composé de 3 faces : face latérale, face ventrale ou orbitaire, et face médiale. Le CPF latéral ([Figure 3](#)) occupe la partie latérale du gyrus frontal supérieur (F1), le gyrus frontal moyen (F2), le gyrus frontal inférieur (F3). Sa partie antérieure est représentée par la portion externe du pôle frontal. Les limites anatomiques macroscopiques du pôle frontal sont moins nettes. Le pôle frontal se compose de trois gyri frontopolaires (le supérieur, moyen et inférieur), séparé du gyrus frontomarginal par le sillon frontomarginal. Le CPF orbitaire est constitué de quatre gyri orbitaires (antérieur, latéral, médian et droit). Le CPF médial dans sa partie dorsale comporte la partie médiane du gyrus frontal supérieur (F1) et la portion dorsale du gyrus cingulaire antérieur (CCA). Le CPF médial dans sa partie ventrale est constitué de la partie inférieure et médiane du gyrus frontal supérieur et de la portion ventrale et antérieure et subgenuale du gyrus.

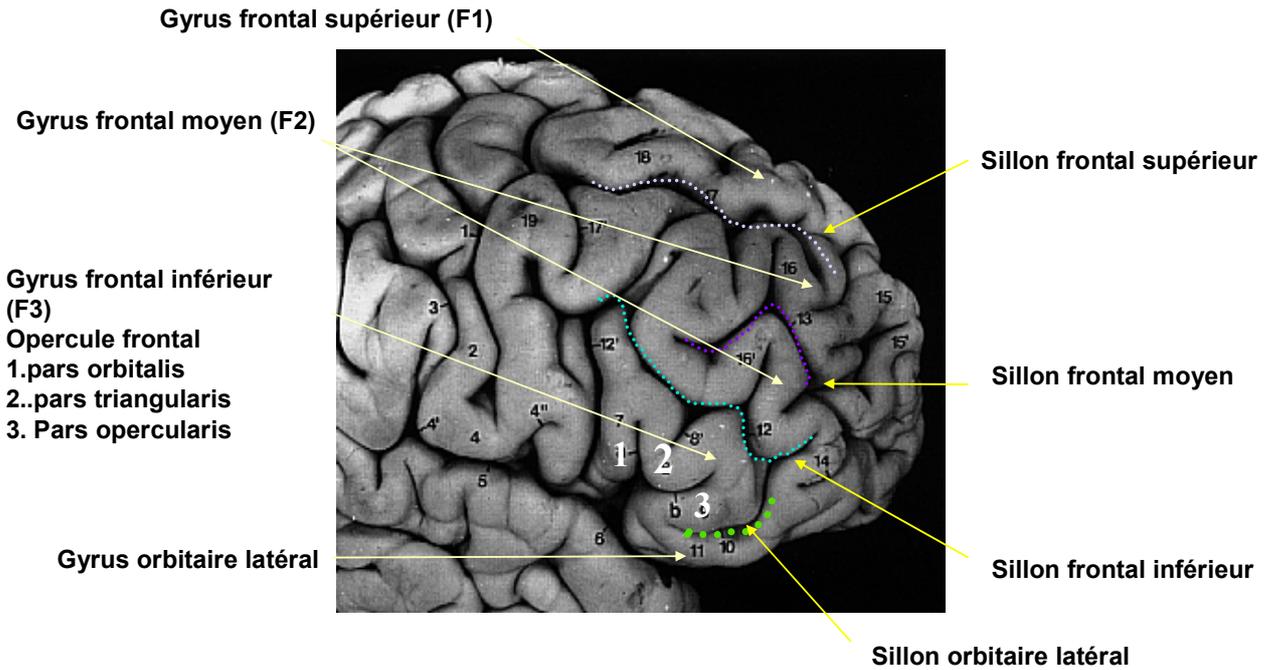


Figure 3 : Vue latérale de l'anatomie sulcogyrale du cerveau centrée sur le CPFL (adapté de Duvernoy, 1991).

## 2.2. Cytoarchitectonie

Les caractéristiques corticales histologiques animent la recherche sur la subdivision du CPF depuis le début du 20<sup>ème</sup> siècle, chez l'homme mais aussi chez le singe, permettant de segmenter le CPF en différentes aires. Les cartographies les plus utilisées aujourd'hui pour décrire ces aires sont celle de Brodmann (1909) chez l'homme, et celle de Walker (1940) chez le singe ([Figure 4](#)). Des homologies entre les aires de Brodmann et celles de Walker ont été montrées pour beaucoup d'entre elles (Petrides and Pandya, 1999; Petrides and Pandya, 2002). Ces cartographies sont d'une importance capitale dans le domaine de recherche des fonctions frontales, car elles permettent premièrement d'utiliser une nomenclature commune dans les différentes études aussi bien en imagerie fonctionnelle qu'en étude de lésions chez l'homme, et d'ainsi pouvoir comparer les résultats obtenus, et deuxièmement, l'existence d'homologies entre les cartographies chez le singe et chez l'homme permettent de faire des hypothèses sur le fonctionnement du CPF en transposant dans certaines limites les résultats obtenus chez le singe. Dans ce sens, Petrides et Pandya (Petrides and Pandya, 1999; Petrides and Pandya, 2002) récemment proposé une subdivision de certaines aires pour améliorer la correspondance entre le singe et l'homme, notamment en définissant des aires

supplémentaires comme l'aire 9/46 et l'aire 47/12 équivalentes chez l'homme et le singe. Ces cartes sont encore en cours de modification de nos jours (Petrides, 2005).

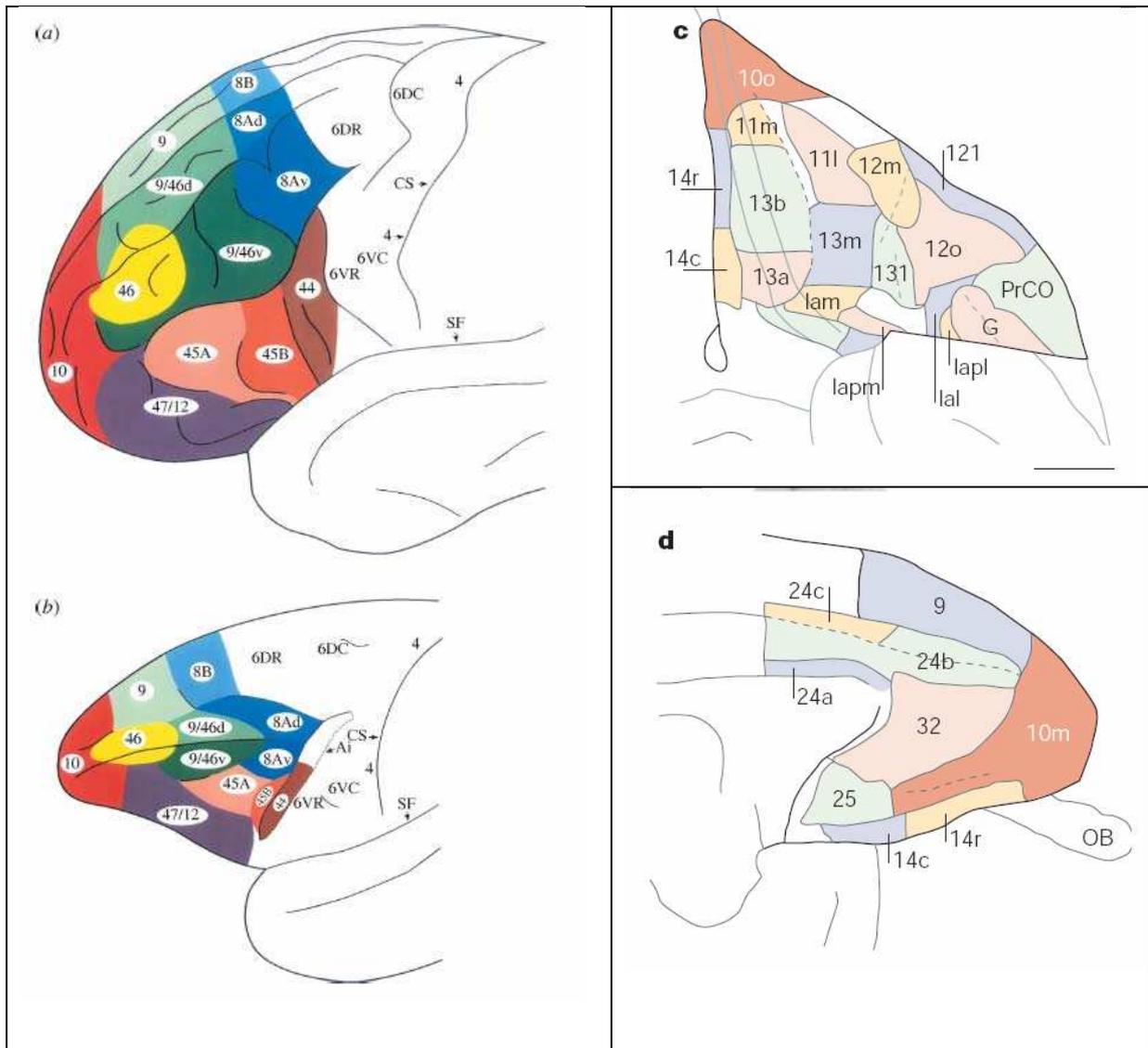


Figure 4 : Cartes cytoarchitectoniques

A gauche, représentations cytoarchitectoniques comparées du CPFL de l'homme (a, carte de Brodmann) et du singe macaque rhésus (b, carte de Walker). Chez le singe, il n'y a qu'un seul sillon, le sillon principal, au sein du CPFDL. S.F. = sillon frontal ; sup = supérieur ; inf. = inférieur. Le CPFDL occupe la partie latérale du gyrus frontal supérieur (BA 8/9), le gyrus frontal moyen (BA 9/46), le gyrus frontal inférieur (BA 12/44/45). Sa partie antérieure est représentée par la portion externe du pôle frontal (BA 10). D'après Petrides, 2005). A droite, représentations cytoarchitectoniques du CPF ventral (c) et médian (d) chez l'homme (d'après Ramnani and Owen, 2004).

## 2.3. Connectivité

Le CPF est la région cérébrale qui entretient le plus de liens réciproques avec la plupart des autres structures (Cummings, 1995; Goldman-Rakic, 1987). C'est un lieu de convergence des informations sensorielles provenant de l'ensemble des aires cérébrales associatives sur lesquelles il projette également (*Figure 5*). Il est aussi interconnecté avec les structures hippocampiques informant des expériences passées du sujet, et avec les structures limbiques et hypothalamiques permettant une représentation de l'état interne du sujet et renseignant sur son état affectif et motivationnel (Rolls, 2000). Il projette également sur les régions motrices et prémotrices et sur les noyaux gris centraux, impliqués dans la préparation et l'exécution des mouvements (Alexander et al., 1986; Chow and Cummings, 2007; Petrides and Pandya, 2002). En accord avec les lois de connectivité, le CPF envoie des fibres sur pratiquement toutes les structures desquelles il en reçoit. Les exceptions à cette règle concernent les noyaux gris centraux sur lesquels le CPF projette mais ne semble pas recevoir de réciprocité, et les structures motrices ou prémotrices. Cette structure occupe donc la position clé pour orchestrer les différentes étapes de l'adaptation comportementale. Nous allons voir que ses connexions anatomiques délimitent des territoires différents.

Il est à noter que les connaissances concernant la connectivité anatomique du CPF sont principalement issues d'études chez le primate non humain, en particulier le singe. Il est difficile pour l'instant chez l'homme d'obtenir des données très précises.

### 2.3.1. Aspects globaux de connectivité du CPF

Le CPF est la région du néocortex définie par les projections du noyau mediodorsal du thalamus. Chez les primates, le noyau mediodorsal du thalamus a deux principales composantes : une composante médiale, appelée magnocellulaire à cause de la taille de ses cellules et la composante latérale ou parvocellulaire. Le contingent médial des fibres issues du noyau mediodorsal projette sur le CPF ventral (CPFV). Ces fibres relaient des informations en provenance notamment de l'amygdale, de la formation réticulaire mésencéphalique, du cortex temporal inférieur. D'autres régions, appartenant notamment au système limbique, projettent sur le CPFV sans passer par un relai thalamique : l'hypothalamus, le tegmentum mésencéphalique, l'amygdale, le cortex cingulaire. Ces aires sont en relation avec la région ventromédiane du CPFV (aires 10, 13, 14 de Brodmann). Cette aire ventromédiane est interconnectée non seulement avec le système limbique mais

également avec le système viscéromoteur (Ongur and Price, 2000). En effet, c'est de cette région qu'émerge la quasi-totalité des voies descendantes corticales vers l'hypothalamus, la substance grise periacqueducale, les noyaux moteurs du tronc cérébral, en particulier le noyau du tractus solitaire. Elle est également interconnectée avec le striatum ventral. Ainsi la majorité des structures impliquées dans le traitement des informations viscérales et des émotions sont réciproquement en liaison avec le cortex ventromédian. Parallèlement, une région plus latérale du CPFV (aires 47 et 11 de Brodmann) est elle connectée par des voies cortico-corticales avec la totalité des aires sensorielles primaires ou associatives (cortex gustatif primaire, aire olfactive primaire, cortex visuel associatif inféro-temporal, régions auditives du cortex temporal supérieur et de l'insula, cortex somesthésique primaire). Ainsi, le CPFV latéral est un lieu de convergence des informations visuelles, auditives, gustatives, somatosensorielles.

Au total, par ces connexions anatomiques (*Figure 5*), le CPFV est la seule région corticale recevant à la fois des informations somatiques sensorielles (CPFVL), et d'informations émotionnelles et viscérales (CPFOM). Cette position du CPFV permettrait la représentation combinée et intégrée des stimuli provenant d'environnement et de l'état somatique et émotionnel dans lequel se trouve l'individu.

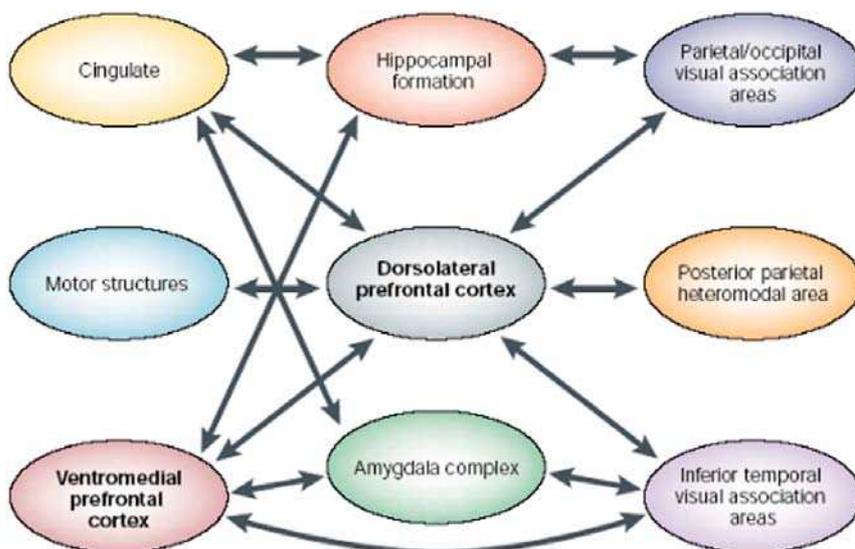
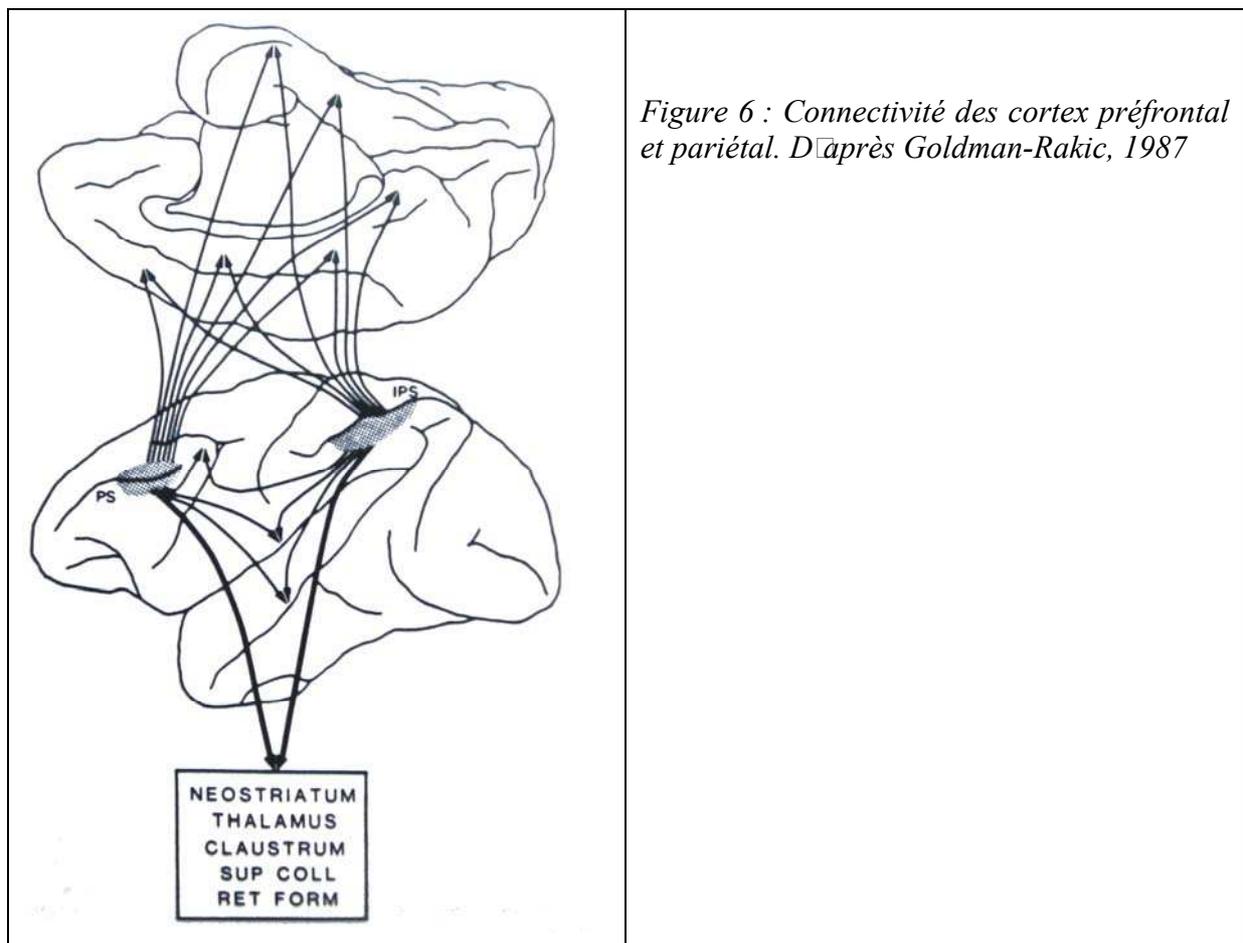


Figure 5 : Schéma résumé des connexions du CPFV avec les autres structures.

Le CPFV ventromédian est associé aux aires de traitement émotionnel, et le CPFV dorsolatéral aux aires sensorielles et motrices (par exemple cortex pariétal postérieur ou noyau gris centraux). D'après Wood and Grafman, 2003.

Le contingent latéral des fibres issues du noyau mediodorsal projette sur le CPFDL, composé des aires 8, 9, 46, 9/46 et 10 de Brodmann. Le CPFDL est un site de convergence d'informations d'origines visuelle, somatosensorielle et auditive ([Figure 5](#) ; [Figure 6](#)). Un système de projections réciproques organisé relie les aires sensorielles associatives temporales, occipitotemporales, pariétales latérales et médianes au CPFDL (Petrides and Pandya, 1999; Petrides and Pandya, 2002). Les aires 9, 46, 9/46 et 10 sont connectées avec le cortex prémoteur latéral, l'aire motrice supplémentaire (BA 6), et le cortex cingulaire (aire 32) (Goldman-Rakic, 1987).

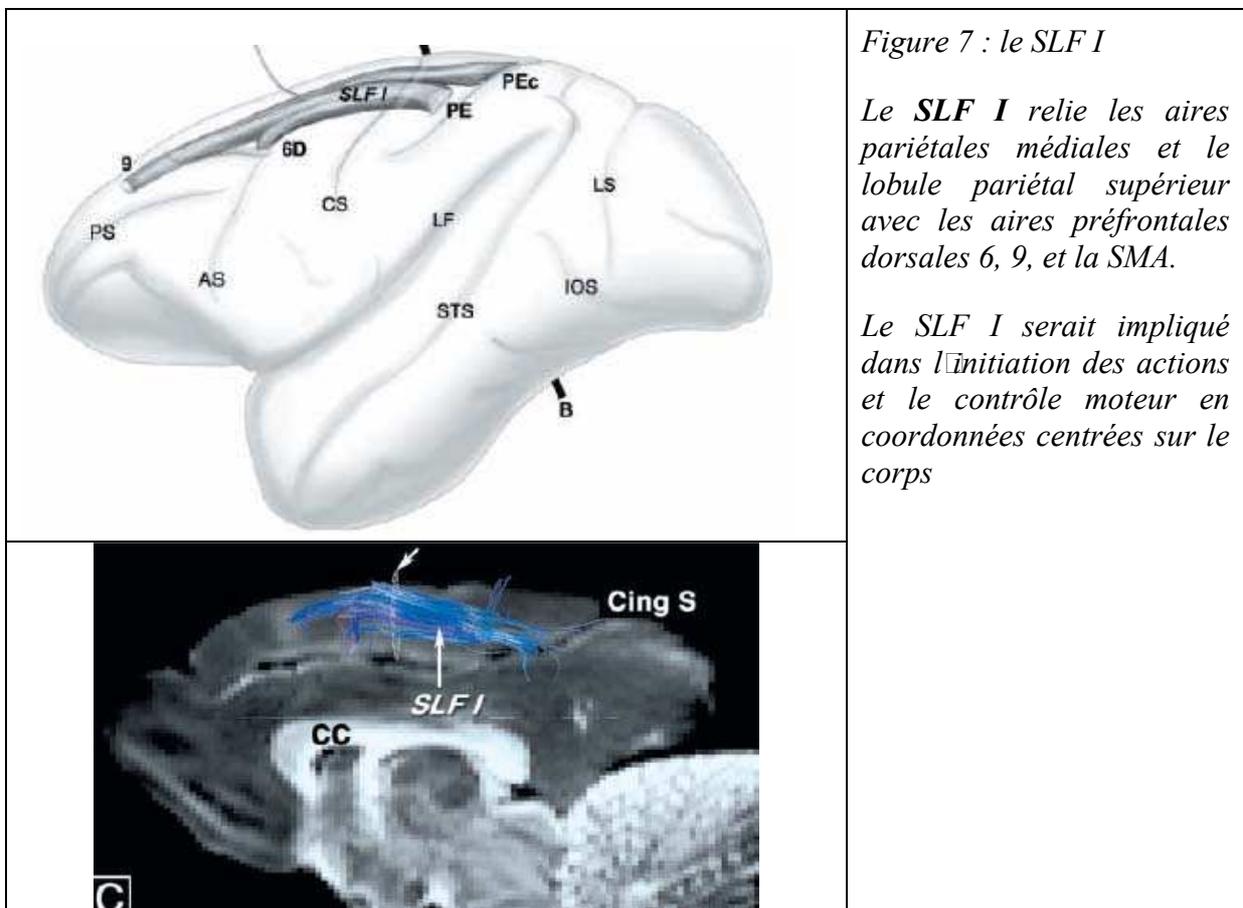
Les connexions entre le CPF et les régions prémotrices ne sont pas les seules à rendre compte de l'implication du CPFDL dans la chaîne de traitement d'informations motrices. En effet, il existe un faisceau de projections entre l'aire 46 et le striatum, en particulier, au niveau de la partie latérale du noyau caudé et du putamen antérieur. Le CPFDL est également en lien étroit avec le cortex temporal et les structures hippocampiques. A cet égard, des voies de projection du CPFDL sont mises en évidence vers les cortex entorhinal, parahippocampique et le subiculum (Goldman-Rakic, 1987).

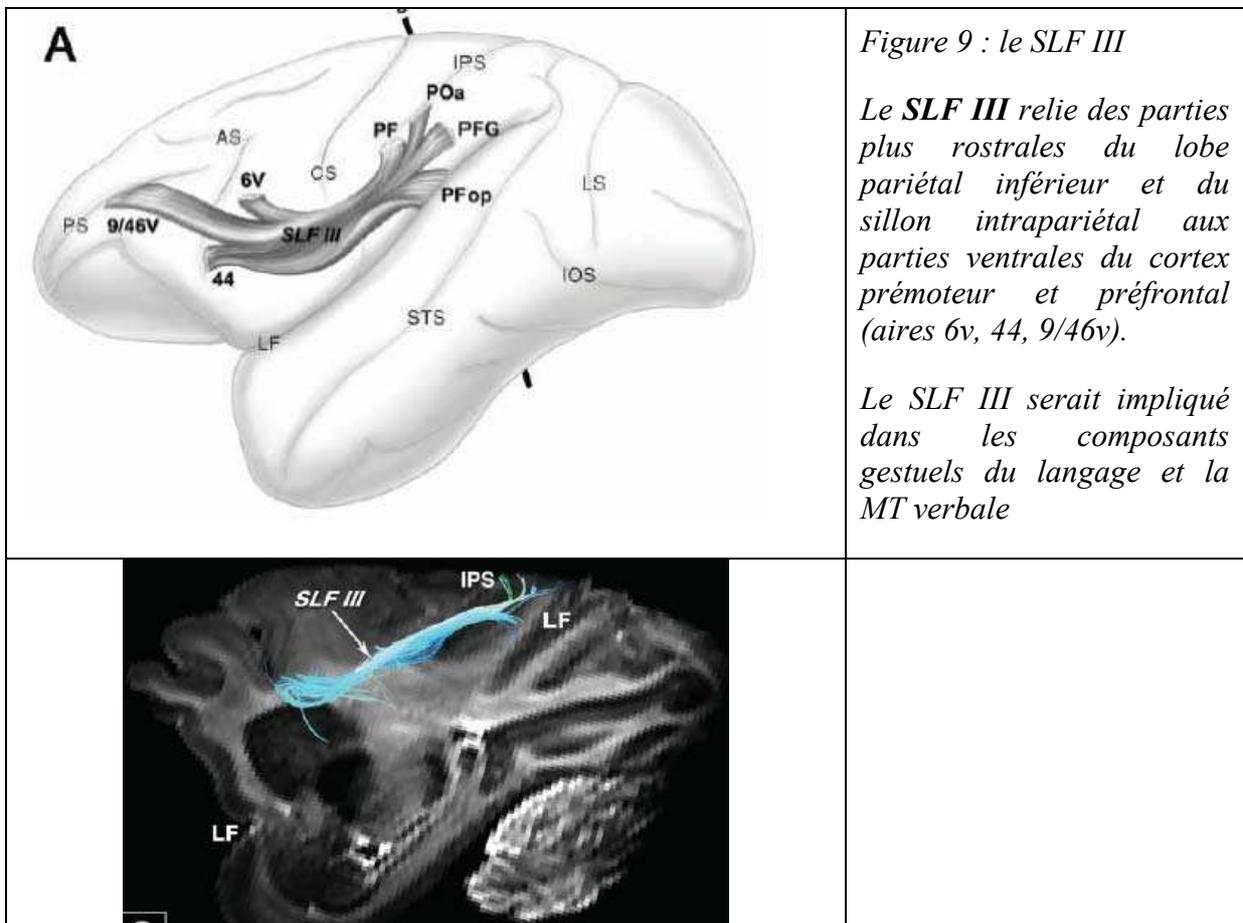
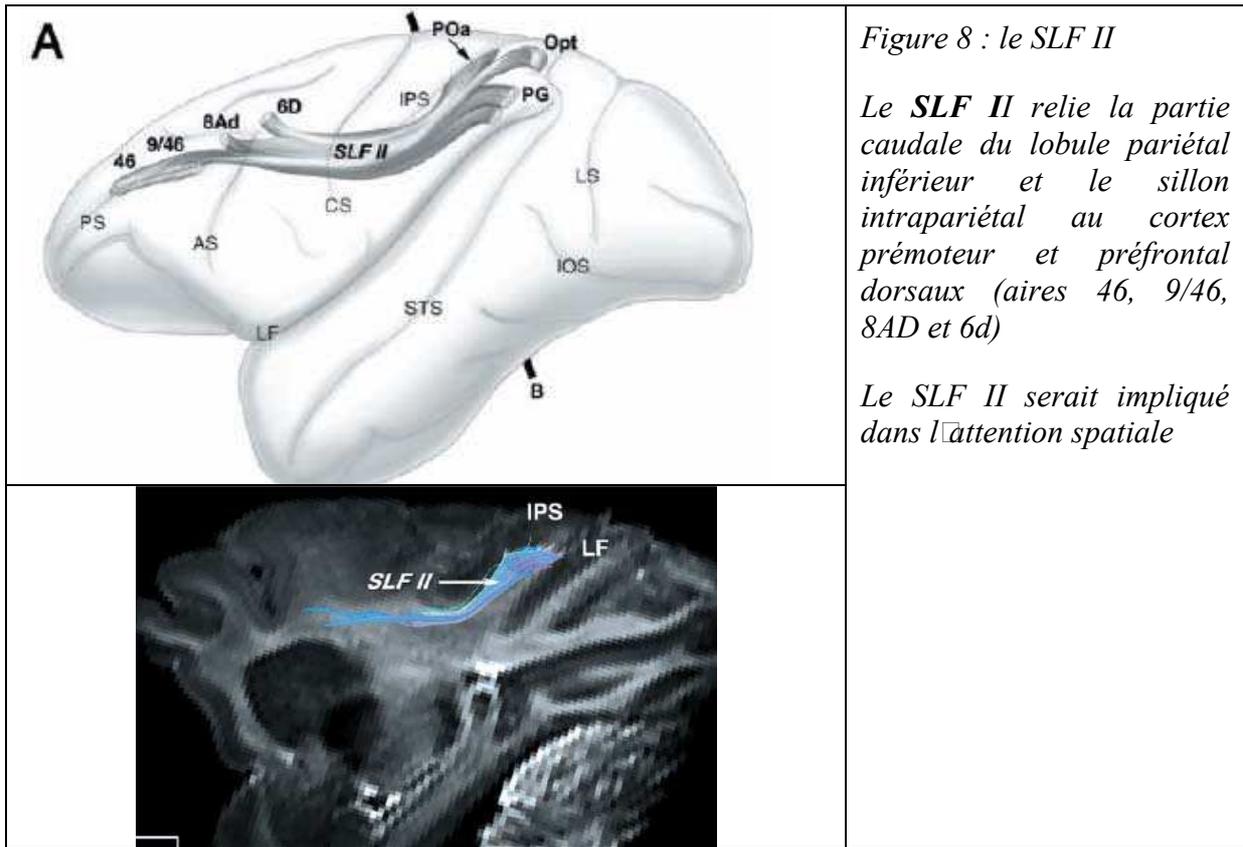


*Figure 6 : Connectivité des cortex préfrontal et pariétal. D'après Goldman-Rakic, 1987*

### 2.3.2. Systématisation des connexions : les voies longues d'association

La technique d'autoradiographie a permis chez le singe de décrire des voies de connexions corticocorticales, dont l'atlas le plus récent est celui de Shmahmann et Pandya 2006. Récemment, l'explosion de la méthode de tenseur de diffusion avec tractographie rend possible l'exploration des fibres d'association in vivo, chez le singe, mais aussi chez l'homme. Ainsi Shmahmann et Pandya (Schmahmann et al., 2007) ont comparé ces deux techniques dans l'identification des faisceaux connectant le CPF: le faisceau longitudinal supérieur divisé en trois portions I, II, III (SLF I ([Figure 7](#)), SLF II ([Figure 8](#)) et SLF III ([Figure 9](#))), le faisceau arqué (AF ; [Figure 10](#)), le faisceau occipitofrontal (FOF ; [Figure 11](#)), la capsule extreme (ExC ; [Figure 12](#)), le faisceau unciné (UF ; [Figure 13](#)). Les illustrations ci-dessous sont issues de Schmahmann et Pandya (Schmahmann et al., 2007), et représentent les faisceaux identifiés par ces auteurs de façon comparative, par la technique d'autoradiographie (schéma en noir et blanc de chaque figure) et par une technique de tractographie (image en couleur de chaque figure) chez le singe.





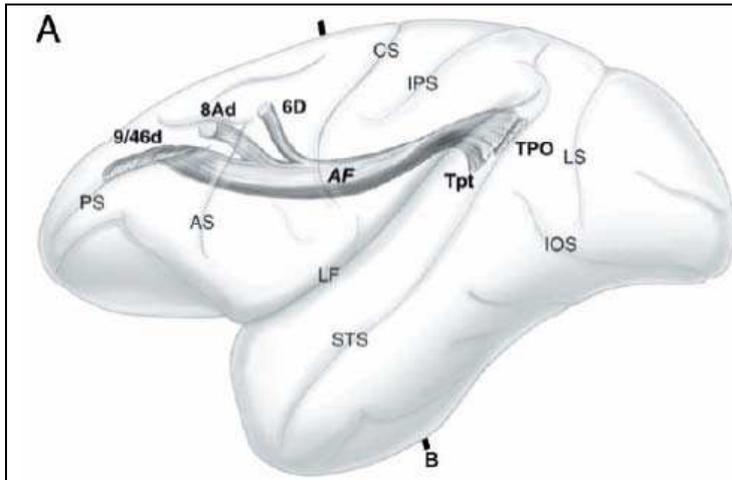


Figure 10 : le AF

Le **AF** est adjacent au SLF II, il relie le lobe temporal (gyrus temporal supérieur caudal et aire TPO du sillon temporal supérieur) au cortex prémoteur dorsal (aire 8Ad et 6) et préfrontal dorsal (aire 9/46). L'AF n'est pas distingué des SLF II et III par la technique de tractographie au sein du trajet frontal.

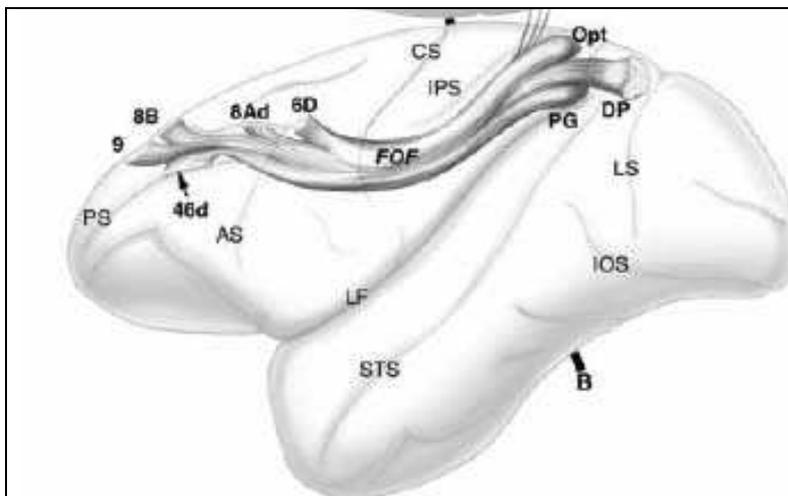
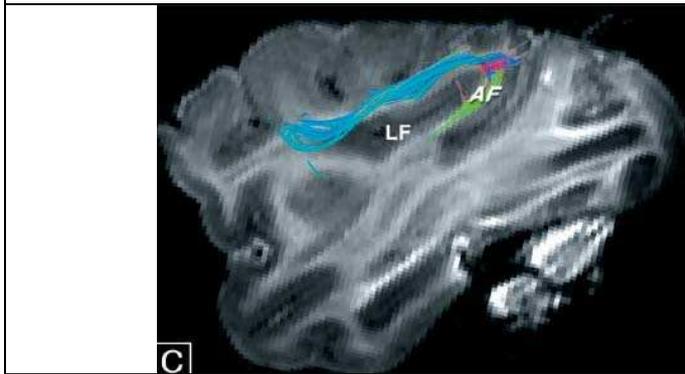
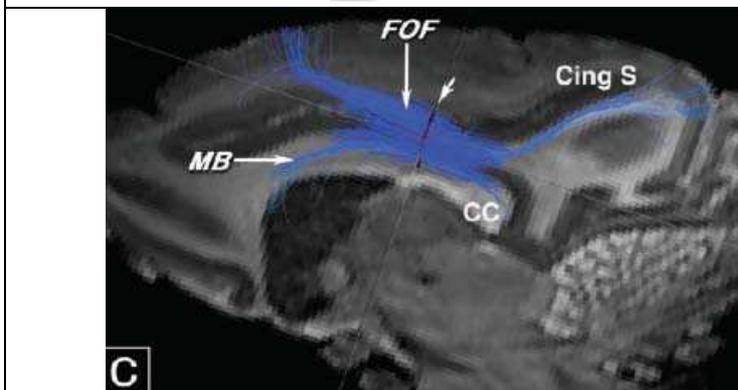


Figure 11 : le FOF

Le **FOF** relie les parties latérales et dorsales des cortex pariétal et occipital et la partie caudale de l'aire 23 aux aires frontales dorsales 6d, 8Ad, 8b, 9 et 46d.

Le FOF serait impliqué dans le traitement visuospatial des informations.



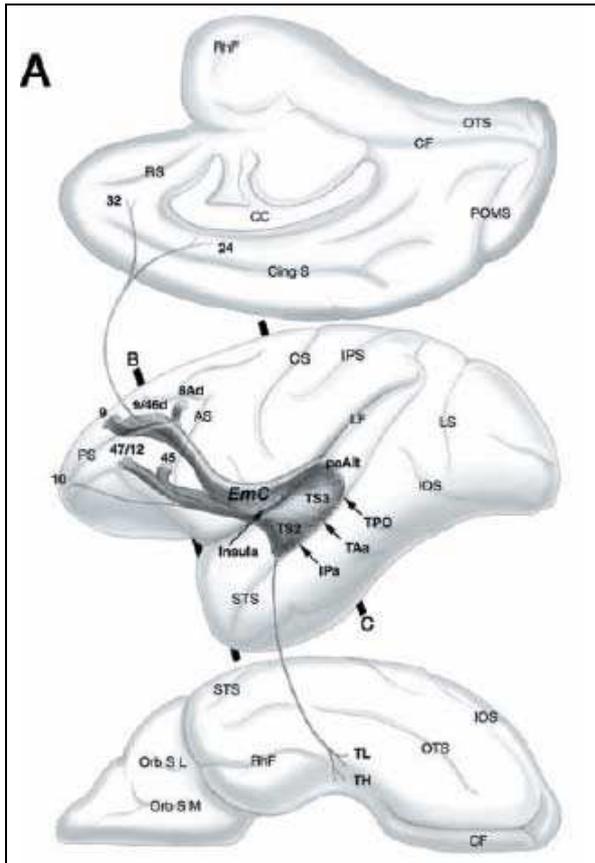


Figure 12 : le ExC

Le **ExC** relie la région temporelle supérieure (cortex insulaire antérieure, gyrus temporal supérieur, sillon temporal supérieur, gyrus parahippocampique) à la région préfrontale dorsolatérale (aires 9, 9/46d, 8Ad), médiale (aires 32 et 24) et ventrolatérale (aires 47/12 et 45).

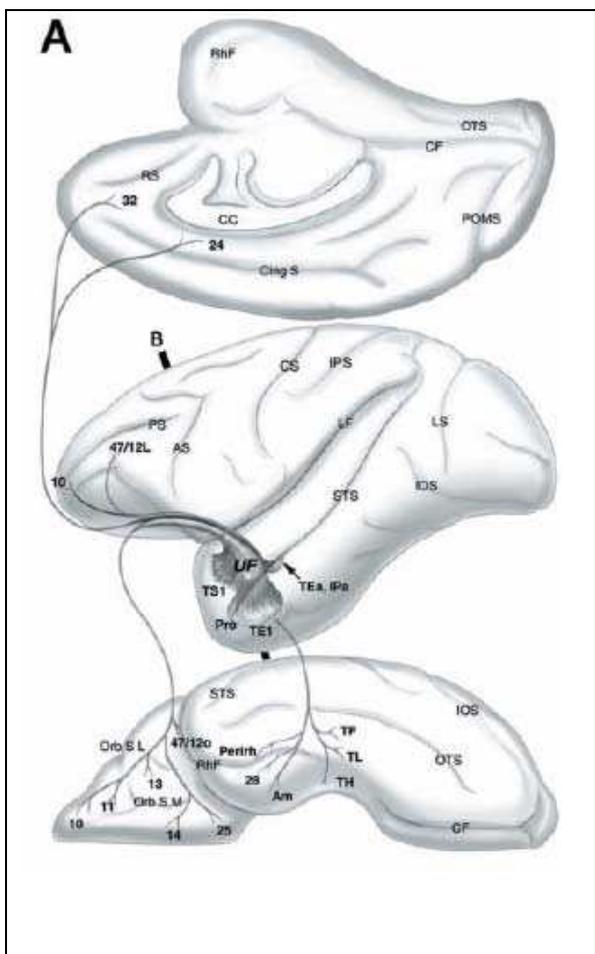
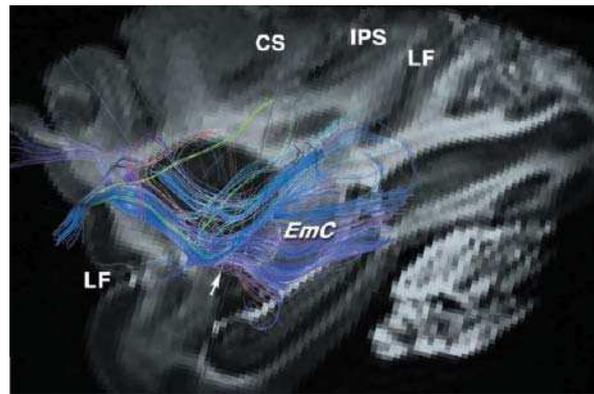
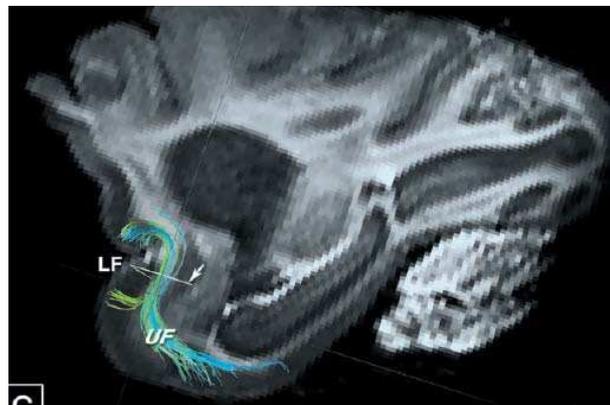


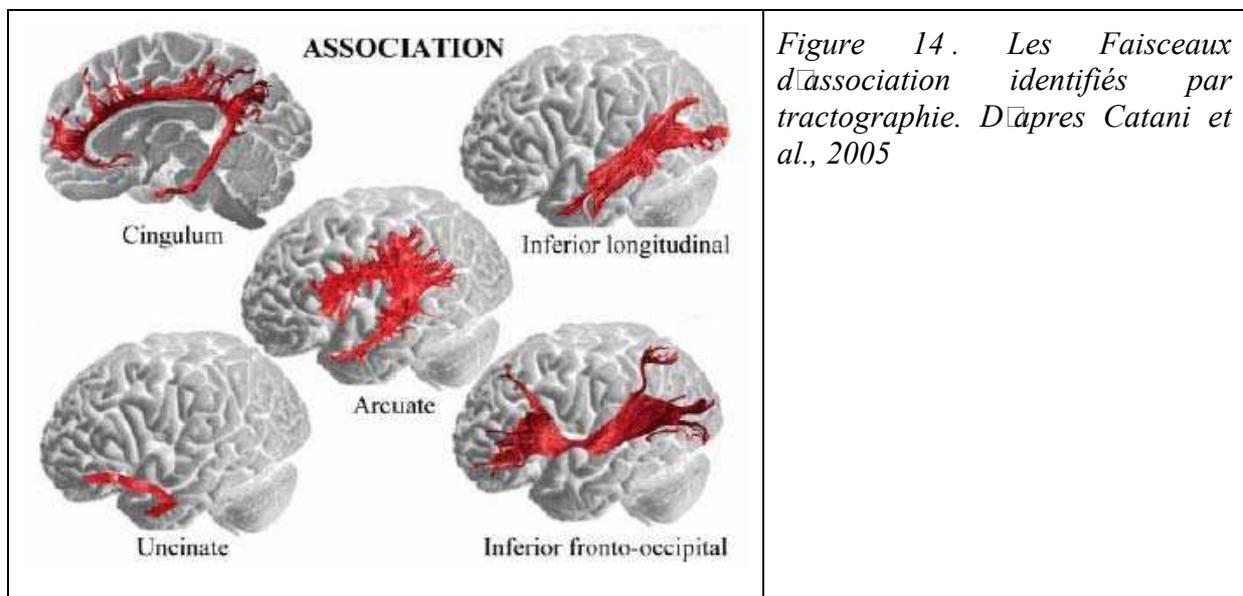
Figure 13 : le UF

Le **UF** relie les régions temporelles antérieures supérieure, inférieure et ventromédiane (gyrus parahippocampique, périrhinal et entorhinal, amygdale) aux régions préfrontales rostrales latérales (aire 10 et 47/12) et ventromédiales (aires 32 et 24 et 11, 13, 14).

Le **UF** jouerait un rôle important dans les interactions entre cognition et émotion

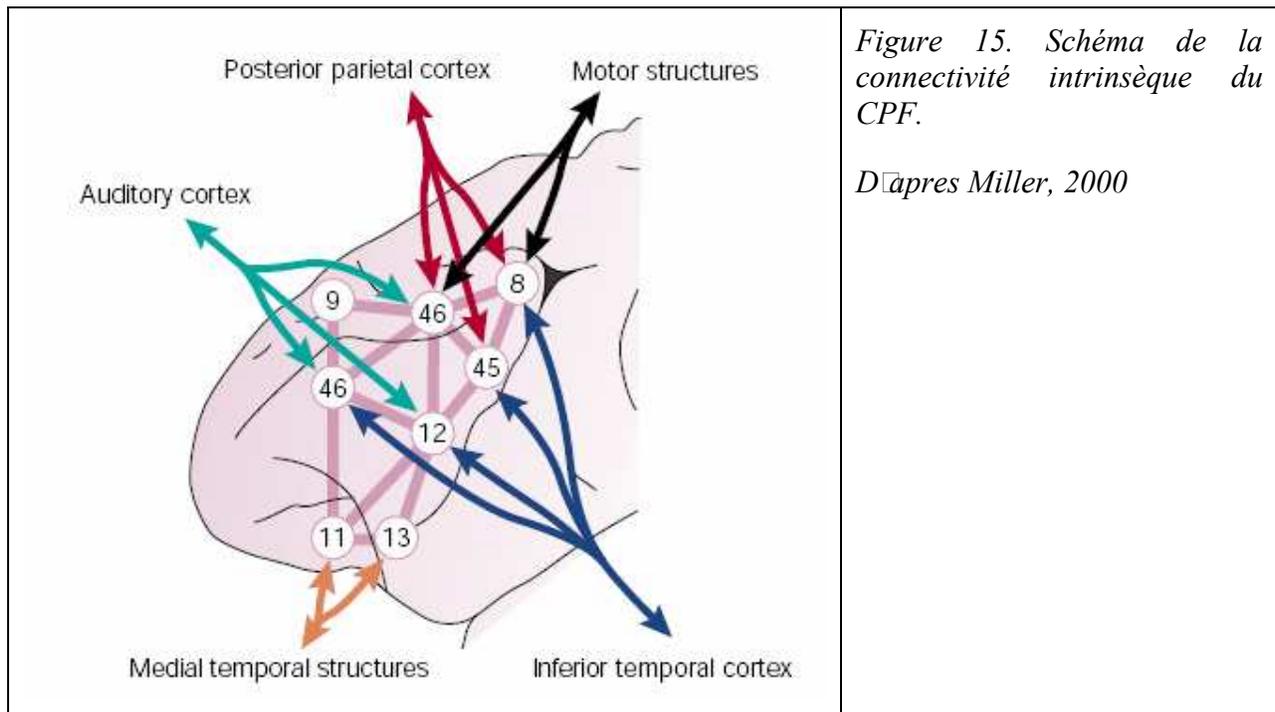


Chez l'homme (*Figure 14*), la technique de tractographie est en pleine expansion et commence à générer des données cohérentes avec les fibres identifiées en coupes histologiques par Déjerine, avec en partie les données obtenues chez le singe, et compatibles avec des syndromes cliniques de dysconnexion (Catani, 2006; Catani et al., 2002; Thiebaut de Schotten et al., 2005 ; Mori et al., 2005). Pour l'instant, cette méthode souffre encore de quelques limites (il est difficile de distinguer spatialement des faisceaux très proches, d'identifier précisément les projections corticales, de suivre un faisceau dans une zone de croisement avec d'autres fibres) mais ouvre un vaste champ de recherche.



### 2.3.3. La connectivité intrinsèque du CPF

La connectivité corticocorticale du CPF montre que différentes sous-régions du CPF ont un profil de connectivité à distance spécifique mais comportant des recouvrements. Par exemple, les régions les plus dorsales du CPFL sont préférentiellement reliées aux régions associatives impliquées dans le traitement visuospatial, alors que les régions plus ventrales sont interconnectées plus spécialement avec les aires responsables de l'identification des caractéristiques physiques des stimuli. Cependant, la dissociation n'est pas si claire et de nombreux neurones préfrontaux latéraux plurimodalitaires qui reçoivent des influx convergents de plusieurs modalités sensorielles. Surtout, il existe entre les différentes aires préfrontales, notamment latérale, une intense inter connectivité permettant la communication et la coopération des différentes régions entre elles (Figure 15). Ainsi, par ses connexions extrinsèques plurimodalitaires et intrinsèques, le CPF apparaît comme un lieu de convergence des informations, ou le caractère modalitaire du traitement des informations n'est pas aussi univoque que dans les régions postérieures.



## 2.4. Synthèse

Au total, trois notions fondamentales pour notre sujet se dégagent de l'étude de la connectivité du CPF. Premièrement, la connectivité anatomique du CPF permet de distinguer différentes sous-régions. Elle montre qu'il existe une dissociation anatomique en un territoire affectif (CPFV) et un territoire cognitif (CPFL). Celle-ci serait le support des deux formes canoniques de syndrome frontal décrit précédemment. L'interaction du CPFV avec les structures limbiques, mnésiques, viscérales et sensorielles lui permettrait d'intégrer les informations émotionnelles associées aux situations, et d'adapter le comportement en fonction des conséquences positives ou négatives des actions. L'interaction du CPFL avec les aires sensorielles associatives modalité-dépendantes confèrent à cette région la capacité d'être « informée » quant aux différents aspects des stimuli de l'environnement, et d'intégrer localement ces différentes informations. Les connexions avec les structures temporales internes, liées à la mémoire épisodique, permettent d'intégrer aux informations de l'environnement, des informations liées à l'expérience de l'individu. D'autre part, le CPFDL est aussi une structure de sortie vers les régions cérébrales d'exécution et de contrôle de la réponse motrice, lui conférant un rôle d'interface entre la perception et l'action. Cette position d'interface serait le support des fonctions de planification, de raisonnement.

Deuxièmement, chez le singe et sur la base de ces critères anatomiques et de connectivité, il est possible de séparer le CPFL en deux parties: une partie dorsolatérale (CPFDL) incluant le sillon principal et la région qui lui est supérieure, et une partie ventrolatérale (CPFVL) située en dessous du sillon principal, et en avant du sillon arqué ([Figure 16](#)). Chez l'homme, le CPFDL se situerait dans la partie moyenne du gyrus frontal supérieur et du gyrus frontal moyen. La partie la plus supérieure qui repose latéralement sur le gyrus frontal supérieur et qui s'étend médialement sur le sillon paracingulaire correspondant à l'aire 9. L'aire 46 repose sur la partie médiane du gyrus frontal moyen. L'aire 10 correspond au prolongement rostral de ces deux sous-régions et s'étend dans la partie polaire et médiane du CPF. Le CPFVL correspondrait au gyrus frontal inférieur. Une telle séparation n'est pas aussi claire au regard des données expérimentales, et reste une des questions majeures de l'organisation anatomo-fonctionnelle du CPF.

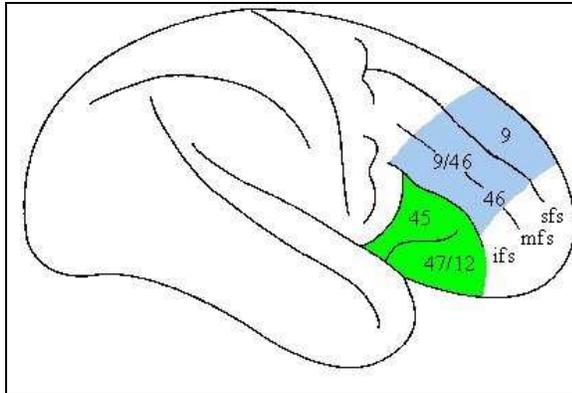


Figure 16. Séparation schématique chez l'homme entre le CPFDL (en bleu) et le CPFVL (en vert).

D'après Curtis and D'Esposito, 2003

Enfin, il existe des régions du CPF ou convergent des influx de nature diverse, et qui sont intensément connectées aux autres régions préfrontales. La répartition au sein du CPFL de régions modalité-dépendantes, de régions supramodales et l'interaction entre ces régions est un enjeu majeur pour comprendre l'organisation fonctionnelle préfrontale.

### 3. Ce que nous apprend la physiologie des neurones du CPF

#### 3.1. Les neurones de délai

Si l'anatomie du CPF le positionne à l'interface de la perception et de l'action, nous allons voir que les propriétés de ses neurones, en particulier ceux du CPFL permettent d'établir un lien temporel entre perception et action.

Ces propriétés ont pu être observées grâce à des tâches spécifiques appelées tâches de réponse différée (« delayed response task » ; [Figure 17](#)). Ce type de tâche a été conçu par Hunter 1913, dans le but de distinguer parmi les animaux ceux ayant la capacité de se comporter en fonction d'un stimulus mémorisé, au lieu de réagir à une stimulation immédiate. En effet, ces tâches imposent au sujet d'utiliser, pour sa réponse, des informations absentes de l'environnement, qui doivent être maintenues en mémoire le temps de la tâche. Dans cette épreuve, l'animal est soumis à un choix de réponse en fonction d'une information présentée quelques secondes plus tôt. L'intervalle de plusieurs secondes, séparant l'apparition du stimulus de la réponse est appelé "délai". Ainsi, ces épreuves découplent la perception de l'information de la réponse en interposant une phase tampon. Ainsi, au moment de sa réponse, l'animal ne peut pas s'appuyer sur des indices externes guidant son choix au moment de la réponse. Il doit donc

utiliser les données présentées avant le délai. Ainsi pour réaliser cette tâche, le singe devra maintenir une trace (ou représentation interne) de l'information pertinente et préparer mentalement l'action à venir.

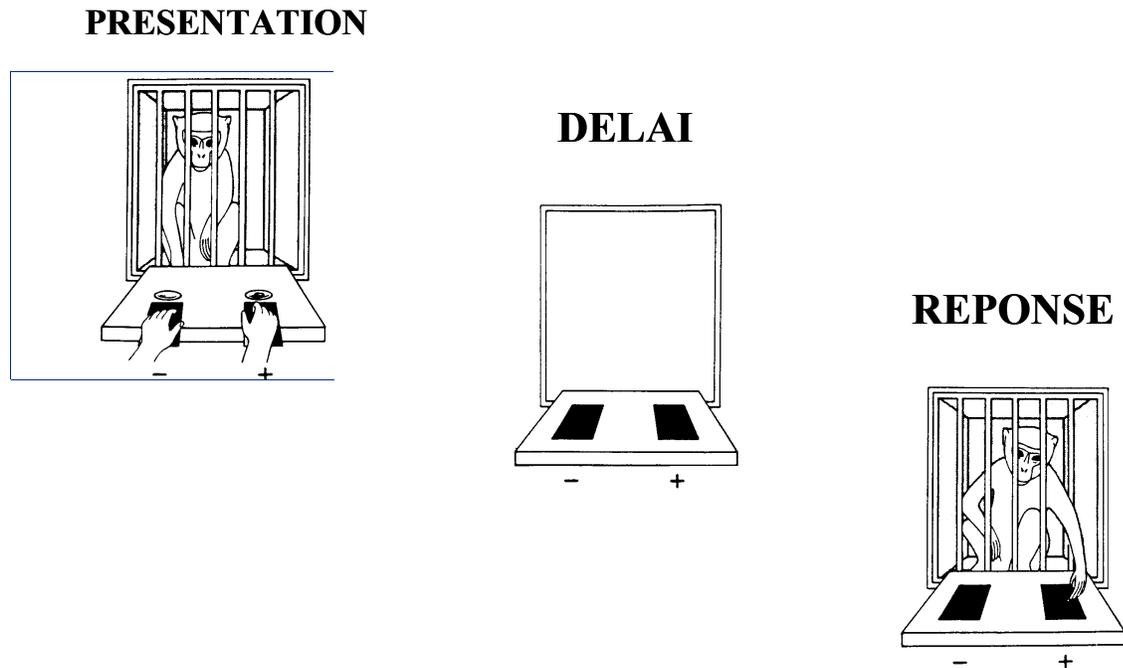


Figure 17 : Représentation schématique des tâches de réponse différée.

Le singe voit l'expérimentateur introduire une récompense dans un des deux puits avant que ceux-ci soient recouverts de deux plaques identiques. Un écran opaque est abaissé pendant quelques secondes, c'est la phase de délai, qui dure quelques secondes. L'écran est ensuite relevé et l'animal effectue un choix en découvrant l'un des deux puits. D'un essai à l'autre, la position de la récompense est modifiée aléatoirement. Ainsi, pour réussir une épreuve de réponse différée (DR), l'animal doit répondre sur la base d'une information mémorisée temporairement (d'après Goldman-Rakic, 1987).

Ces tâches sont prototypiques pour l'étude de la MT. Il en existe des variantes en fonction de la réponse demandée : tâches dites « delayed alternation » (DA) dans lesquelles le sujet doit à chaque essai alterner sa réponse, les « delayed matching to sample » (DMS) ou la réponse consiste à reconnaître parmi plusieurs items celui présenté avant délai. (Figure 18)

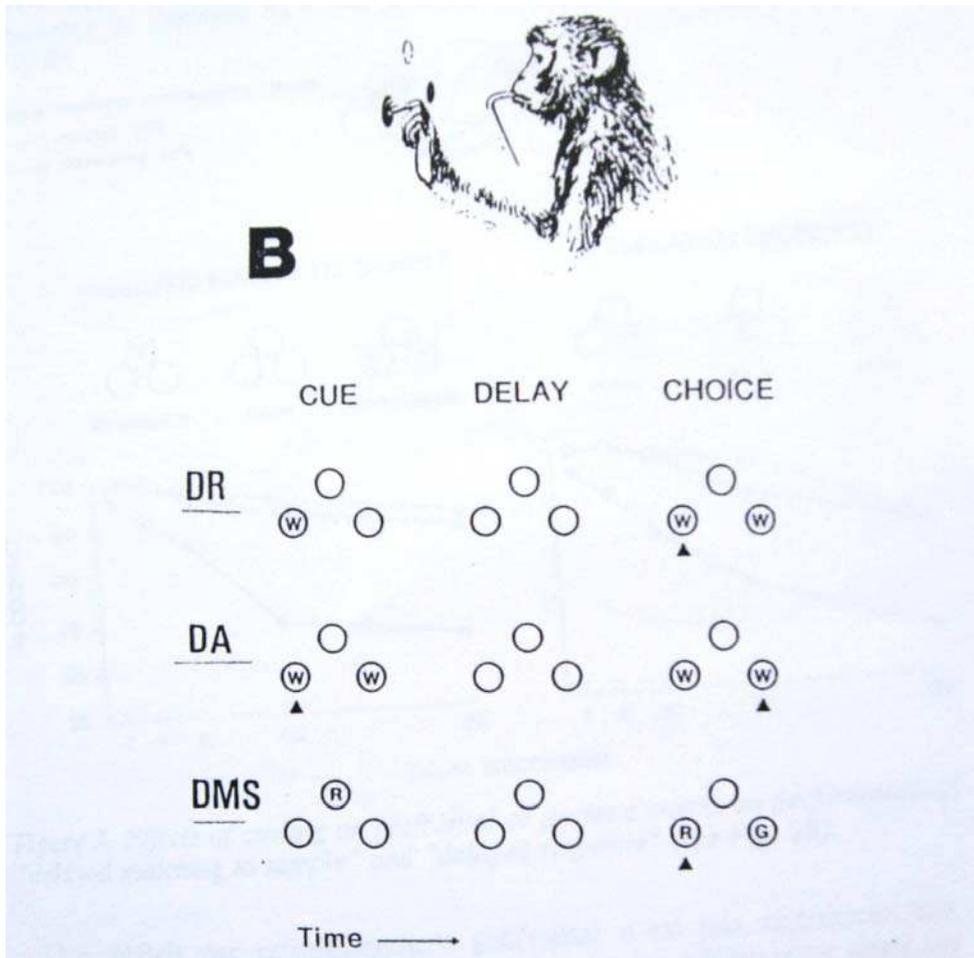
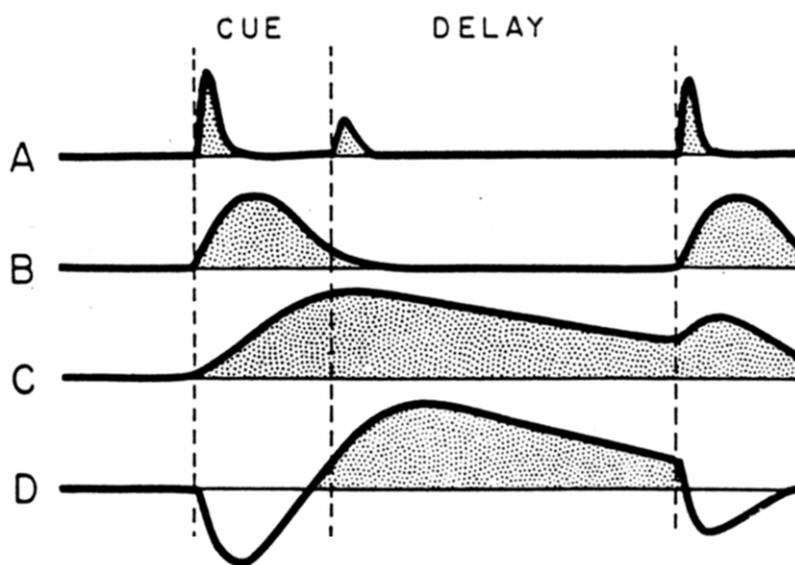


Figure 18 : Représentation schématique des tâches de réponse différée, d'alternance différée, et de « matching to sample ».

Le singe est face à trois boutons translucides servant à la présentation de couleurs (W : blanc, R : rouge ; G : vert) et à la réponse manuelle. Les réponses correctes sont indiquées par un petit triangle. D'après Fuster, 1997a.

Jacobsen (1936) a démontré que les lésions du CPFDL chez le singe produisent des déficits dans la performance des tâches avec délai. Après les travaux de Jacobsen, de nombreuses études ont confirmé l'effet délétère de lésions de cette région au cours des réponses spatiales différées. Plus précisément, au sein de la région latérale du cortex préfrontal, des lésions circonscrites à sa partie moyenne, c'est-à-dire au cortex englobant un sillon cortical, le sillon principal, suffisent à produire un déficit massif. L'inactivation des tiers moyen et postérieur du sillon principal produit des déficits aussi sévères que les lésions étendues à la totalité du sillon principal (pour revue Fuster, 1997a).

Les données issues de l'enregistrement unitaire de neurones du CPFDL chez le singe au cours des tâches comportementales de réponses différées ont permis de mettre en évidence des activités neuronales spécifiques durant les différentes phases de ces épreuves (Fuster et Alexander, 1970). Ces auteurs distinguent des groupes de neurones déchargeant de manière phasique durant la présentation des indices visuels, au début et à la fin de la phase de délai et au moment de la réponse, ainsi que d'autres groupes neuronaux déchargeant de façon tonique dès le début de la présentation des indices et durant toute la phase de délai. La [figure 19](#) schématise l'allure des différents profils de décharge neuronale (d'après Fuster, 1997a).



*Figure 19 : Représentation schématique des différentes réponses neuronales durant des épreuves de RD. D'après Fuster, 1997a.*

Le fait qui nous intéresse ici est que, pendant la phase de délai, alors qu'aucun stimulus n'est présent et qu'aucune réponse comportementale n'est encore engagée, les neurones préfrontaux sont capables de rester actifs de façon soutenue, résistant aux secondes qui passent et aux événements intercurrents de l'environnement (Fuster, 1997a). Cette activité pourrait refléter l'implication des neurones du CPFL dans le lien nécessaire entre le passé récent et l'action à venir, nommée par Fuster « contingence trans-temporelle ou transport temporel pour l'action » (Fuster, 1997a; Fuster, 1995; Fuster, 2001; Fuster, 2004; Fuster et al., 2000; Quintana and Fuster, 1999).

### 3.2. D'autres propriétés neuronales

Dans un autre champ de recherche, celui de la sensibilité au renforcement, d'autres propriétés neuronales ont été observées, au sein de la partie plus ventrale du CPF. Premièrement les enregistrements cellulaires montrent l'existence de neurones d'anticipation au sein du CPFV, neurones qui sont activés spécifiquement pendant l'instruction de la tâche, prédisant la nature de la récompense associée à la réponse (Rolls, 2000; Schultz et al., 2000; Tremblay and Schultz, 1999). Il a également été montré que des neurones du CPFV pouvaient décharger spécifiquement à la présentation d'un stimulus associé à une récompense, et arrêter rapidement de décharger lorsque le même stimulus n'est plus associé à une récompense, et inversement. Certains neurones détectent par ailleurs l'omission d'une récompense attendue. Plus encore, il semble que ce qui est codé au niveau des neurones du CPFV, ce n'est pas l'association figée stimulus-récompense (situation-bénéfice), mais la valeur affective du stimulus ou du contexte. Ceci est illustré par les travaux de Rolls (Rolls, 2000) et de Tremblay et Schultz (Tremblay and Schultz, 1999) qui montrent des neurones dont l'activité est modulée par l'appétence de l'animal pour telle ou telle récompense (par exemple la nourriture ne provoque plus de décharge neuronale à partir du moment où l'animal arrive à satiété). Au total des populations de neurones du CPFV sont capables : 1) d'intégration, en codant et maintenant une association entre un stimulus et un contexte émotionnel (récompense ou punition), 2) de flexibilité en détectant des changements dans cette association (omission de récompense ou perte du caractère appétant du renforcement) et 3) d'anticipation lorsque l'association stimulus-récompense est créée. Cette capacité d'anticipation, c'est-à-dire d'attente d'une récompense en fonction d'un stimulus ou d'une action donnée permettrait au CPFV d'évaluer et de prendre en compte les conséquences prévisibles, négatives ou positives, d'un comportement. On peut considérer que c'est cette anticipation « émotionnelle » qui permettrait de choisir la réponse comportementale adaptée, au lieu de choisir systématiquement la récompense immédiate mais moins bénéfique à long terme. Au delà de cette interprétation fonctionnelle, il semble que la capacité d'associer un stimulus à un « contexte » de manière flexible soit un principe de base de fonctionnement des neurones préfrontaux. L'association d'un stimulus à un contexte affectif au sein des neurones de récompense permet d'apprendre et de guider ses choix, l'association d'un stimulus à un contexte

d'action au sein des neurones de délai permet d'apprendre et d'implémenter des règles de comportement.

#### 4. Synthèse

*« The evolution of a capacity to guide behaviour by representation of stimuli rather than by the stimuli themselves introduces the possibility that concepts and plans can govern behaviour »*

*Patricia Goldman-Rakic*

Les neurones de délai du CPFL refléteraient le lien temporel entre perception et action. L'ouverture d'un espace de travail entre perception et action permet l'émergence de propriétés fondamentales chez l'homme : la possibilité de ne pas se comporter de façon réflexe, asservie aux stimuli de l'environnement, mais de façon adaptée à la fois aux situations et au contexte, et aux besoins du sujet. Les symptômes des patients frontaux montrent bien la nécessité d'un espace de travail entre perception et action pour l'adaptation comportementale. Sans cet espace de travail, le comportement des patients est principalement guidé par les stimulations immédiates, provoquant distractibilité, erreurs persévératives, troubles de la planification et du raisonnement déductif, difficultés d'élaboration de stratégies, troubles de la prise de décision.

Ces données permettent d'émettre des hypothèses sur le fonctionnement sur CPF à deux niveaux. Au premier niveau général, la position anatomique du CPF et les propriétés de ces neurones permettent de l'envisager comme le substrat neuronal du lien temporel entre perception et action, lien indispensable à l'adaptation comportementale. Ce niveau correspond à un principe général de fonctionnement de cette région cérébrale et s'applique à chaque étape de l'adaptation comportementale. A un niveau plus fin, ces données montrent que ce principe général de fonctionnement peut s'appliquer à différents domaines en fonction du type d'informations qui parvient au CPF. En effet, il apparaît une forme de spécialisation fonctionnelle de différentes sous-régions du CPF, marquée par une connectivité spécifique. La spécialisation du CPFV pour l'intégration des informations émotionnelles et affectives et celle du CPFL pour le traitement des informations sensorielles et cognitives est généralement admise et cliniquement pertinent. La

spécialisation de sous-régions au sein du CPFL en en fonctions de ses connexions extrinsèques et intrinsèques reste une question encore débattue à ce jour.

## **La MT : une méthode d'étude du fonctionnement du CPF**

L'introduction d'un délai entre le stimulus perçu et l'action qui en dépend va permettre de formaliser et d'étudier les processus mis en jeu pendant ce délai liant la perception et l'action. Ce délai peut être vu comme un artifice temporel permettant d'étudier les opérations mises en jeu pour transcender les comportements réflexes : formation de représentations mentales, intégration du contexte actuel et de l'expérience passée, formation d'associations, manipulation,

- Le concept de MT permet de formaliser ces opérations. Ce modèle a l'avantage d'avoir une définition claire des processus qui le composent, d'être associé à un réseau cérébral identifié et non limité au CPF.

La MT, selon Goldman-Rakic est définie comme « un ensemble d'opérations permettant de maintenir et de manipuler des représentations mentales pour réaliser une action ». Ce sont ces opérations qui permettent de se comporter en fonction d'informations qui ne sont plus présentes dans l'environnement ou bien qui doivent être transformées ou manipulées. C'est ce qu'explorent les tâches de réponse différée, qui déjà au début du siècle avaient inauguré le concept de délai entre perception et action, et ainsi donné naissance à une nouvelle ère de tâches expérimentales.

### **1. Modèle cognitif de Baddeley**

Les auteurs Baddeley et Hitch (Baddeley, 1996; Baddeley, 1998; Baddeley, 2000; Baddeley, 2003) ont proposé une vision plus élaborée de la MT, mettant d'avantage l'accent sur son rôle de contrôle de l'activité en cours. Leur objectif vise à mieux comprendre comment le fonctionnement de la MT est lié aux activités élaborées telles que raisonner, parler, comprendre, apprendre... D'après leur modèle, la MT est constituée de deux systèmes "tampons" ou "esclaves": la boucle phonologique et le bloc note visuospatial, et d'un gestionnaire exécutif: l'Administrateur Central. La boucle phonologique permet le maintien d'informations verbales, le

bloc note visuospatial traite les informations visuelles et spatiales, probablement par des systèmes séparés mais interagissant. La boucle phonologique serait elle-même subdivisée en deux sous-composants : un système de stockage phonologique et un processus de récapitulation articulaire. L'information auditivo-verbale arriverait directement dans le stock phonologique et y serait maintenue environ deux secondes, et réactivée par un processus de récapitulation articulaire qui ressemble à une répétition sub-vocale et permet un maintien plus prolongé. Le système visuel comporterait également un système de stockage et un système permettant le rafraîchissement de l'information visuospatiale. La nature phonologique du stockage de l'information verbale résulte de recherches réalisées chez des sujets normaux et qui ont montré que le rappel immédiat d'informations verbales est moins bon lorsque les items sont similaires sur le plan de leur structure sonore, c'est l'effet de similarité phonologique. L'existence de la récapitulation articulaire a été suggérée à partir de deux constatations principales : l'effet de longueur du mot et l'effet de suppression articulaire. L'effet longueur correspond au fait que l'empan mnésique est meilleur pour les mots courts que pour les mots longs. Si le maintien de l'information dans le stock phonologique n'excède pas deux secondes, la capacité de mémoire verbale à court terme correspondrait au nombre d'items qu'il est possible de rappeler dans les deux secondes. La suppression articulaire renvoie au fait que lorsque l'on introduit une tâche interférente d'articulation répétitive (par exemple dire bla bla bla) entre la présentation et le rappel des items, les performances sont altérées pour du matériel verbal. L'Administrateur Central est le moins connu des composants du système, et peut être le plus important. Au départ du modèle, il était vu comme un ensemble de capacités de traitement diverses, auquel étaient attribués les opérations qui ne semblaient pas être prises en charge par les autres composants. Son rapprochement avec le SAS (« supervisory activating system ») du modèle de Norman et Shallice (Norman and Shallice, 1986; Shallice and Burgess, 1996) permet de mieux le conceptualiser. Le SAS est un système de contrôle attentionnel qui intervient lorsque les routines de comportements ne sont pas suffisantes, par exemple dans des situations nouvelles ou changeantes. Ainsi, l'administrateur central serait responsable du contrôle attentionnel, (i.e. le focus, la division et la flexibilité de l'attention) permettant notamment de la coordination des opérations effectuées à partir des "tampons". Par extension, il inclut également l'ensemble des opérations généralement réunies sous le terme de « fonctions exécutives » ou « contrôle exécutif ». Sur le plan conceptuel, la notion de fonctions exécutives recoupe les fonctions de

contrôle, non seulement dans la sphère cognitive, mais aussi dans la sphère comportementale et affective. Ce contrôle permet de ne pas se comporter de façon réflexe, impulsive ou stéréotypée (comportements dictés par l'environnement présent ou la routine), mais de façon volontaire, en adéquation avec les besoins propres de l'individu et de l'adaptation à l'environnement. Ces fonctions regroupent un ensemble hétérogène de processus et « macro-fonctions » telles que la planification, la manipulation mentale d'informations, l'abstraction, la catégorisation, l'élaboration de règle, la résolution de problèmes, les capacités d'inhibition et de flexibilité. Elles interviennent de façon supramodale, c'est-à-dire dans chaque domaine d'activité (langage, mémoire) dès lors qu'une situation nouvelle ou complexe nécessite un contrôle. Appliqué à son modèle, le concept de contrôle exécutif se répartit selon Baddeley en quatre opérations centrales (Baddeley, 2003): 1) la capacité de coordonner la réalisation de deux tâches simultanément en répartissant les ressources attentionnelles ; 2) la capacité de mettre en œuvre des stratégies de rappel flexible, comme celles nécessaires aux tâches de génération aléatoire ; 3) la capacité de focaliser son attention sur un stimulus et d'inhiber les informations non pertinentes pour le comportement ; 4) la capacité de rappeler, maintenir et de manipuler les informations en provenance de la mémoire à long terme. Smith et Jonides (Smith and Jonides, 1999) résument le contrôle exécutif en cinq opérations principales : 1) contrôle attentionnel (sélection des informations pertinentes et inhibition des informations non pertinentes), 2) organisation de tâches complexes nécessitant de répartir les ressources attentionnelles entre plusieurs tâches, 3) planification des étapes successives lors de tâches complexes visant un objectif, 4) actualisation et vérification des informations stockées pour déterminer l'étape suivante dans les tâches séquentielles et 5) codage spatial et temporel des représentations mentales. Ces opérations incluent l'organisation temporelle de la réponse à partir des informations maintenues en MT. En ce qui concerne l'administrateur central, sa structure, son rôle par rapport au fonctionnement mnésique, son rôle de gestion et de planification de l'action ne sont pas clairement établis.

Plus récemment, ce modèle ([Figure 20](#)) s'est enrichi d'un autre module, permettant d'intégrer les informations visuelles et phonologiques, et surtout de prendre en compte les informations stockées en mémoire à long terme. Baddeley (Baddeley, 2000) a ainsi ajouté au modèle un troisième système de stockage, capable de tirer des informations des systèmes tampons et de la mémoire à long terme, et de les maintenir sous une forme intégrée. Ce système, appelé "buffer épisodique" est lui aussi contrôlé par l'administrateur central, qui gère l'accès et la

manipulation des informations à partir de la mémoire à long terme. Ce composant expliquerait par exemple la plus grande facilité à retenir en MT des mots connus que des non-mots, ou des récits comportant plus d'idées unitaires que ne le prévoirait l'émpan verbal. Il correspondrait aux capacités d'intégration de différentes modalités d'un stimulus, mises en évidence chez le singe (Rao et al., 1997) et chez l'homme (Prabhakaran et al., 2000). Cependant à ce jour, la façon dont la mémoire à long terme interagit avec la MT n'est pas claire (Baddeley, 2003), de même qu'en pratique les rôles respectifs du buffer épisodique et de l'administrateur central ne sont pas toujours clairement distinguables.

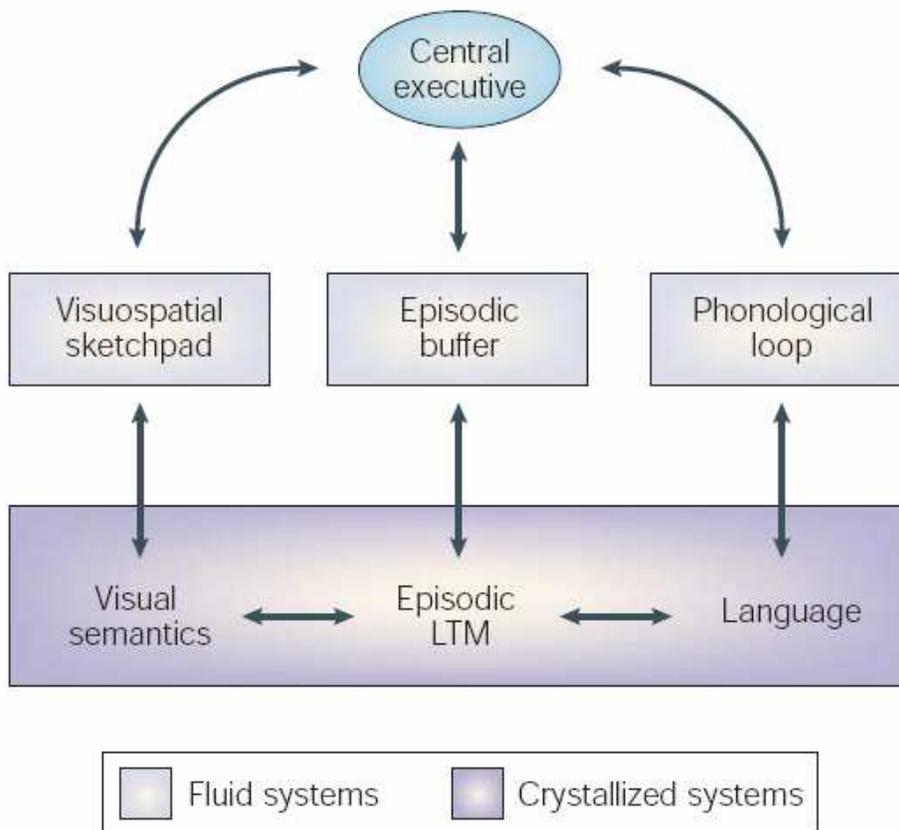


Figure 20 : Le modèle cognitif de Baddeley (d'après Baddeley, 2003)

Le modèle de MT permet de formaliser les opérations se déroulant dans la « boîte noire » entre perception et action, c'est-à-dire les opérations permettant le lien entre stimulus et réponse. Il met en exergue deux types de dissociation dans le fonctionnement de la MT, que les chercheurs n'auront de cesse de retrouver au sein du CPF : une dissociation en fonction des

processus mis en jeu (maintien vs gestion exécutive) et une dissociation en fonction de la modalité des items à traiter (verbale vs visuelle et spatiale). Le terme de « central exécutif » ne permet pas d'expliquer quels processus sont en jeu, et il est probable qu'il recoupe un ensemble d'opérations spécifiques, dont l'organisation anatomique est peu claire (Baddeley, 1998; Baddeley, 2000; Duncan and Owen, 2000).

## **2. Bases cérébrales de la MT**

### **2.1. Le réseau cérébral global impliqué dans les tâches de MT**

Les connaissances sur le réseau cérébral associé à la MT sont issues de différentes approches, chez le singe d'études lésionnelles (pour revues Curtis and D'Esposito, 2004; Levy and Goldman-Rakic, 2000) et électrophysiologique (pour revues Funahashi, 2006; Hoshi, 2006; Petrides, 2005), et chez l'homme d'études neuropsychologiques (Ferreira et al., 1998; Muller et al., 2002; Owen et al., 1996c; Verin et al., 1993 ; pour revues D'Esposito and Postle, 1999; Muller and Knight, 2006) et d'imagerie fonctionnelle (pour les principales revues Awh et al., 2006; Courtney, 2004; Courtney et al., 1998a; D'Esposito et al., 1998; D'Esposito and Grossman, 1996; D'Esposito et al., 2000b; Fuster, 1997a; Fuster, 1995; Haxby et al., 2000; Owen, 1997; Owen, 2000; Owen et al., 2005; Passingham and Sakai, 2004; Smith and Jonides, 1997; Smith and Jonides, 1998; Smith and Jonides, 1999; Ungerleider et al., 1998). La convergence de ces méthodes (Curtis and D'Esposito, 2003 ; Ranganath and D'Esposito, 2005) permet d'établir un réseau impliqué dans la MT, réseau qui fait intervenir 3 types de régions corticales et leurs connexions sous corticales. Les régions corticales sont les cortex associatifs postérieurs, pariétal et temporal, les cortex prémoteur latéral et médial, et le CPFL (Awh and Jonides, 2001; Baker et al., 1996; Barch et al., 1997; Cohen et al., 1997; Courtney et al., 1998b; Courtney et al., 1996; Courtney et al., 1997; Curtis et al., 2000; D'Esposito et al., 1995; Goldberg et al., 1996; Leung et al., 2002; McCarthy et al., 1996; Nystrom et al., 2000; Owen et al., 1996b; Owen et al., 1996c; Paulesu et al., 1993; Petrides, 1995; Petrides et al., 1993a; Petrides et al., 1993b; Postle et al., 2003; Postle et al., 2000a; Postle et al., 2000b; Ranganath, 2005; Rypma and D'Esposito, 1999; Sala et al., 2003; Smith et al., 1996; Smith et al., 1998).

Une fois ces régions identifiées, se sont posées les questions suivantes : quelles sont les relations existant entre ces régions, et pour chaque région, dans quel composant du système, voire dans quel processus de la MT est-elle impliquée ?

Pour les neurosciences cognitives, l'hypothèse anatomo-fonctionnelle forte, et largement testée par différentes approches expérimentales est qu'à une organisation cognitive s'associe une organisation anatomique. Cette vision localisationniste (« un composant/une région ») ne paraît pas aussi définitive au regard des données expérimentales, et cela pour plusieurs raisons. L'organisation cérébrale pour des fonctions faisant intervenir des aspects aussi multiples que l'intégration sensorielle (variant selon chaque type d'information), le maintien de l'information (qui varie aussi selon le format de l'information à maintenir), la gestion exécutive (terme générique sous-tendant de nombreuses opérations) et la programmation et l'exécution de la réponse (variant selon le format de réponse) fait nécessairement intervenir un ensemble de structures agissant en réseau. Il est difficile de séparer strictement les processus constitutifs d'une même chaîne de traitement de l'information. De plus, une même région pourrait intervenir dans plusieurs processus. Par exemple, la partie dorsolatérale du CPF est impliquée dans la réalisation de deux tâches simultanément (D'Esposito et al., 1995), dans la préparation motrice (Gerardin et al., 2000; Schumacher et al., 2003; Schumacher and Jiang, 2003), dans la sélection attentionnelle (Awh and Jonides, 2001; Corbetta et al., 2002; Passingham and Sakai, 2004), dans l'encodage et le rappel en mémoire (Nyberg et al., 2003; Ranganath et al., 2003) □ Ceci pose la question du plus petit processus élémentaire commun. Il est possible également que des sous-systèmes décrits au niveau cognitif ne correspondent pas à une structure macroscopique explorable par les techniques utilisables chez l'homme, mais puissent avoir une pertinence neuronale, par exemple observable en électrophysiologie chez l'animal. Par exemple, le buffer épisodique pourrait résulter d'une synchronisation de décharges neuronales, plutôt que d'une région spécialisée unique (Baddeley, 2000). Des études électrophysiologiques chez le singe ont montré qu'un même neurone préfrontal pouvait coder l'intégration des caractéristiques visuelles et spatiales d'un item en MT. Ainsi, plutôt que de tenter une mise en correspondance « point à point » des concepts issus de la psychologie élaborés sans référence particulière à la structure cérébrale et l'organisation anatomique fonctionnelle du cerveau humain, il est nécessaire d'envisager les différentes disciplines comme complémentaires pour l'étude du fonctionnement neurocognitif.

Malgré ces difficultés, d'innombrables travaux de neuropsychologie et d'imagerie fonctionnelle chez l'homme montrent que les composants du système de MT peuvent être associés à des régions cérébrales différentes, ou plutôt à des réseaux cérébraux différents. Ainsi les données anatomiques tendent à montrer une organisation anatomique modulaire parallèle à l'organisation du modèle de Baddeley, y compris pour des subdivisions supplémentaires, notamment en composantes spatiales et non-spatiales du bloc note (Awh et al., 1995; Baddeley, 1998; Smith and Jonides, 1998; Smith and Jonides, 1999). L'administrateur central, quant à lui, est l'objet de tentatives de segmentation variées (pour revues Collette et al., 2006; Collette et al., 2007; Miyake et al., 2000), comme brièvement exposé dans le chapitre suivant. Cependant, ces travaux mettent en évidence un réseau cérébral distribué associé à ce délai, incluant les régions préfrontales latérales, mais également les cortex pariétal, prémoteur latéral et médial, et temporal.

De façon générale, les structures corticales rétro-rolandiques sont associées au maintien temporaire d'informations (cortex pariétal postérieur supérieur et inférieur, cortex inféro-temporal ; pour revue voir (Smith and Jonides, 1998; Smith and Jonides, 1999). Parmi ces régions, certaines seraient spécifiques du type de matériel à mémoriser : gyrus supramarginalis gauche pour le matériel verbal (Cohen et al., 1997; Paulesu et al., 1993; Smith et al., 1996); lobule pariétal supérieur et inférieur, avec prédominance éventuelle à droite pour le matériel spatial (Awh and Jonides, 2001; Awh et al., 1998; Courtney et al., 1998b; Courtney et al., 1996); région inféro-temporale dont le gyrus fusiforme pour le matériel visuel figuratif (Courtney et al., 1996; Courtney et al., 1997; Desimone, 1995; Miller et al., 1996; Ungerleider et al., 1998).

## **2.2. La MT verbale**

Les résultats sont les plus homogènes pour la boucle phonologique. Des études lésionnelles (Vallar et al., 1997) et d'imagerie fonctionnelle (pour revues (Smith and Jonides, 1999; Smith et al., 1998) ont attribué un rôle de stockage phonologique en MT à la jonction temporo-pariétale, correspondant à l'aire 40 de Brodmann. Cependant les études fonctionnelles retrouvent également l'activation du cortex pariétal supérieur (Fiez, 2001). Parallèlement, l'aire de Broca (BA 6/44) est impliquée dans l'aspect récapitulatif de la boucle (Awh et al., 1995; Paulesu et al., 1993; Smith and Jonides, 1997; Smith et al., 1998). Ces données en en accord

avec l'observation clinique : les patients atteints d'aphasie non-fluente (après lésion du gyrus frontal inférieur gauche) présentent souvent des troubles de récapitulation subvocale, alors que les patients atteints d'aphasie de conduction (après lésion du cortex pariétal inférieur) ont des troubles liés au stockage de l'information verbale (pour revues Fiez, 2001; Muller et al., 2002).

### 2.3. La MT visuospatiale

Concernant le bloc note visuospatial, plusieurs auteurs suggèrent l'implication des aires associatives postérieures sensori-spécifiques dans la MT. Cette hypothèse est basée sur l'approche électrophysiologique chez le singe montrant la persistance d'une activité stimulus-spécifique lorsque le stimulus lui-même est enlevé de l'environnement avant le moment de la réponse (Chafee and Goldman-Rakic, 1998; Miller et al., 1996). L'activité soutenue en absence du stimulus qui lui a donné naissance est également présente dans le CPFL (Funahashi et al., 1993; Levy and Goldman-Rakic, 1999; Levy and Goldman-Rakic, 2000; O'Scalaidhe et al., 1997; Petrides, 2000a). Chez l'homme, de nombreuses études ont ségrégué le traitement visuel figuratif et le traitement spatial en MT, et en général, l'imagerie fonctionnelle montre un réseau dorsal pour le matériel spatial et un réseau ventral pour le matériel visuel figuratif (*Figure 21*). De plus, une comparaison directe de la MT verbale et visuospatiale a posé l'hypothèse d'une localisation gauche de la première et droite de la seconde (Smith et al., 1996), mais impliquant des aires homologues : lobule pariétal inférieur (BA 40, cortex prémoteur (BA 6) et gyrus frontal inférieur (BA 47). La MT visuo-spatiale paraît impliquer de façon prédominante le cortex pariétal droit (Awh and Jonides, 2001; Jonides et al., 1993; Smith et al., 1996; Todd and Marois, 2004). Plus précisément, le cortex pariétal droit inférieur (gyrus supramarginal, aire 40 de Brodman) et supérieur (aire 7 de Brodman) paraissent le plus souvent impliqués dans les tâches de MT visuo-spatiale (Smith and Jonides, 1998). Selon certains auteurs, le cortex pariétal supérieur droit serait impliqué dans la récapitulation des informations spatiales, impliquant des déplacements d'attention spatiale focale (Awh et al., 2000; Awh et al., 1998; Awh et al., 1995; Awh et al., 2006; Courtney et al., 1998b; Postle, 2006b; Smith and Jonides, 1998; Smith and Jonides, 1999). L'aire oculomotrice frontale (FEF) a également été impliquée dans le processus de récapitulation des informations de nature spatiale (Curtis and D'Esposito, 2003). Le cortex pariétal inférieur ne serait lui pas impliqué dans l'attention spatiale mais dans l'aspect mnésique

du traitement visuo-spatial, c'est à dire le stockage à court terme (Desimone, 1995; Postle et al., 2003; Smith and Jonides, 1998; Ungerleider et al., 1998). Quant à la MT visuelle figurative non spatiale (stimuli de type objets ou images abstraites, visages), elle ferait intervenir de façon prédominante le cortex pariétal postérieur gauche, mais aussi le cortex temporal inférieur gauche (Desimone, 1995; Fuster, 1997a; Fuster, 2001; Smith and Jonides, 1998; Ungerleider et al., 1998). Des études lésionnelles ont également montré des déficits de MT visuelle après lésion temporale (Owen et al., 1996c) et de MT spatiale après lésion pariétale (Finke et al., 2006; van Asselen et al., 2005).

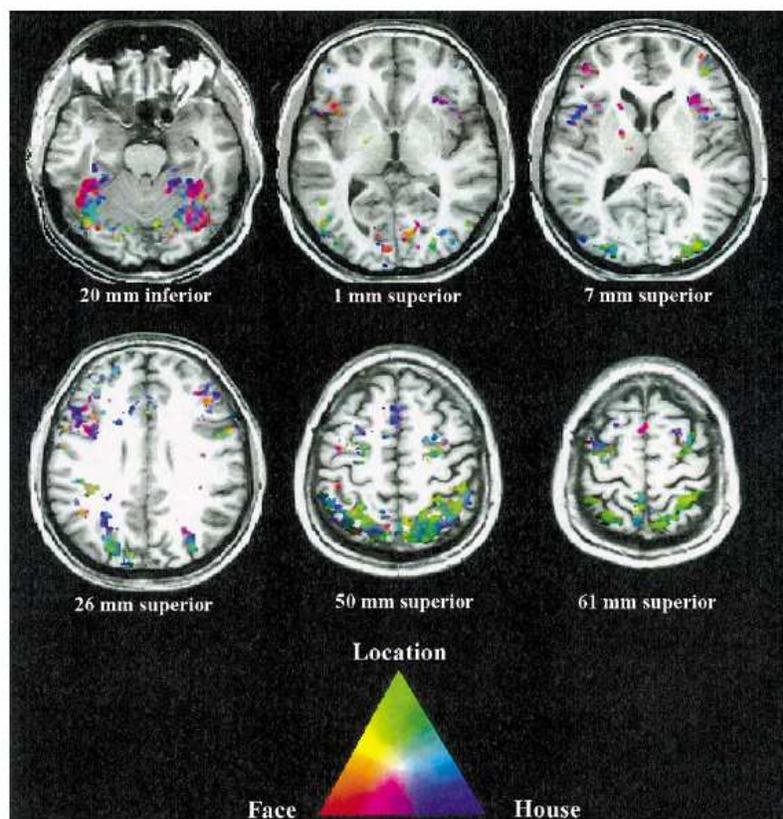


Figure 21 : Différentes régions corticales impliquées dans le délai de tâches de MT, en fonction de la nature des informations à traiter.

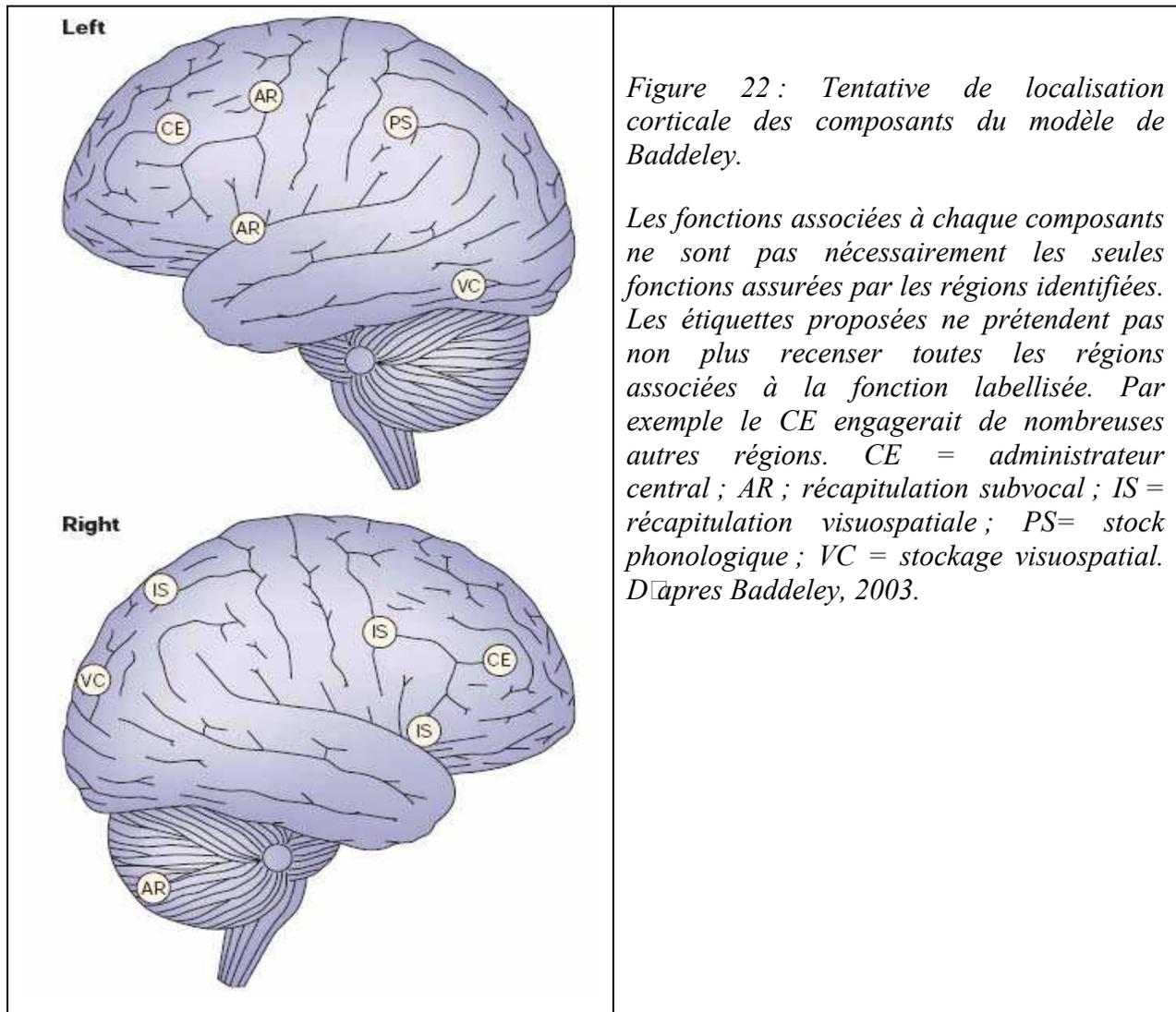
(En rouge : visages ; en bleu : maisons ; en vert : localisations spatiales).

D'après Sala et al., 2003

## 2.4. Le contrôle exécutif

En ce qui concerne l'administrateur central, un large panel de données dans la littérature montre son association au CPF. Historiquement, les déficits des patients frontaux dans la plupart des tâches impliquant les fonctions dites exécutives fait du CPF le candidat idéal pour jouer le rôle (Baddeley, 2003; Collette et al., 2006). De nombreuses recherches ont tenté d'associer différents processus exécutifs à des régions anatomiques spécifiques. A ce jour, les résultats et leurs interprétations sont variées, leur réunion dans un modèle de fonctionnement du CPF en tant que contrôleur exécutif n'est pas possible. Il est probable que le contrôle des tâches expérimentales pour répondre à cette question est un point crucial, notamment le contrôle des stratégies comportementales des sujets. Ainsi, de nombreuses études chez l'homme ont associé le CPF à différents processus exécutifs, sans toutefois réussir à dessiner une organisation claire de ces processus au sein de cette région (pour revue Duncan and Owen, 2000). Parmi ces opérations, on note de façon non exhaustive : la réalisation de deux tâches simultanément (Andres, 2003; D'Esposito et al., 1995), la sélection des représentations pertinentes pour l'action en cours (Lau et al., 2004b; Rowe et al., 2002; Rowe and Passingham, 2001; Rowe et al., 2000), le rappel de ces représentations (Buckner, 2003; Fletcher et al., 1998), leur manipulation (Curtis et al., 2000; Petrides et al., 1993a; Petrides et al., 1993b), leur organisation (ordonnancement; Postle et al., 1999; Sakai et al., 2002), leur intégration (Prabhakaran et al., 2000; Rainer et al., 1998; Rao et al., 1997), l'inhibition des représentations non pertinentes sensorielles ou motrices (Konishi et al., 1999; Konishi et al., 1998; Sakai et al., 2002, pour revues Cabeza and Nyberg, 2000; D'Esposito et al., 2000b; Owen, 1997; Petrides, 2005; Smith and Jonides, 1998).

Pour résumer (voir [Figure 22](#)), les systèmes tampons du modèle de Baddeley, c'est-à-dire les systèmes de maintien en MT, seraient plutôt représentés dans les régions sensorielles associatives, modalité-dépendantes, et dans les régions prémotrices. Le CPFL est quant à lui généralement associé au contrôle exécutif, que l'on a l'habitude de séparer des fonctions mnésiques. Pourtant une dissociation entre régions exécutives et régions mnésiques n'est pas si claire au sein de la MT. Le rapport du CPFL avec les systèmes tampons, c'est-à-dire son rôle dans le processus de maintien et son organisation en fonction de la nature spatiale, visuelle ou verbale des informations sont discutés respectivement dans la première et la seconde partie de cette thèse.



OBJECTIFS ET PLAN GENERAL  
DES TRAVAUX DE THESE

## Objectifs

L'objectif général cette thèse s'articule autour de deux questions clés, abordées dans les deux parties de cette thèse :

### **1. Quel est le rôle précis du CPFL ou de ses sous-régions dans le lien entre perception et action ?**

Les données d'électrophysiologie chez le singe permettent d'identifier au sein du CPFL, autour du sillon principal, des neurones dont l'activité dépend du stimulus à mémoriser, d'autres dont l'activité dépend de la réponse à réaliser, et d'autres enfin dont l'activité dépend des deux facteurs. Chez l'homme, l'implication du CPFL dans les fonctions de maintien sont controversées, cette fonction étant attribuée préférentiellement aux structures retro-rolandiques. Autrement dit, le CPFL est-il plutôt impliqué dans l'organisation de la réponse à venir que dans le maintien en mémoire à court terme des informations pertinentes ?

### **2. Quelle est chez l'homme l'organisation anatomo-fonctionnelle du CPFL pour la MT ?**

Les données de la littérature convergent vers un rôle des structures corticales rétro-rolandiques dans le maintien temporaire d'informations, parmi lesquelles certaines régions seraient spécifiques du type de matériel à mémoriser. A ce jour, aucun modèle d'organisation anatomo-fonctionnelle n'est définitivement établi concernant le CPFL. Ainsi, les différents travaux (lésionnels et électrophysiologiques) chez l'animal, les études comportementales de patients fronto-lésés et les études d'imagerie fonctionnelle chez l'homme sain permettent de discuter de plusieurs modèles indépendants et non compatibles entre eux, sans pour autant écarter la possibilité que la « réalité » se situe dans un autre modèle non encore formalisé. Les trois principaux modèles actuels sont: 1) Le CPFL (dans sa partie dorsolatérale) est une région d'intégration supra-modale non divisible, impliquée dans tous les aspects exécutifs de la MT ; 2) Le CPFL est subdivisé en sous-régions spécifiques de la nature sensorielle de l'information

(visuelle figurative, spatiale, verbale) ; 3) Le CPFL est organisé en sous-régions différentes pour la nature des processus de MT. En d'autres termes, le CPFL est-il subdivisé en sous-régions selon le domaine de traitement de l'information (spatial, figuratif, verbal) ou selon la nature du traitement opéré sur les informations maintenues (par exemple, haut niveau/faible niveau de mise en jeu des ressources exécutives) ?

## **Considérations générales**

Pour répondre à ces questions, nous avons combiné plusieurs approches dont les méthodes de corrélation anatomo-clinique et d'imagerie fonctionnelle. Les travaux de cette thèse sont multidisciplinaires et se sont déroulés dans le cadre de collaborations de l'U610 avec différentes équipes du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière: 1) avec le service de Neuroradiologie (Pr Chiras) pour l'IRM 3D et l'IRM fonctionnelle grâce à l'expertise du Pr Stéphane Lehericy.; 2) avec le service des urgences cérébro-vasculaires (Pr. Samson), le service de neurochirurgie (Dr Duffau), le service de rééducation neurologique des 3 soleils (Dr Duret) pour le recrutement de patients cérébro-lésés.

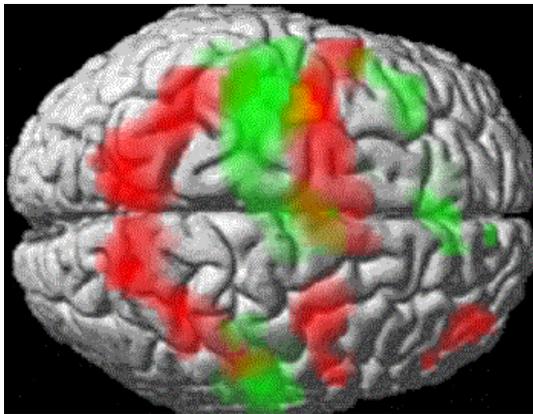
## **Présentation projet par projet**

### **1. PARTIE 1 : Dans quel(s) processus de la chaîne de traitement constituant la MT le CPFL intervient-il ?**

#### **1.1. Article 1 : le CPFL est-il impliqué dans la mémorisation des informations passées ou dans la préparation de l'action à venir ? Le protocole du « double délai » :**

Dans l'ensemble des paradigmes utilisés pour étudier la MT chez l'homme, les phases de mémorisation et de préparation à l'action ne sont pas séparées temporellement. Afin d'étudier séparément ces deux processus, nous avons élaboré un paradigme cognitif spécifique, « les tâches de double délai ». Le principe des tâches consiste à diviser le délai (période de quelques secondes entre la présentation d'un stimulus et la réponse) en deux périodes séparées entre elles

par la consigne d'action. Ceci permet d'isoler le maintien en MT qui s'opère pendant le premier délai (en effet, le sujet n'a pas encore reçu de consigne pour agir) de la préparation de l'action qui s'opère pendant le second délai (c'est à dire après avoir reçu la consigne). Cette étude a été réalisée en IRM fonctionnelle sur un groupe de 11 sujets sains. Les résultats sont publiés dans *Cerebral Cortex* (Volle et al., 2005). Ils montrent que les représentations au sein du le CPFL lors de tâches de MT seraient plutôt de nature motrice prospective que de nature sensorielle rétrospective, confirmant notre hypothèse selon laquelle le CPFL est une structure dirigée vers l'organisation de l'action planifiée ([Figure 23](#)).



*Figure 23 : Le réseau du maintien (en rouge) et le réseau de préparation (en vert)*

## **2. PARTIE 2 : Quelle est chez l'homme l'organisation anatomo-fonctionnelle du CPFL pour la MT : convergence des données neuropsychologiques et d'IRM fonctionnelle.**

### **2.1. Expérience 1 : corrélations anatomo-fonctionnelles au sein du CPFDL (article 2)**

Pour pouvoir tester l'ensemble des modèles décrits d'organisation anatomo-fonctionnelle du CPFL simultanément, nous avons élaboré un paradigme expérimental dit « n-back multimodal ». L'élaboration, l'égalisation et la normalisation des tâches de ce paradigme ont déjà fait l'objet de deux projets de DEA dans l'unité 610. Ce paradigme se compose de tâches dites de "n-back" permettent de croiser les deux dimensions discutées dans les modèles : le domaine d'information (verbal, spatial, figuratif) et le type d'opérations mentales effectuées

sur le matériel mémorisé. Le principe général est de déterminer si une information présentée à un temps donné est identique ou différente d'une information présentée antérieurement. Les informations sont présentées visuellement, une par une successivement. Selon le niveau de difficulté, l'information visuelle doit être comparée à une information présentée une, deux ou trois présentations précédentes (1, 2, ou 3 back). Pour chaque niveau de complexité, le matériel à mémoriser est soit spatial, soit visuel non spatial, soit verbal. En croisant ces deux dimensions : le type de matériel et le niveau de complexité, le paradigme permet de tester les principaux modèles d'organisation du CPFL.

Ce paradigme a été effectué par des patients présentant une lésion cérébrale focale dans la partie dorsolatérale du CPFL, principalement dans le gyrus frontal supérieur. Leurs performances est comparée à celles de sujets contrôles et entre différents sous-groupes lésionnels frontaux ou pariétaux. Les résultats montrent que la partie postérieure du sillon frontal supérieur est une région critique pour la MT spatiale, et ceci d'autant plus que la tâche est complexe. Les résultats sont publiés dans *Brain* (du Boisgueheneuc et al., 2006).

## **2.2. Expérience 2 : Elaboration d'une nouvelle méthode de corrélation (article 3)**

La méthode classique de corrélation anatomo-clinique repose sur la constitution de groupes de patients ayant une localisation lésionnelle commune et dont on compare les performances à un test donné. Or les mécanismes lésionnels ne suivent pas des règles fonctionnelles, et les lésions ne sont pas circonscrites à la région d'intérêt, aboutissant à des groupes hétérogènes. D'autre part, pour répondre à notre question d'intérêt, il nous fallait une méthode capable de tester les modèles simultanément, sans a priori pour l'un ou l'autre, et de les tester dans toutes les sous-régions du CPF, sous-régions qui ne sont pas nécessairement bien précisées par les modèles existants. Pour pallier à ces limites, et grâce aux progrès récents en imagerie, nous avons développé au sein de l'U610 (S. Kinkingnéhun) une nouvelle technique de corrélations anatomo-fonctionnelles: AnaCOM (Anatomoclinical overlapping maps), qui utilise l'IRM de patients présentant une lésion cérébrale et les performances des mêmes patients à des tests neuropsychologiques. Le principe consiste à reconstruire, dans un repère commun, la lésion de chaque patient de façon à obtenir un volume. A chaque voxel du volume lésionnel est attribuée la valeur du score obtenu par le patient à un test d'intérêt. Lorsque les volumes

lésionnels sont superposés sur un cerveau normalisé, chaque voxel du cerveau a la valeur moyenne des scores des patients chez qui ce voxel est lésé. Une cartographie cérébrale de répartition moyenne des scores est ainsi obtenue. La méthode effectuée également pour chaque voxel un test t entre les scores des patients chez qui ce voxel est lésé et les scores obtenus chez des sujets sains. Comme dans la méthode d'imagerie fonctionnelle, une carte statistique du cerveau est obtenue, révélant en chaque voxel du cerveau le degré de significativité du déficit testé. La méthode AnaCOM devait être validée avant d'être utilisée pour produire des résultats originaux. Dans ce sens, nous avons étudié rétrospectivement les performances linguistiques de 64 patients dans un test de langage bien connu, la fluence littérale. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans Neuroimage, actuellement sous presse (Kinkingnehun et al. 2007).

### **2.3. Expérience 3 : couplage des méthodes de corrélations anatomo-fonctionnelles et de l'IRM fonctionnelle (article 4)**

Ce même paradigme expérimental a été couplé à deux approches complémentaires chez les patients cérébro-lésés et des sujets sains appariés pour l'âge le sexe et le niveau culturel. Premièrement, les performances de patients (n = 37) présentant une lésion cérébrale focale dans différentes sous-régions du CPFL sont comparées à celles de sujets contrôles (n = 48) grâce à la méthode AnaCOM. Les mêmes tâches sont effectuées chez des sujets sains (n = 12) en IRM fonctionnelle. Ce groupe de sujets sains a permis d'obtenir, par une analyse des activations cérébrales grâce au logiciel SPM99 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Londres), le réseau « normal » activé par chaque dimension de nos tâches de n-back.

Ces approches doivent être envisagées de façon complémentaire: En effet, l'IRM fonctionnelle permet de déterminer le réseau activé par une tâche donnée. L'approche par corrélation anatomo-clinique chez le patient permet, une fois le réseau connu pour cette tâche, de différencier en son sein les régions indispensables de celles qui ne le sont pas. Par conséquent, chez les patients cérébro-lésés, la combinaison de ces deux approches complémentaires permet de répondre à la question de l'implication spécifique d'une région cérébrale dans un processus donné.

Pris dans leur ensemble ([Figure 24](#)), ces résultats préliminaires suggèrent un modèle d'organisation du CPFL plus complexe que ceux classiquement décrits. Ce modèle indique que chaque région du CPFL intervient dans la MT uniquement quand un certain niveau de

complexité est atteint. Une fois ce niveau atteint, il existerait des modules anatomo-fonctionnels modalité-dépendant (gyrus frontal supérieur pour la modalité spatiale et région de Broca pour la modalité verbale) et d'autres supramodaux (gyrus frontal moyen). Les résultats sont en phase finale de rédaction.

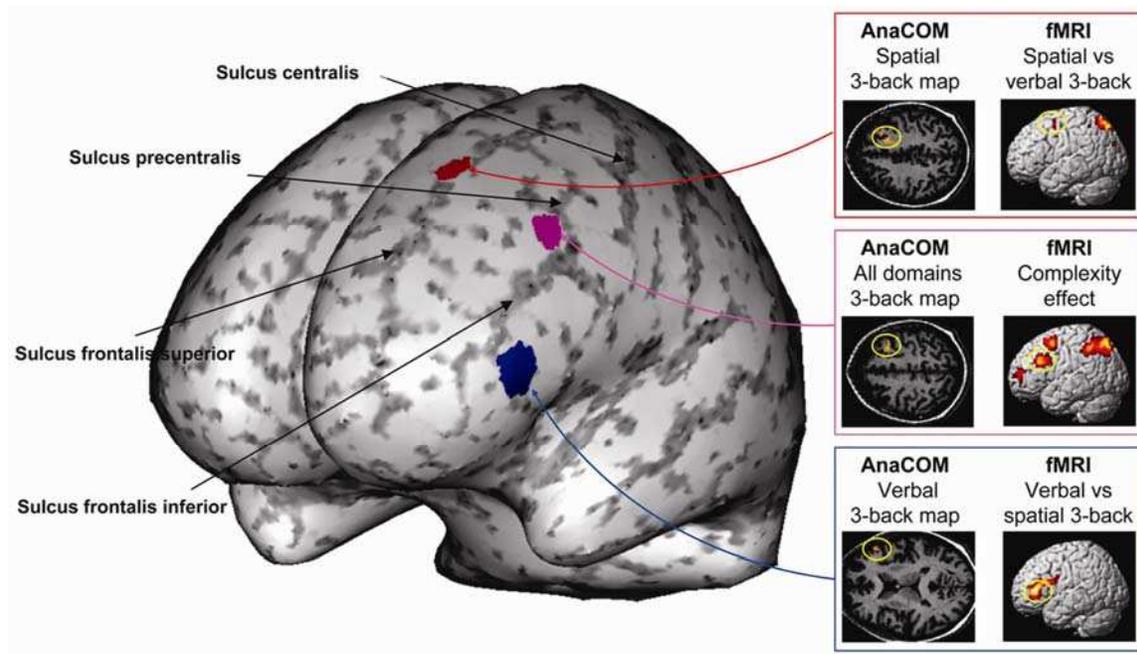


Figure 24: Organisation fonctionnelle du CPF en régions modalités dépendantes et complexité dépendantes.

La présentation de ces études précédée d'une brève revue de la littérature centrée sur le sujet de chaque partie, et est suivie d'une discussion générale.

# PARTIE 1

## Le CPFL : quel rôle entre la perception et l'action ?

Pour résumer les données présentées précédemment, la MT est définie comme un ensemble d'opérations mentales permettant le maintien, la manipulation et l'utilisation de représentations mentales en prévision d'une action (Goldman-Rakic, 1987). Selon cette définition, la MT regroupe au moins deux ensembles de processus cognitifs distincts mais interdépendants: 1) la capacité de maintenir à court terme une représentation mentale et, 2) la gestion exécutive, c'est à dire l'utilisation des informations maintenues en représentation interne. Cette fragmentation de la mémoire de travail recoupe en grande partie le modèle psychologique de Baddeley (Baddeley, 1996; Baddeley, 1998; Baddeley, 2003) postulant à l'existence, d'une part de systèmes « tampons » permettant le stockage sous une forme « active » de l'information et, d'autre part, d'un « administrateur central », gestionnaire allouant les ressources attentionnelles et manipulant l'information maintenue. Dans sa finalité, la mémoire de travail est très différente de la mémoire déclarative à long terme car sa fonction n'est pas dirigée vers la mémorisation, mais vers la réalisation d'actions à court-terme. Nous avons vu que le CPFL possède les propriétés anatomiques et physiologiques pour servir d'interface entre informations perçues et actions à réaliser. L'activité soutenue des neurones du CPFL lors du délai des tâche de réponse différée aussi bien en électrophysiologie chez le singe qu'en IRM fonctionnelle chez l'homme représente le substrat neuronal de cette interface. Pourtant, ce que reflète exactement l'activité soutenue des neurones préfrontaux n'est pas résolu (Passingham and Sakai, 2004). Si cette interface se compose de deux étapes ([Figure 25](#)), le maintien et l'utilisation des informations maintenues pour répondre, la question cruciale reste de savoir dans laquelle de ces deux étapes le CPFL intervient plus spécifiquement.

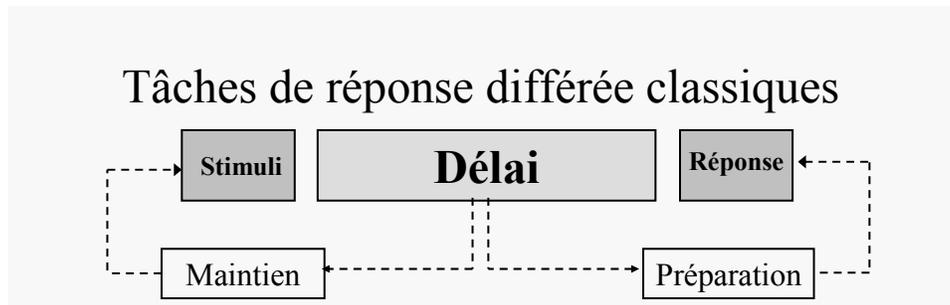


Figure 25 : Représentation schématique des tâches de réponse différée

## Que représente l'activité du CPFL liée au délai ?

### 1. Données électrophysiologiques

L'enregistrement électrophysiologique de neurones préfrontaux montre qu'il existe dans cette région, différents types d'activité neuronale : activité phasique liée à l'observation de l'indice, activité phasique liée à la réponse, et activité tonique pendant le délai. L'activité soutenue pendant le délai débute quelques millisecondes après la présentation de l'indice, se maintient durant le délai, et le plus souvent cesse après l'initiation de la réponse. Elle dépend de la durée du délai et est absente ou diminuée dans les essais où l'animal fait une erreur de réponse (pour revues Funahashi, 2006; Hoshi, 2006).

Par ailleurs, il existe des neurones en dehors du CPF, par exemple dans le cortex pariétal, capable de maintenir leur activité. Par exemple, chez le singe, des enregistrements unitaires de neurones pendant la réalisation de tâches de réponse différée montrent des activités cellulaires soutenues pendant le délai dans le cortex pariétal postérieur (aire 7 de Walker) et le CPFDL (Chafee and Goldman-Rakic, 1998; Quintana and Fuster, 1999). La nature de ce qui est représenté par ces activités n'est pas encore élucidée, et il est probable que l'activité présente dans les régions pariétales et préfrontales ne reflète pas les mêmes fonctions (Postle et al., 2006a).

Pour tenter d'élucider le rôle fonctionnel spécifique de l'activité soutenue des neurones préfrontaux, les chercheurs ont fait varier différents facteurs susceptibles de la provoquer. Une caractéristique importante de cette activité soutenue, est qu'il existe pour une majorité de

neurones une préférence pour un indice, autrement dit que l'activité soutenue de ces neurones est spécifique de l'item à mémoriser (Funahashi et al., 1993).

En utilisant une version oculomotrice des épreuves de réponse différée – les saccades mémorisées (*Figure 26*) – Funahashi et collaborateurs montrent qu'il existe des neurones codant, durant le délai, préférentiellement la position de l'indice à mémoriser (Funahashi et al., 1993). Dans une tâche de réponse différée non pas oculomotrice mais manuelle, (Niki and Watanabe, 1976) obtenaient des résultats comparables, montrant que certains neurones sont activés en fonction d'une localisation spécifique de l'indice. Cependant pendant le délai, le singe doit maintenir en mémoire la position de l'indice, mais il peut aussi préparer sa réponse motrice, ou maintenir une forme de représentation mentale de sa réponse motrice. En d'autres termes, si l'activité soutenue liée au délai reflète le lien entre stimulus et réponse, est elle plutôt le reflet du stimulus passé maintenu en MT ou de l'action à venir ?

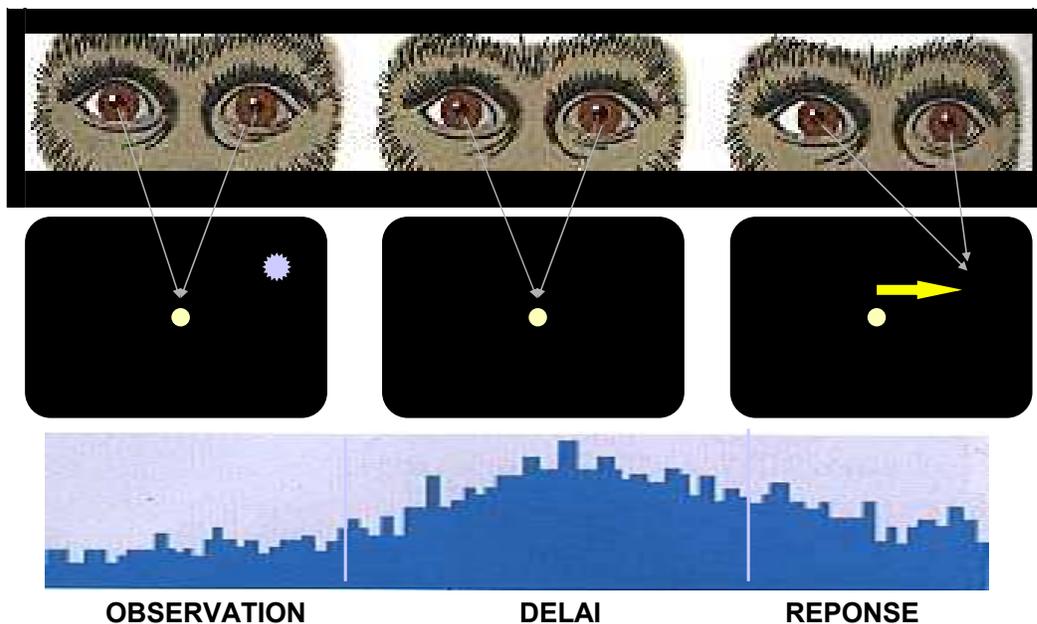
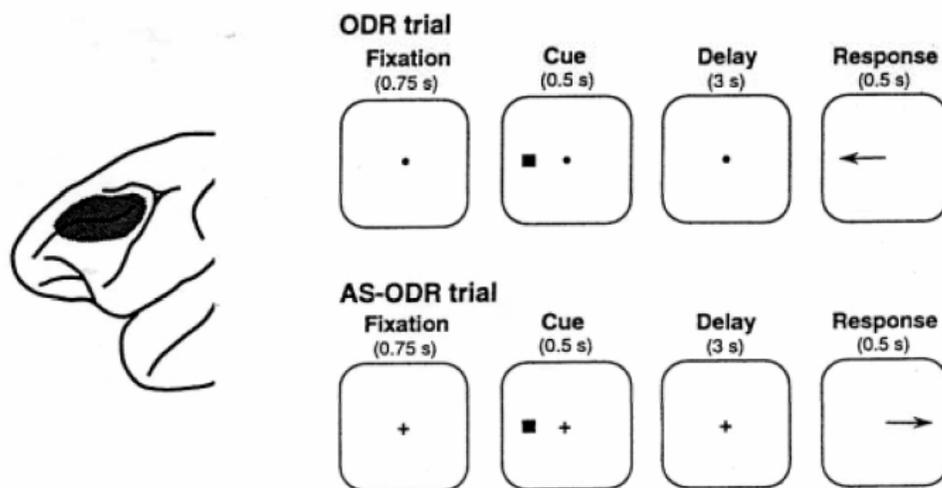


Figure 26 : Représentation schématique des tâches de saccades mémorisées.

### 1.1. Rôle retrospectif : le maintien de l'information passée ?

Pour répondre à cette question et isoler l'activité liée au maintien pendant le délai des épreuves de réponse différée, certains auteurs ont fait varier l'information à mémoriser

séparément du type de réponse à effectuer par le singe. Toujours dans le domaine spatial, Funahashi et collaborateurs utilisant des saccades et anti saccades différées (Funahashi et al., 1993), ont appris aux singes à effectuer une saccade après un délai soit du même côté que l'indice (tâche saccade) soit du côté opposé (antisaccade) de celui où a été présentée la cible initialement ([Figure 27](#)). Ce type de tâche permet de dé-corréler la position de l'indice à mémoriser de la direction de la saccade à effectuer, et donc d'étudier séparément ces processus. Les résultats montrent qu'une majorité de neurones (70%) actifs pendant le délai ont une sélectivité pour une localisation de l'indice, indépendamment du côté de la saccade à effectuer (saccade ou antisaccade ; [Figure 28](#)). Des résultats similaires ont été obtenus à plusieurs reprises (Carlson et al., 1997; Takeda and Funahashi, 2002).



*Figure 27 : Représentation schématique des tâches de saccades et antisaccades mémorisées*

*(Adapté d'après Funahashi et al., 1993. La flèche représente la direction de la saccade à effectuer).*

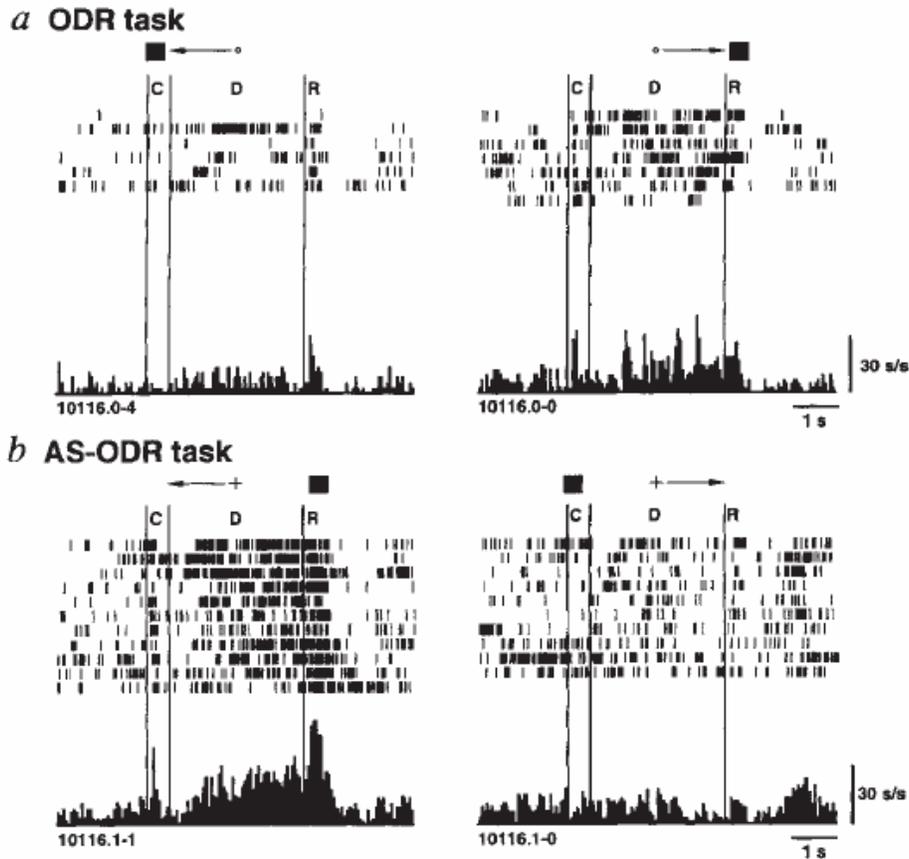


Figure 28 : Activité pendant le délai dépendante de la localisation de l'indice indépendamment du côté de la saccade à effectuer.

L'activité est élevée dans les essais de saccades mémorisées pour les indices à droite et les réponses saccadiques à droite (a) et dans les essais d'antisaccades mémorisées pour les indices à droite et saccades à gauche (b). D'après Funahashi et al., 1993

Une autre façon d'isoler le processus de maintien des informations passées est d'empêcher la préparation de réponse. Par exemple, dans une tâche de reconnaissance différée ou de « matching to sample », il faut répondre si le premier item présenté est identique à un second item présenté. Pendant le délai séparant les deux items, il est impossible de préparer ou de prédire la réponse motrice finale. Ainsi, Sawagushi et Yamane (Sawaguchi and Yamane, 1999) en utilisant une tâche de reconnaissance spatiale différée montrent l'existence d'une population de neurones déchargeant durant le délai séparant l'item 1 de l'item2, mais dont l'activité retrouve un niveau basal dès que l'item 2 est présenté et qu'il peut en déduire sa réponse. De plus, l'analyse de la décharge neuronale met en évidence une sélectivité de sous-groupes de neurones selon la position de l'indice à mémoriser. Ceci confirme l'existence d'un

codage mnésique, spatial et organisé, d'une information relative à une position de l'espace indépendamment de la réponse à venir.

Ces travaux montrent non seulement que l'activité soutenue d'une majorité de neurones du CPF représente la position de l'indice, mais encore que chaque neurone montre une préférence spatiale différente. Ces données suggèrent qu'une partie de l'activité soutenue liée au délai est le corrélat neuronal au mécanisme de maintien temporaire de l'information sensorielle en MT, sous forme de représentation mentale (Funahashi, 2001; Funahashi, 2006; Fuster, 1997a). D'autre part, la région du sillon principal serait organisée sous la forme de « champs spatiaux mnésiques » (« memory fields ») au sein desquels l'information maintenue serait topologiquement organisée selon la position des indices (Funahashi, 2006; Goldman-Rakic, 1987). Des expériences utilisant des tâches de réponse différée non-spatiales ont également montré une activité préfrontale liée au maintien de stimuli non spatiaux pendant le délai, tels que des visages (O'Scalaidhe et al., 1997), des objets, des formes ou des couleurs (Fuster, 1997b; Miller et al., 1996; Quintana and Fuster, 1999; Rainer et al., 1998; Rao et al., 1997) ou des sons (Kikuchi-Yorioka and Sawaguchi, 2000). L'existence de populations neuronales séparées, réparties en des régions différentes en fonction de la nature des informations maintenues, est l'objet de la seconde partie de cette thèse.

## **1.2. Rôle prospectif : guider la réponse à venir ?**

Une telle activité soutenue liée au maintien d'informations sensorielles rétrospectives, notamment spatiales, n'est pas le seul type d'activité observable au sein du CPFDL.

En effet, les études électrophysiologiques chez le singe citées précédemment, montrent non seulement des neurones préfrontaux spécifiques du stimulus à mémoriser, mais aussi d'autres neurones qui ne sont actifs que pour une direction de réponse à effectuer, suggérant qu'ils ont un rôle dans la préparation de la réponse (Funahashi et al., 1993; Niki and Watanabe, 1976). Ces neurones déchargeant pour une réponse préférée représentent environ un tiers des neurones actifs pendant le délai (Funahashi et al., 1993) (*Figure 29*). La sélectivité de neurones pour la direction de la réponse à venir a été montré pour des tâches oculomotrices et manuelles (Carlson et al., 1997; Hasegawa et al., 1998; Takeda and Funahashi, 2002).

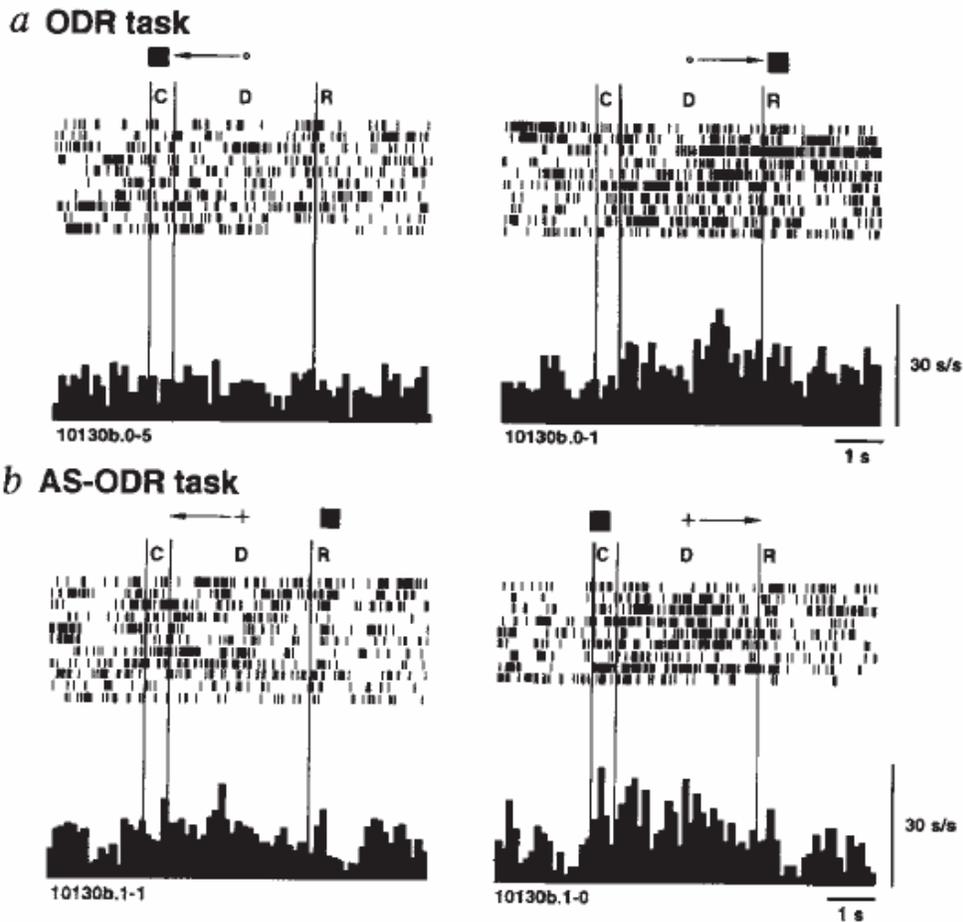


Figure 29 : Activité pendant le délai dépendante de la direction de la saccade à réaliser indépendamment du côté de l'indice mémorisé.

L'activité est élevée dans les essais de saccades mémorisées pour les indices à droite et les réponses saccadiques à droite (a) et dans les essais d'antisaccades mémorisées pour les indices à gauche et saccades à droite (b). (D'après Funahashi et al., 1993).

Selon Fuster (Fuster, 1995; Fuster, 2000) les cellules du CPF DL associées à la réponse motrice représenteraient l'activation d'une mémoire motrice ou prospective et seraient le support des fonctions de planification du CPF à court terme, alors que les cellules associées au stimulus supporteraient une fonction de mémoire sensorielle rétrospective active. Par l'interaction de ces deux types d'activité, le rôle d'intégration du CPF DL interviendrait dans la gestion des aspects cognitifs les plus élevés du cycle perception-action, c'est à dire dans la liaison temporelle de la perception à l'action.

Cette hypothèse d'un rôle d'intégration du CPFDL, entre une information passée et une action à venir est confortée par des explorations chez le singe qui montrent l'existence d'activités dépendant à la fois d'une réponse et d'un stimulus spécifique.

En effet à l'échelon neuronal, des analyses plus précises des profils d'activité cellulaire suggèrent que certains neurones au sein du CPFDL sont le reflet d'une combinaison du codage du stimulus et de celui de la réponse à faire, c'est à dire la représentation concurrente du stimulus passé et de l'action future. Par exemple, d'après l'étude de Funahashi et collaborateurs (Funahashi et al., 1993), des neurones sont spécifiquement activés pendant le délai par la direction de la saccade à effectuer, alors qu'ils sont inhibés par le stimulus qui indique que la saccade doit être effectuée dans la direction opposée, suggérant l'existence d'un couplage entre la représentation mentale et la réponse à faire. Dans une autre étude électrophysiologique, Quintana et Fuster (Quintana and Fuster, 1999) ([Figure 30](#) et [figure 31](#)) mettent en évidence trois types de réponse cellulaire dans le CPF : des cellules activées par un stimulus spécifique, dont la décharge décroît au cours du délai, des cellules activées par une réponse spécifique, dont la décharge croît au cours du délai, et surtout, parmi elles des cellules "de certitude", dont l'accélération de la décharge pendant le délai est fonction de la prédictibilité de la réponse à fournir aux vues du stimulus. Ce type d'activité renforce l'idée qu'il existe un processus de couplage ou d'intégration entre le stimulus mémorisé et l'action qui en dépend.

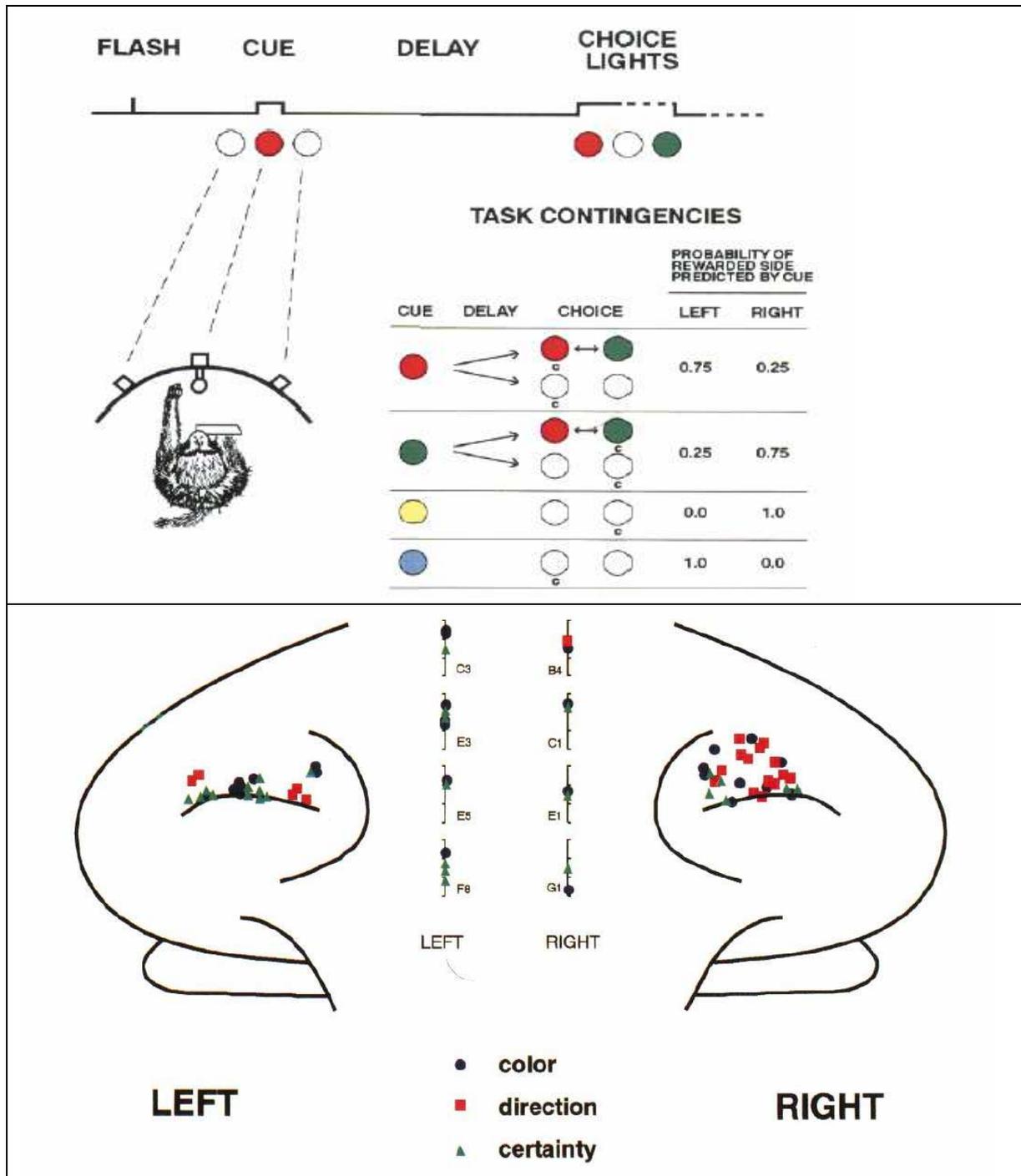


Figure 30 : Cellules spécifiques de la couleur, de la direction de réponse ou de la certitude de la réponse.

En haut : situation de test, montrant la séquence temporelle des événements de la tâche effectuée par les singes, et les différentes conditions. Chaque couleur est associée à une réponse et une certitude de réponse différentes. En bas : distribution topographique de cellules préfrontales associées à une direction de réponse, à une couleur ou à une certitude de réponse. D'après Quintana and Fuster, 1999

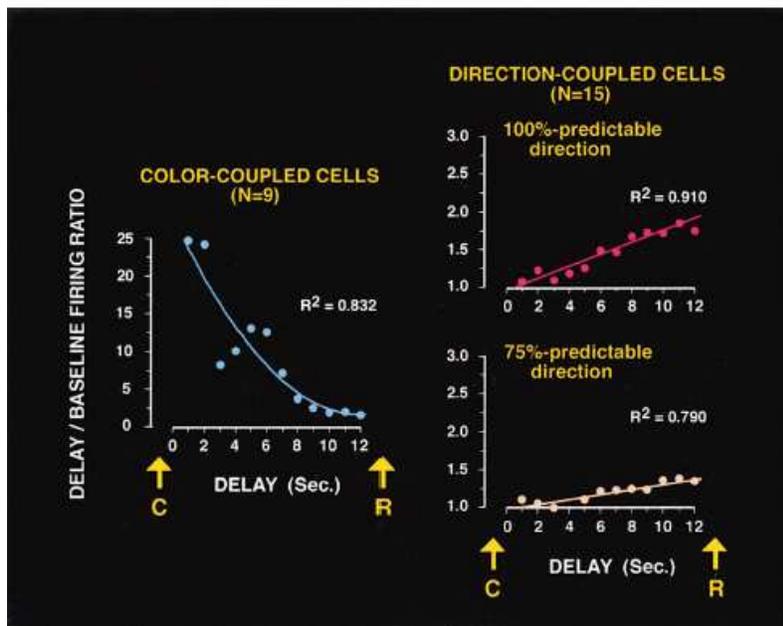


Figure 31 : Aspects temporels des activités cellulaires liées au délai.

Certaines cellules sont spécifiques du stimulus (couleur) et leur décharge décroît avec la longueur du délai. Pendant la même période, d'autres cellules proches accélèrent leur décharge et sont spécifiques de la direction de la réponse. Adapté de Fuster, 2001

A l'échelon de populations neuronales, une forme d'intégration temporelle entre stimulus et réponse est également discutée. Et en effet les études de corrélation d'activité entre paires de neurones enregistrés simultanément montre qu'il existe une forte interaction entre les neurones du CPFDL, particulièrement pendant le délai (Constantinidis et al., 2002; Funahashi, 2006). Par ailleurs, Takeda et Funahashi (Takeda and Funahashi, 2004) ont utilisé une analyse de vecteur de populations neuronales pour montrer l'évolution temporelle de la localisation préférée des neurones au cours de tâches spatiales de réponse différée oculomotrices. Le vecteur de population représente la somme des vecteurs de tous les neurones pour une tâche donnée, et dépend donc du taux de décharge de chaque neurone en fonction d'une localisation spatiale. La tâche étudiée dérive des tâches de saccades et d'antisaccades différées. Le singe mémorise un indice visuospatial, et doit après un délai soit produire une saccade vers l'indice mémorisé, soit produire une saccade dirigée à 90° de cet indice mémorisé (tâche de rotation de saccade). La figure ci-dessous ([Figure 32](#)) montre l'évolution des vecteurs de populations neuronales au sein

du CPFDL lors de ces deux conditions, pour un indice présenté à 180°. On observe que dans la condition saccade (ODR) le vecteur est dirigé vers la position de l'indice pendant toute la durée de l'essai. Par contre, le vecteur s'oriente progressivement à 90° pendant le délai, c'est-à-dire dans la direction de la saccade à effectuer dans la tâche de rotation de saccade (R-ODR). Ce résultat indique qu'à l'échelle d'une population de neurones préfrontaux, l'information représentée pendant le délai change : de sensorielle elle devient motrice. Ceci pourrait refléter un processus dynamique d'intégration sensorimotrice.

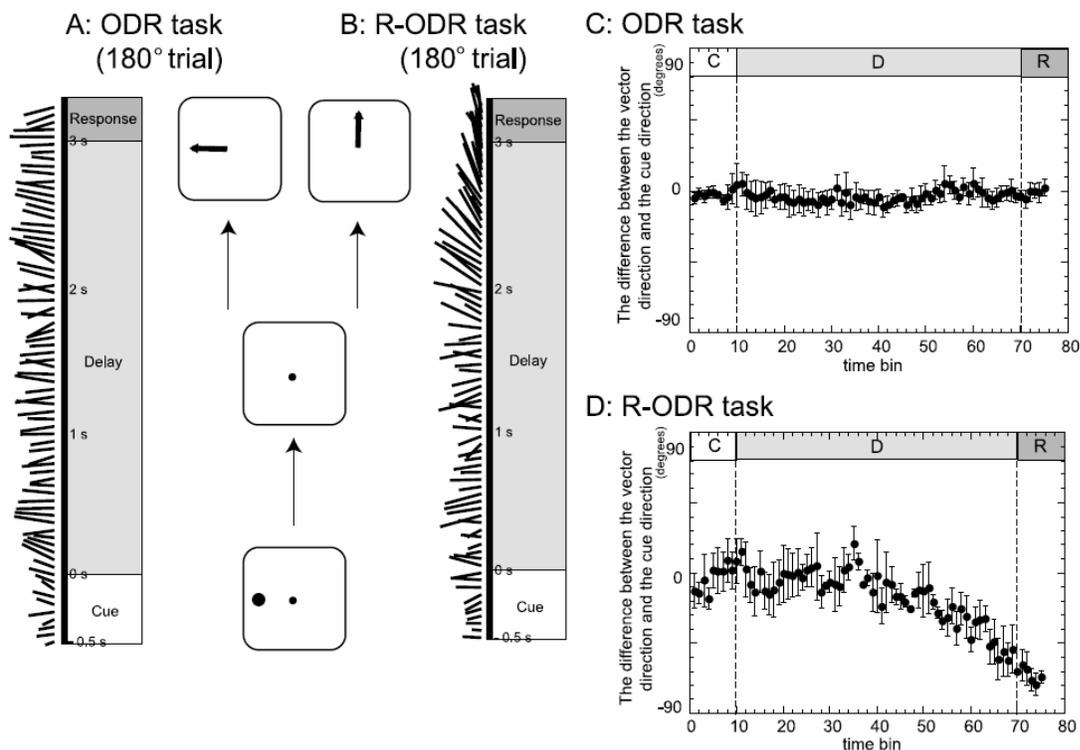


Figure 32. Changements de direction des vecteurs de population au cours du temps.

A. Au cours des essais à 180° (tâche ODR), la plupart des vecteurs de population sont dirigés à 180°. B. Au cours de la tâche de rotation (R-ODR), les vecteurs de population tournent progressivement de 90° pendant la phase de délai. C. Différence entre la direction du vecteur et la direction de l'indice dans la tâche ODR. D. Différence entre la direction du vecteur et la direction de l'indice dans la tâche R-ODR : la direction du vecteur tourne progressivement de la direction de l'indice vers celle de la saccade à réaliser. D'après Funahashi, 2006

D'autre part, il a été mis en évidence (Carlson et al., 1997) une activation spécifique de certains neurones en fonction de la modalité de la réponse motrice (oculomotrice ou manuelle) dans des tâches de réponses différées.

Au total l'observation de l'activité des neurones du CPFL pendant le délai de tâches de MT permet de pointer plusieurs hypothèses. Premièrement, il existe au sein du CPFL un codage à la fois du stimulus à mémoriser (code rétrospectif qui reflèterait le maintien en MT) et de la réponse à réaliser (code prospectif). Ces deux codes ne sont pas indépendants et seraient en interaction à plusieurs niveaux pour permettre l'intégration entre perception et action. Au niveau cellulaire puisqu'il existe des neurones dont l'activité est influencée à la fois par le stimulus à maintenir et par la réponse à faire. Au niveau de populations de neurones dont l'évolution de l'activité au cours du délai évoque un changement de code : de rétrospectif à prospectif. Au niveau régional, puisque de telles activités ont été enregistrées en différents sites autour du sillon principal dans les aires de Brodmann 46 ou 8. L'implication du CPFL dans la représentation de la réponse à venir en MT est importante à considérer par rapport aux connexions anatomiques de cette région. En effet, c'est la seule région du CPF qui ait des efferences vers les structures destinées à la motricité, telles que le cortex prémoteur et les noyaux gris centraux.

## **2. Données chez l'homme**

De nombreuses études d'imagerie fonctionnelle retrouvent l'activation du CPFL chez l'homme lors de la réalisation de tâches de MT variées, activation qui se maintient pendant le délai des tâches de réponse différée (pour des revues Cabeza and Nyberg, 2000; Courtney et al., 1998a; Curtis, 2006; Curtis and D'Esposito, 2004; D'Esposito and Postle, 1999; D'Esposito et al., 2000b; Fiez, 2001 ; Funahashi, 2006; Gruber and von Cramon, 2003 ; Haxby et al., 2000 ; Miller, 2000; Owen, 1997; Owen, 2000; Owen et al., 2005 ; Passingham and Sakai, 2004; Petrides, 2000b ; Ranganath and D'Esposito, 2005 ; Smith and Jonides, 1998; Smith et al., 1998; Ungerleider et al., 1998 ).

Au sein du CPFL, différentes aires ont été observées (aire 46, 8, 9, 44, 45) en fonction des tâches utilisées. L'équivalent du CPFDL du singe (sillon principal) chez l'homme correspondrait aux aires 46 ou 9/46 de Brodmann chez l'homme (Petrides, 2005). La comparaison des activations liées au délai chez le singe et chez l'homme pose plusieurs problèmes. Premièrement il n'est pas certain que l'activation soutenue en électrophysiologie représente la même chose que l'activation soutenue en IRM fonctionnelle. Deuxièmement il n'est pas sûr que le CPF du singe traite les informations de la même façon et dans les mêmes

aires cérébrales que le CPF humain. Troisièmement, il est plus difficile en imagerie chez l'homme de déterminer quelles activations sont spécifiques du processus de maintien et lesquelles sont spécifiques des processus orientés vers la réponse à réaliser (voire [Figure 33](#)).

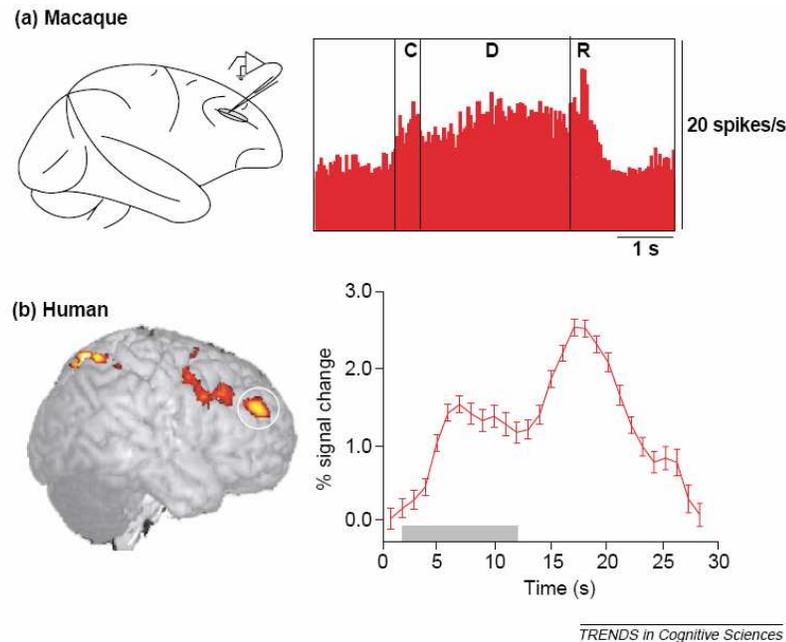


Figure 33 : Activité dans le CPF DL du singe et de l'homme durant le délai d'une tâche de réponse différée oculomotrice.

(a) enregistrement unicellulaire de l'aire 46 du singe, C= stimulus, D=délai, R=réponse. (b) activation significative du CPF DL chez l'homme et décours temporel du signal dans cette région durant le délai. D'après Curtis and D'Esposito, 2003.

La question est donc de savoir si comme chez le singe, le CPF DL humain a un rôle dans le maintien des informations sensorielles et / ou dans la préparation en MT de l'action à réaliser. Le moyen le plus utilisé en imagerie fonctionnelle pour dissocier des processus, est de concevoir des paradigmes expérimentaux dans lesquels les opérations de maintien et de préparation de la réponse sont artificiellement séparées pendant le délai. Par exemple, il est possible de faire en sorte que pendant le délai, les sujets puissent uniquement maintenir l'information cible, par exemple s'ils ne savent pas quel type de réponse sera demandé.

C'est le cas dans le paradigme de reconnaissance différée consiste à indiquer si le ou les stimuli présentés à la fin du délai est (sont) le(s) même(s) que celui ou ceux présentés avant le délai. Ainsi, le sujet ne peut anticiper de réponse tant qu'il n'a pas vu le stimulus test à la fin du

délat. Une étude neuropsychologique (Ferreira et al., 1998), utilise ce type de tâche chez des patients présentant une lésion du CPFDL et la compare à une autre condition autorisant la préparation de la réponse motrice pendant le délat. Les résultats montrent que les performances de ces patients ne sont pas perturbées lorsqu'ils doivent simplement indiquer si une séquence est identique ou non à une séquence présentée avant le délat (reconnaissance) mais sont altérées lorsque les sujets doivent reproduire sur un écran une séquence visuospatiale présentée avant un délat (reproduction ; [Figure 34](#)). Plus généralement, l'exploration de la mémoire des patients frontaux par apprentissage de listes d'items retrouve de faibles performances en rappel spontané des items, alors que leur reconnaissance est le plus souvent normale. Utilisant l'IRM fonctionnelle, Pochon et al (Pochon et al., 2001) confirment que le CPFDL est spécifiquement activé pendant le délat de la tâche de reproduction de séquence visuospatiale, comparée à la tâche de reconnaissance ([Figure 34](#) et [figure 35](#)).

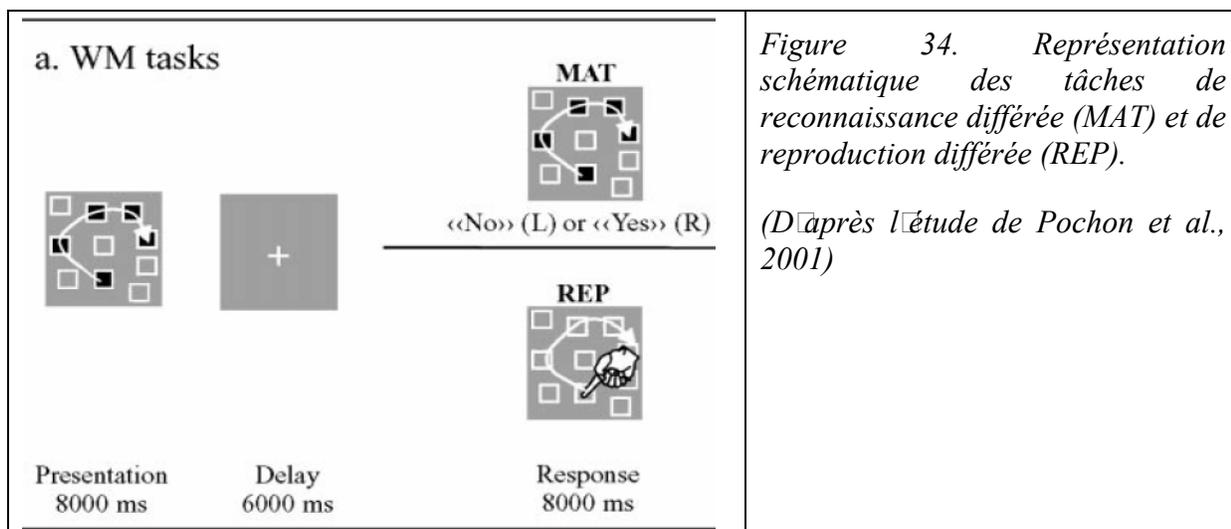


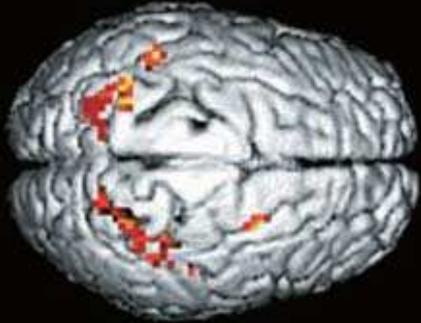
Figure 34. Représentation schématique des tâches de reconnaissance différée (MAT) et de reproduction différée (REP).

(D'après l'étude de Pochon et al., 2001)

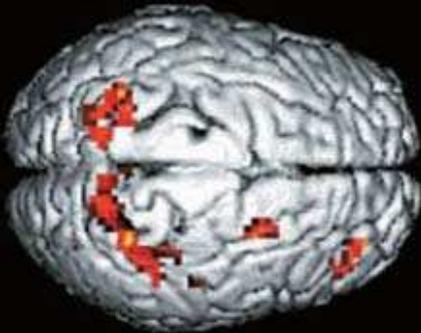
Dans la première condition, il peut anticiper sa réponse qui dépend directement des stimuli maintenus en mémoire, dans la deuxième, il ne peut pas préparer sa réponse avant la séquence test, c'est à dire avant la fin du délat. Il ne peut que maintenir les items en MT.

Ces résultats suggèrent (comme dans l'étude précédente) que le CPFDL n'est pas indispensable au simple maintien de l'information en MT mais intervient dans une préparation de la réponse motrice qui nécessite ici la récupération d'informations en mémoire ([Figure 35](#)).

**a. MAT/MAT control**



**b. REP/REP control**



**c. REP/MAT**

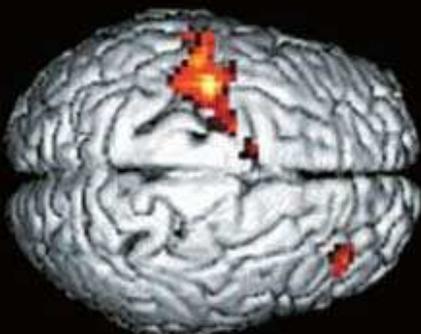


Figure 35. Activations relatives au délai des tâches de reconnaissance et de reproduction.

Activations mises en évidence dans l'étude de Pochon et al 2001, montrant que la tâche de reproduction différée active plus le CFPDL que la tâche de reconnaissance différée.

a. Contraste MAT / MAT CONT : met en évidence le réseau cérébral associé au simple maintien d'une séquence visuospatiale pendant un court délai. En effet, dans l'épreuve de reconnaissance (MAT), les sujets ne peuvent pas prédire ou organiser la réponse à effectuer durant le délai, dans la mesure où la réponse dépend d'informations présentées après celui-ci (séquence identique ou différente).

b. Contraste REP / REP CONT : met en évidence les régions impliquées à la fois dans le processus de maintien d'une information visuospatiale mais également dans le processus de couplage de cette information et de la réponse motrice à effectuer. En effet, durant le délai de l'épreuve de reproduction (REP), la réponse à effectuer est déjà connue. Le sujet peut alors dès le délai, commencer à organiser sa réponse à venir sur la base de ses représentations mentales.

c. Contraste REP / MAT : La comparaison directe entre les deux épreuves a pour objectif de valider les observations observées dans les deux contrastes précédents et d'isoler spécifiquement les régions cérébrales impliquées de manière additionnelle dans le couplage d'informations maintenues et dans l'organisation de la réponse.

Rowe et collaborateurs (Rowe and Passingham, 2001; Rowe et al., 2000) ont utilisé une autre astuce pour étudier isolément l'opération de maintien en MT. Leur paradigme permet de

séparer dans le temps du délai, le maintien d'items spatiaux en MT de la sélection de l'item en mémoire pour guider la réponse motrice. Dans la première phase du délai, le sujet ne sait pas quelle action lui sera demandée, et ne peut donc préparer sa réponse, il ne peut que maintenir les trois localisations présentées. Dans une seconde partie, une ligne apparaît sur l'écran, passant par l'une des trois localisations présentées initialement. Le sujet doit sélectionner mentalement l'item correspondant, et peut préparer sa réponse qui consistera à la fin du délai, à replacer à l'aide d'un joystick un cercle présenté centralement, dans la localisation sélectionnée en mémoire. La phase de maintien pur n'entraîne pas d'activation du CPFDL. Par contre, la deuxième phase est associée à une activation de l'aire 46 de Brodmann. Les auteurs suggèrent que cette région préfrontale joue un rôle de sélection de représentations en MT. Néanmoins, cette sélection pourrait correspondre au couplage entre une représentation mentale spécifique et l'action qui en dépend.

A l'inverse, une autre équipe (D'Esposito et al., 2000a) ne retrouve pas une telle dissociation. Le protocole est similaire à ceux utilisés chez le singe. Deux types de tâches de MT sont utilisées: la première est une tâche de reconnaissance et explore le maintien en MT de l'information sensorielle sans préparation de réponse possible, la seconde autorise une préparation pendant le délai, puisque le stimulus présenté prédit directement la réponse à effectuer ([Figure 36](#)). Au niveau d'un voxel, aucune sélectivité du CPFDL pour le maintien ou la préparation n'a été retrouvée au début ou à la fin du délai.

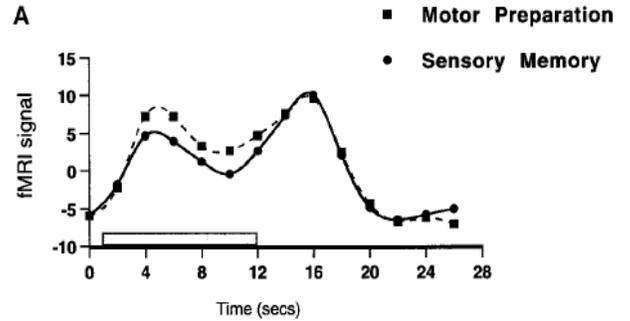
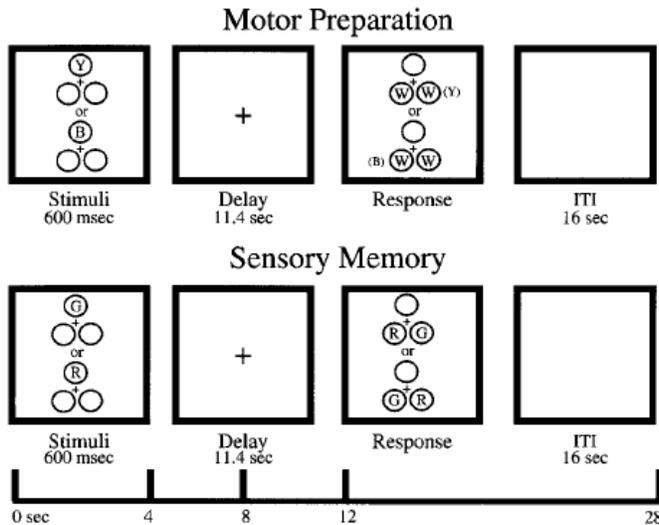


FIG. 1. Paradigms for visuomotor delayed-response tasks. Covariates modeled each behavioral component identified at the top.

Figure 36 : Expérience de différenciation des opérations de maintien et de préparation de réponse. D'après D'Esposito et al., 2000a

In the MP trials (Fig. 1, top), the stimulus was either blue or yellow (with equal probability) and subjects were instructed before the experiment to respond after the delay with either a right (for yellow trials) or a left (for blue trials) motor response (a button press). In SM trials (Fig. 1, bottom), the stimulus was either red or green (with equal probability) and after a delay a red and green probe would appear which prompted the subject to press the appropriate button that matched the color of the remembered stimulus. Therefore, the design of the MP and SM trials was such that the stimulus predicted the correct motor response with 100% certainty in MP response trials and with 50% certainty (i.e., chance) in SM trials.

Au total, plusieurs études sont en faveur d'un rôle du CPFL dans la préparation de la réponse motrice en MT. En dehors du concept de MT, cette région est également impliquée dans la préparation motrice ou la sélection de réponses motrices (Figure 37). En outre, en accord avec l'hypothèse d'un codage moteur des informations pendant le délai des tâches de réponse différée, les études de psychométrie ont montré que les performances aux tâches de MT spatiales sont altérées par la réalisation pendant le délai de tâches concurrentes impliquant les mouvements des doigts, des bras, des yeux, ou du pointage (Postle et al., 2006b). Les tâches de mouvements directionnels des yeux ou des membres produisent une interférence dans les tâches d'empan spatial mais pas verbal. L'étude de Chieffi et collaborateurs (Chieffi et al., 1999) montre qu'il

existe un codage sous forme motrice pendant le délai d'une tâche de réponse différée avec réponse spatiale manuelle.

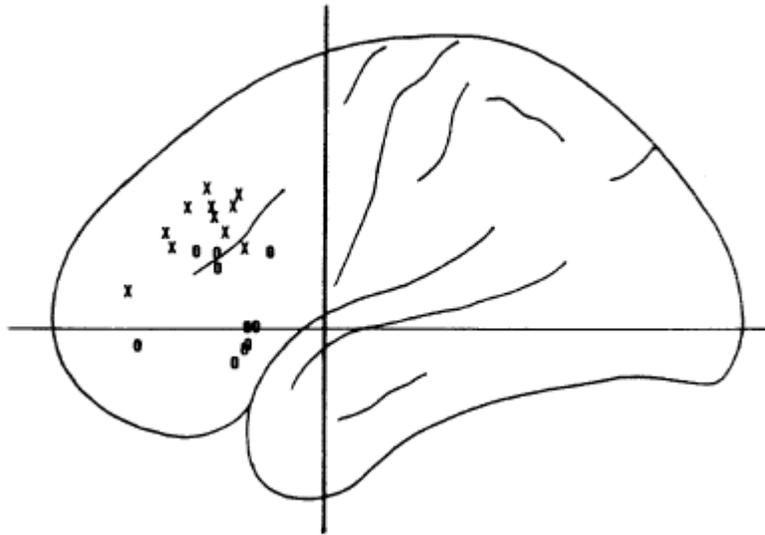


Figure 37 : Comparaison des pics d'activations pour des tâches de conditionnement associatif visuel (O) et pour des tâches de préparation motrice ou d'auto-sélection (X).

*Activations superposées dans un repère normalisé. Les données sont issues de Paus et al. 1993 ; Deiber et al. 1997 ; Jueptner et al. 1997 ; Krams et al. 1998 ; Spence et al. 1998 ; Toni et al. 1999 et Rushworth et al. 2000. D'après Passingham et al., 2000.*

Chez l'homme, les études de MT par imagerie fonctionnelle utilisant la tâche de reconnaissance ne permettent pas de trancher. En effet, si toutes retrouvent une activation du cortex pariétal postérieur, certaines d'entre elles montrent une activation du CPFDL pendant le délai de l'épreuve de reconnaissance (Baker et al., 1996; Courtney et al., 1997; D'Esposito et al., 2000a; Goldberg et al., 1996; Jha and McCarthy, 2000; Leung et al., 2002; Rypma et al., 1999), d'autres n'en observent pas (Jonides et al., 1993; Pochon et al., 2001; Prabhakaran et al., 2000; Rowe and Passingham, 2001; Rowe et al., 2000; Smith and Jonides, 1999; Smith et al., 1996) ou pointent une région plus postérieure (aire 8) pour des informations spatiales (Courtney et al., 1998b; Curtis and D'Esposito, 2003; Curtis et al., 2004; Postle, 2006b; Postle et al., 2006b; Postle et al., 2000a; Rowe et al., 2002).

Les divergences entre les travaux pourraient provenir de différences dans les paradigmes expérimentaux utilisés. Plusieurs facteurs clés susceptibles d'influencer l'activation du CPFDL sont importants à considérer, tels que la nature des informations (Courtney et al., 1996; Courtney et al., 1997), leur quantité (Cohen et al., 1997; Manoach et al., 1997), la durée du délai (Leung et al., 2002; Ploner et al., 1998), le choix de la tâche contrôle (Curtis and D'Esposito, 2003; Fiez, 2001). L'implication du CPFDL en fonction de la nature des informations à traiter en MT fait l'objet de nombreuses études et reste une question irrésolue. Selon certains auteurs, le CPFDL serait spécialisé pour les stimuli de nature spatiale mais non impliqué pour les stimuli non spatiaux (Goldman-Rakic, 1987). La nature des items utilisés dans les tâches de MT est donc un facteur crucial pour étudier les régions où ils sont mémorisés. La quantité d'informations en MT (ou charge en MT) est également à considérer, étant donné son influence sur le réseau activé dans les tâches de MT en IRM fonctionnelle. Des paradigmes expérimentaux utilisant des tâches de MT de charge croissante ont montré une corrélation entre l'augmentation de la charge et l'augmentation des activations préfrontales dorsolatérales et pariétales postérieures (Braver et al., 1997; Cohen et al., 1997; Jansma et al., 2000; Jonides et al., 1997; Pochon et al., 2002). Pour tester si cet effet est bien lié spécifiquement au maintien d'un nombre croissant d'item, Manoach et collaborateurs (Manoach et al., 1997) utilisent une tâche de reconnaissance de lettres, en faisant varier le nombre d'items à mémoriser (cinq versus deux chiffres). Ces auteurs montrent une activation en IRM fonctionnelle du CPFDL prédominant à droite lors d'une tâche de reconnaissance de cinq chiffres contrastée à une tâche de reconnaissance de deux chiffres. De la même façon, une autre étude en IRM fonctionnelle (Rypma et al., 1999) montre que le maintien de six lettres nécessite le recrutement du CPFDL, par rapport au maintien de trois lettres. On peut ainsi se demander si l'augmentation de la charge ou quantité d'informations à maintenir en MT nécessite l'intervention du CPFDL, alors que cette région n'est pas indispensable lorsqu'il y a peu d'items à retenir. De plus, les conclusions concernant l'implication ou non du CPFL dans le maintien sont issues de la comparaison du délai de tâches différentes et il est envisageable que la possibilité ou l'incapacité de préparer sa réponse ne soit pas le seul facteur qui diffère entre elles (par exemple, moindre difficulté d'une tâche de reconnaissance par rapport aux tâches avec rappel spontané ou réponses motrices non équivalentes).

## Objectifs de l'étude 1

L'objectif de cette étude est de préciser, dans le réseau neuronal de MT, le rôle spécifique du CPFDL, en tenant compte des considérations ci-dessus, et en posant les questions suivantes :

- ❖ Le CPFDL est-il impliqué dans le processus général de maintien de l'information ?
- ❖ Est-il impliqué dans le processus de maintien uniquement lorsque la quantité d'informations à maintenir atteint un certain niveau ?
- ❖ Est-il impliqué dans le processus général d'organisation de l'action à venir ?
- ❖ Est-il impliqué dans l'organisation de la réponse seulement si cette réponse est basée sur des informations mémorisées en MT ?

Pour répondre à ces questions, nous avons développé un paradigme cognitif original, « les tâches à double délai ». Ces tâches sont au format des tâches de réponse différée, à la différence près que le délai est scindé en deux parties successives, permettant d'étudier séparément les processus de maintien et d'organisation de la réponse ([Figure 38](#)).

En empêchant l'anticipation de la réponse dans la première partie (délai 1) et en faisant varier le nombre d'items présentés, le paradigme permet d'étudier si le CPFDL intervient dans le maintien pur en MT, et si son activation dépend de la charge d'informations à maintenir. L'hypothèse testée est que le rôle du CPFDL dans le maintien en MT est lié à la quantité d'informations à mémoriser.

En autorisant ensuite dans la seconde partie (délai 2) la préparation de la réponse, ce protocole cherche à observer les activations liées à la préparation d'une réponse motrice séquentielle dépendante d'une information maintenue, comparativement au maintien pur de cette information. L'hypothèse testée est que l'intervention du CPFDL dans le réseau de MT est associée à la préparation de l'action à venir.

Par ailleurs, une tâche de préparation motrice, de même complexité d'organisation et de réalisation que la tâche précédente, mais dans laquelle la réponse préparée n'est pas en rapport avec une information mémorisée (mais guidée visuellement), permet d'étudier le réseau neuronal dévolu à la préparation d'une action motrice séquentielle, indépendamment de la MT. Elle a pour but de vérifier si l'intervention du CPFDL dans la préparation à l'action est spécifique de la MT, c'est à dire dépend de la source des informations guidant l'élaboration de cette action.

Nous avons choisi d'utiliser un matériel spatial pour plusieurs raisons, notamment car les études chez le singe portant sur cette question ont en majorité un aspect spatial, et aussi car même si cette question est débattue, il existerait une spécificité du CPFDL pour le matériel spatial par rapport au matériel visuel non spatial ou verbal quelque soit le processus de traitement impliqué. Cet aspect de spécialisation du CPFL en fonction de la nature des informations traitées en MT fait l'objet de la seconde partie de cette thèse.

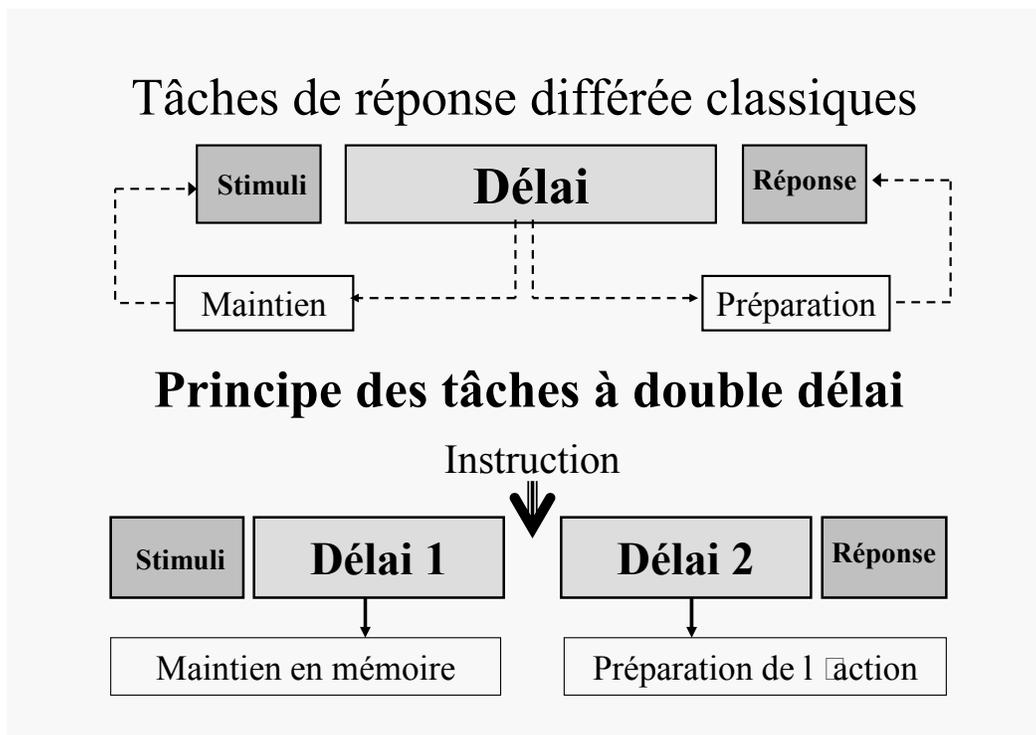


Figure 38 : Représentation schématique des tâches de réponse différée classique, comparativement aux tâches dites à double délai

**Article 1 : Réseaux cérébraux spécifiques pour le maintien et l'organisation de la réponse en mémoire de travail, mis en évidence par le paradigme avec double délai / double réponse.**

E. Volle, JB. Pochon, S. Lehericy, B. Pillon, B. Dubois et R. Levy

## Specific Cerebral Networks for Maintenance and Response Organization within Working Memory as Evidenced by the 'Double Delay/Double Response' Paradigm

E. Volle<sup>1,2</sup>, J.B. Pochon<sup>1</sup>, S. Lehericy<sup>1,2</sup>, B. Pillon<sup>1</sup>, B. Dubois<sup>1</sup> and R. Levy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>INSERM U.610, Hôpital de la Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France and <sup>2</sup>Department of Neuroradiology, Hôpital de la Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

**Most of the working memory (WM) tasks used in functional imaging studies are based on the principle of the delayed response in which both the storage and the response organization are present during the delay period. It is therefore difficult to isolate activation specific to the storage function from that specific to the organization of the response. To determine the specific neural networks associated with these two WM operations, we performed a functional MRI study in healthy subjects using a new paradigm, 'the double delay/double response' tasks. This paradigm isolates maintenance from response organization by dividing the delay into two separate parts, the first being dedicated to memory, while the second includes response organization. Activation within the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) followed a relative hemispheric dissociation: activation related to maintenance was predominant in the right DLPFC but was only detected when the load exceeded three items. Activation related to response organization was predominant in the left DLPFC, regardless of whether this response was based on information held in WM ('memory guided') or was independent of WM ('visually-guided'). These results suggest that activation of the DLPFC, should be interpreted in terms of executive processing for both maintenance and response organization.**

**Keywords:** Functional magnetic resonance imaging, planning, prefrontal cortex, working memory

### Introduction

The dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is thought to be involved in the 'executive functions' that subserve the mental organization of future actions (Dubois *et al.*, 1995; Fuster, 1997; Miller, 1999; Duncan and Owen, 2000; Fuster, 2000). Some of the processes required for executive functions are gathered within the framework of working memory (WM). These processes include the short-term maintenance of relevant information, their manipulation and the organization of the sequence of actions based on the information held in short-term memory (STM) (Goldman-Rakic, 1987, 1995; Baddeley, 1996, 1998, 2003). To study these WM processes, many researches have used the delayed response tasks, introducing a delay period between the presentation of the stimuli and the response. Nonhuman primate studies have shown that sustained neuronal activity in the DLPFC during the delay period supports WM processes (Niki and Watanabe, 1976; Funahashi *et al.*, 1993). Using delayed-response tasks, functional studies in humans have confirmed the involvement of the DLPFC in WM functions (D'Esposito and Grossman, 1996; Owen, 1997; Courtney *et al.*, 1998; Ungerleider *et al.*, 1998; D'Esposito *et al.*, 2000a; Owen, 2000). However the specificity of DLPFC in WM is unclear, since sustained neural activity has also been observed in other cortical

areas (i.e. the posterior parietal and inferior temporal cortices) during such WM tasks (Miller *et al.*, 1991, 1993; Chafee and Goldman-Rakic, 1998). In addition, DLPFC activity may be associated with the maintenance of information as well as with the organization of the forthcoming action, as suggested by electrophysiological studies in monkeys (di Pellegrino and Wise, 1991; Boussaoud and Wise, 1993; Hasegawa *et al.*, 1998; Quintana and Fuster, 1999; Sawaguchi and Yamane, 1999).

Does the activation observed in the DLPFC indicate the role of this structure in the last stage of sensory processing (i.e. the maintenance of information) or in the earliest stage of motor processing (i.e. organizing the response to be executed)? The tasks currently used do not permit to answer the question because maintenance of information in STM and the organization of the forthcoming response are both present during the delay period. In functional imaging studies, paradigms using recognition tasks (Pochon *et al.*, 2001), preventing motor preparation (D'Esposito *et al.*, 2000b; Rowe *et al.*, 2000; Rowe and Passingham, 2001; Simon *et al.*, 2002) or increasing the length of the delay (Toni *et al.*, 1999, 2002; Jha and McCarthy, 2000; Leung *et al.*, 2002) have been used in order to disambiguate maintenance from response organization. These studies have produced disparate results, some indicating an essential role of the DLPFC in selecting and preparing the response to be executed while others support an important role of the DLPFC in the maintenance of information. Discrepancies between these observations may reflect differences in experimental design. Indeed, the type (Courtney *et al.*, 1998; D'Esposito *et al.*, 2000b) and the load (Braver *et al.*, 1997; Jonides *et al.*, 1997) of information to be held in STM, as well as the nature of the response have been demonstrated to differentially recruit the DLPFC (Rowe and Passingham, 2001).

The aim of the present study was to answer the following questions. Is the DLPFC involved in: (i) the general process of maintenance of information; (ii) maintenance, only for high loads in STM; (iii) the general process of organizing the forthcoming response; or (iv) only the response organization in the context of WM? To answer these questions, we developed a cognitive paradigm (the 'double delay/double response' task) that was applied in a functional MRI (fMRI) study of healthy subjects.

### Materials and Methods

#### Subjects

Eleven right-handed healthy volunteers (seven men, four women, range 22-34 years, mean 28.3 years) with no history of neurological or psychiatric disease were included in the study. All gave informed consent. The experiment was approved by the Local Ethics Committee for Biomedical Research.

## Working Memory Tasks

### General Principles

To isolate the maintenance process from the organization of the forthcoming response, we designed a 'double delay/double response' paradigm (Fig. 1). Unlike the classical delayed-response tasks, instructions for the response were inserted in the midst of the delay period, thus dividing the delay period into two sections (Delay 1 and 2): Delay 1 for the study of the maintenance processing in WM, Delay 2 for the study of the processes involved in the organization of the forthcoming response. At the onset of each trial, subjects were only instructed to maintain the perceptual stimulus (spatial information) during the forthcoming delay period (Delay 1). During Delay 1, subjects could not anticipate the response since no specific instruction had been given yet. To determine whether the DLPFC is involved in the maintenance process as a general function or only for high loads, the effect of load on DLPFC activities were studied during Delay 1. The tasks were performed with three different loads (one, three and five items to be maintained). An instruction for the response was provided just after Delay 1. During Delay 2 that immediately followed the instruction, subjects were to prepare the forthcoming response. To determine whether the DLPFC was activated during Delay 2 by the general process of response organization or in response organization based on the context of WM, two different conditions were compared: (i) a memory-guided condition (MemG), during which subjects were to organize their response according to a memorized information and (ii) a visually-guided condition (VisG), during which subjects were to organize their response on the basis of information displayed on line, i.e. during Delay 2.

### Experimental Tasks (Fig. 1a)

In all tasks, each trial consisted of five different phases: (i) Presentation; (ii) Delay 1; (iii) Instruction; (iv) Delay 2; and (v) Response.

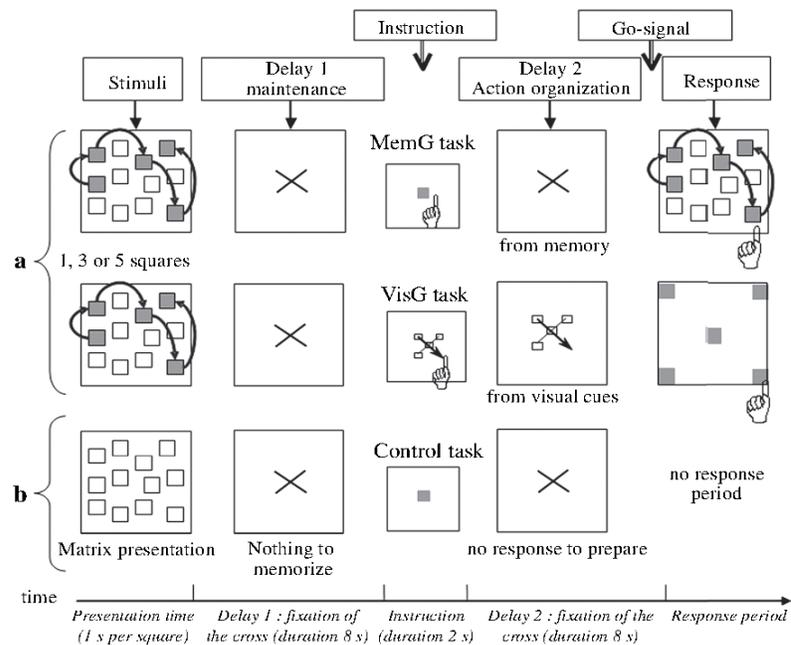
**Presentation phase.** In the MemG and VisG conditions, trials started with the presentation of a matrix of twelve blue squares at fixed locations on the screen. After 1 s, one or several squares sequentially

turned from blue to red for one second each. The stimulus was either one red square or a temporal-spatial sequence of three or five red squares within the matrix (the presentation phase thus lasted 2 s for one square, 4 s for a three-square sequence and 6 s for a five-square sequence).

**Delay 1.** Subjects were asked to fixate a central cross-hair on a blank screen and mentally maintain the stimulus. Delay 1 was similar for each trial and lasted 8 s. Although the design of the task limited the possibility to prepare the response during Delay 1 (the instruction for the response being given after Delay 1), in addition, subjects were asked to memorize the stimulus and to wait for the instruction after the first delay to prepare their response.

**Instruction.** Immediately after Delay 1, instruction appeared on the screen for 2 s. The instruction differed in the MemG and the VisG conditions. In the MemG condition, a symbolic cue indicated to the subjects that, after Delay 2, they should reproduce the spatial stimulus presented before Delay 1 by clicking on the screen with a trackball mouse. In the VisG condition, another symbolic cue instructed the subjects on the new spatial sequence that subjects were to perform after Delay 2. The response consisted of 'pointing and clicking' on small squares located in each corner of the screen in a clockwise manner. A pointing finger associated with a central cross-hair indicated which corner was to be touched first.

**Delay 2.** In the MemG task, the subjects were instructed to prepare to reproduce the memorized sequence, so the organization of the forthcoming response was directly linked to the memorized sequence (memory-guided). In the VisG task, the subjects were instructed to mentally prepare a response guided by new visual information displayed on the screen during Delay 2. In both tasks, the duration of the delay was 8 s. Subjects were instructed not to move until the visually presented go-signal at the end of the Delay 2, and subjects were asked to fixate on a centrally located cross-hair on the blank screen.



**Figure 1.** Schematic representation of the different 'double delay/double response' tasks. The arrows that course around the squares during presentation and response phases symbolize the sequential structure of the presentation. The pointed finger appears on the screen during the instruction phase then disappears. The pointed finger drawn at the response phase does not appear on the screen: it only indicates that the subject should click on the screen to respond (see method section for details).

**Response.** At the end of Delay 2, the central cross-hair turned to red ('go-signal') triggering the motor response. Subjects responded either by clicking on the squares in order to reproduce the memorized sequence (MemG condition) or by clicking on the locations indicated by the symbols present on the screen (VisG condition). The duration of the response period depended on the length of the initial sequence (two s per square). At the end of this period, the screen became blank for 5 s, and then the next trial began.

**Control Condition (Fig. 1b).** Subjects performed a control condition designed to match the cognitive tasks in terms of sensory-motor components. The matrix of squares appeared on the screen for 3 s, but none of the squares turned from blue to red. This was followed by a period of 8 s, during which the subjects were asked to fixate a central cross-hair. The instruction following Delay 1 consisted of a centrally located white square, which indicated that no particular action was expected. Then, a second fixation period of 8 s was presented to match Delay 2. At the end of this period, the screen turned to blank for five s until the next trial.

All subjects were trained in each task, first outside and then inside the scanner. Performance scores (number of correct responses and reaction times) were automatically recorded. Afterwards, subjects were debriefed, stating whether they had correctly followed all instructions and describing their strategies while performing the tasks.

### MRI Scanning

Visual stimuli were generated by a PC computer and projected using an active matrix video projector connected to the computer located in the control room and presented on a screen positioned at the foot end of the MRI scanner bore. Subjects viewed the screen through a mirror mounted on the head coil. Subjects' head motion was restricted by using a foam-rubber holder. Subjects responded using a trackball mouse designed for fMRI experiments connected to the computer and placed in their right hand. Imaging was carried out on a 1.5 T scanner (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) using gradient echo-planar imaging, sensitive to blood oxygen level-dependent (BOLD) contrast (repetition time 2000 ms, echo time 60 ms, flip angle of 90°, matrix 64 × 64, field of view 240 × 240 mm). Functional images consisted of 14 contiguous axial slices with an in-plane resolution of 3 × 3 mm, and 5 mm slice thickness covering the whole of the frontal lobe. The lower part of the temporal and occipital lobes and the cerebellum were not imaged. The first three images were discarded from further analysis to await a steady state of tissue magnetization.

During fMRI acquisition, subjects were required to perform seven separate runs of nine trials. During each run, 144 volumes were continuously acquired over a total duration of 288 s. Subjects were first familiarized with the noisy environment of the scanner and with the handling of the trackball mouse. In each run, three trials of each cognitive task (MemG and VisG) and three trials of the control task were pseudorandomly presented. Trials were separated by a 5000 ms inter-trial interval.

High-resolution T1-weighted anatomical images were acquired in the same session (gradient-echo sequence, repetition time 400 ms, echo time 2 ms, matrix 256 × 256, field of view 240 × 240 mm<sup>2</sup>, slice thickness 1.5 mm).

### Data Analysis

All analyses were done with SPM99 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm). For each subject, anatomical images were transformed stereotactically with nine linear rigid transformations to the Talairach and Tournoux coordinate system (Talairach and Tournoux, 1988). Functional imaging data from each run were post-processed as follows: image reconstruction, motion correction (six-parameter, rigid-body realignment) (Friston *et al.*, 1995), normalization using the same transformations as the anatomical images and smoothing with a 5 mm full-width half-maximum Gaussian filter.

Individual and group (random effect) analyses were performed. For both analyses, data were processed using the general linear model. Each period of the task was modeled with separate delayed hemodynamic response functions (convolution of a standard hemodynamic response with a box-car function). Overall signal differences between runs were

also modeled. A temporal cut-off of 560 s (i.e. twice the duration of the interval between two runs) was applied to filter subject-specific low-frequency drift, mostly related to biological rhythms and to magnetic field drift. An SPM  $\{F\}$  map was obtained, reflecting statistically significant activated voxels interacting with the model used ( $P < 0.001$ ). To test the hypothesis about regionally specific condition effects, the estimates were compared using linear contrasts. The resulting set of voxel values for each contrast constituted an SPM  $\{F\}$  map. Separate analyses of the signal changes were performed during the different periods of the tasks (Friston, 1997; Buckner, 1998; Friston *et al.*, 1998). Specifically, the analyses focused on signal variances during Delay 1 and Delay 2. The other task periods (stimuli presentation, instruction and response phases) were modeled but not detailed. All trials were included in the analysis, even trials on which subjects make errors.

Comparisons of interest were performed between the different memory conditions, between Delay 2 and Delay 1 in the MemG condition and between MemG and VisG conditions.

Group analyses were performed using one-sample *t*-tests on the contrast images resulting from individual analysis. Statistical maps were thresholded for significance by using a cluster-size criterion, which takes into account the spatial extent of activation to obtain a threshold of 0.05 corrected for multiple comparisons. A cluster-size of 72 contiguous voxels was used. Data were also examined for activation trends at a more liberal threshold of  $P < 0.001$  not corrected for multiple comparison.

Signal-to-time curves were calculated on voxels presenting the highest *t*-values in the regions activated in the group study (parietal, premotor, DLPFC). The signals of individual data points were averaged across trials of the same type. The curves obtained were then averaged across subjects, allowing us to obtain a mean time-course of the fMRI signal for each task.

## Results

### Behavioral Performance

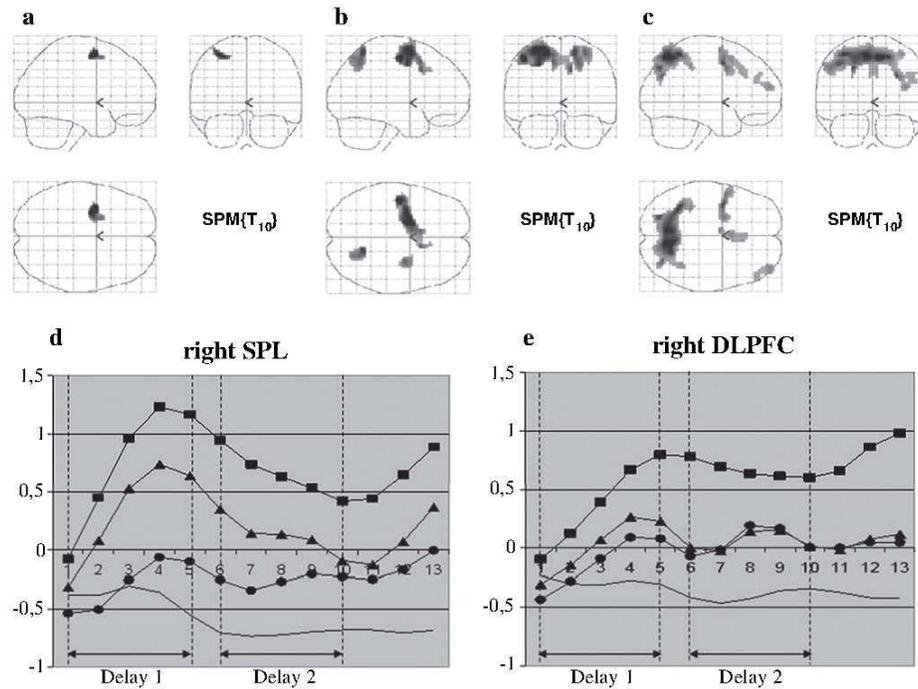
We found a significant 'length of sequence' effect on subjects' performance ( $F = 13.006$ ;  $P = 0.0003$ ), i.e. the longer the sequence, the lower the accuracy of the response (one square = 100%; three squares = 97.6%; five squares = 80.8%). Reaction times did not significantly differ between memory loads (one square = 1234 ms; three squares = 1271 ms; five squares = 1185 ms). No significant difference in the number of correct responses was observed when comparing memG and visG tasks (92.8 versus 95.3%, respectively; signed rank test for paired data). The reaction times were faster in the memG than in the visG task at each load level (one square,  $P = 0.002$ ; three squares,  $P = 0.002$ ; five squares,  $P = 0.03$ ; signed rank test for paired data).

### fMRI Results: Regions Activated during Delay 1

During Delay 1, we compared the cognitive (MemG + VisG) conditions to the control task. Because MemG and VisG conditions did not differ at that point, this contrast was constructed to determine the cerebral network associated with the maintenance of visuospatial (one square) or temporal-visuospatial (three squares and five squares) information in STM. When all memory conditions (one- and three- and five-square memory tasks) were compared with the control condition, a cerebral network including the right DLPFC [Brodmann area (BA) 9/46], the bilateral posterior parietal cortex (PPC; BA 7 and 40), the intraparietal sulci and precuneus, the post-central gyri, the medial [supplementary motor area (SMA)] and lateral premotor cortices (PMC, BA 6 and 8) and the anterior cingulate cortex (ACC; BA 32, 24) was observed.

To determine changes associated with the different memory loads during Delay 1, the following comparisons were





**Figure 2.** Memory conditions during Delay 1. Upper row: SPM  $\{t\}$  maps corresponding to the group study results during Delay 1 of the different memory conditions versus the control task. (a) one-square memory condition versus control condition; (b) three-square versus one-square memory condition; (c) five-square versus three-square memory condition. Statistical maps were thresholded for significance by using a cluster-size criterion, taking into account the spatial extent of activation to obtain a threshold of 0.05 corrected for multiple comparisons. Lower row: fMRI average time-course curves for a region of interest (radius: 5 voxels) in: (d) the right superior parietal lobule (SPL); (e) the right DLPFC.  $\circ$ : control condition; filled squares: 5 squares; filled triangles: 3 squares; filled circles: 1 square.

**Table 2**

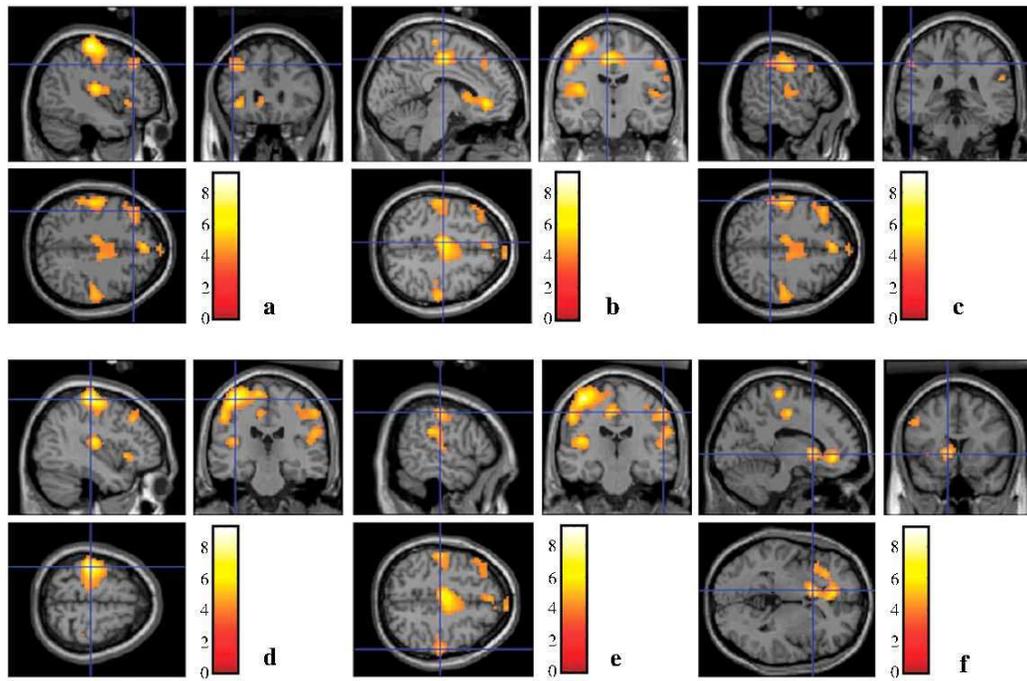
Delay 2 versus Delay 1 of the MemG condition and MemG versus VisG condition

MemG condition (Delay 2)	Side	BA	versus MemG Delay 1				versus VisG Delay 2			
			Coordinates			Z scores	Coordinates			Z scores
			x	y	z		x	y	z	
Dorsolateral prefrontal area (middle frontal gyrus)	L	8/9	-42	27	42	3.57				
	L	9	-51	15	36	3.35				
Ventrolateral prefrontal area (inferior frontal gyrus)	R	47	-33	30	-3	3.66				
Medial prefrontal area		8		39	42	3.74				
		8/9					9	33	36	3.79
Anterior cingulate cortex	L	24/32	-9	39	-3	4.05				
	R	32					9	39	18	4.24
Central sulcus	L	4	-39	-24	63	4.66				
	R	4	39	-24	51	3.20				
Precentral gyrus	L	4	-12	-27	69	3.97				
Medial premotor cortex	L	6-8	-6	-15	48	4.16				
Inferior parietal cortex	R	40	57	-30	27	3.71				
	L	40	-54	-36	42	3.39				
Parietal operculum	L	40	-42	-18	15	3.93				
Postcentral gyrus	R	1-3	57	-21	48	3.64				
	L	1-3	-51	-21	42	3.78				
Posterior insula	R		48	-12	9	3.45				
	L		-48	-6	9	3.48				
Striatum	L		-12	15	0	3.80				

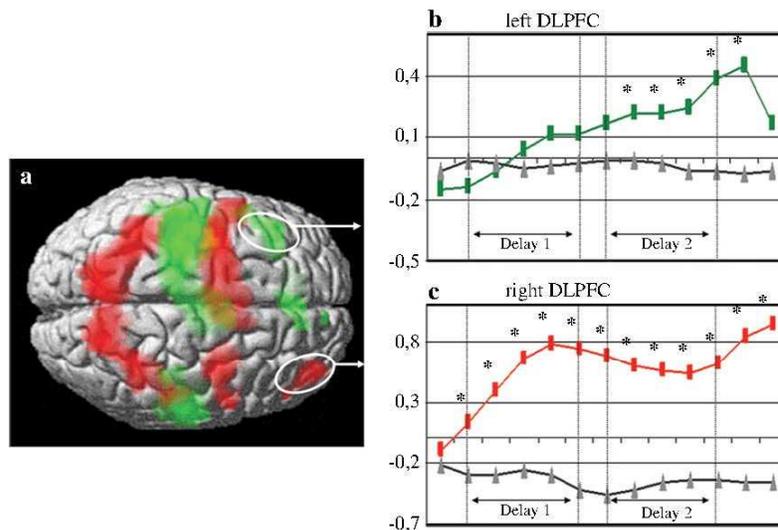
Shown are the coordinates of significant cluster maxima in the group analysis for the MemG condition when Delay 2 was compared with Delay 1 and for Delay 2 of the MemG condition versus Delay 2 of the VisG condition. Coordinates are in millimeters, relative to the anterior commissure, corresponding to the atlas of Talairach and Tournoux. L = left; R = right; SMA = supplementary motor area. Statistical maps were thresholded for significance by using a cluster-size criterion, which takes into account the spatial extent of activation to obtain a threshold of 0.05 corrected for multiple comparisons.

compared the estimates obtained during Delay 2 for the MemG condition to those obtained for the VisG condition. When the MemG task was compared with the VisG task, activation was only found in the left and right medial frontal cortices (BA 8, 9

and 32; Table 2, Fig. 5a). Even at a liberal threshold ( $P = 0.001$  uncorrected) and when looking for activation in a mask of 10 mm radius centered on the area of activation peak obtained in the left DLPFC during the Delay 2 versus Delay 1 contrast, no



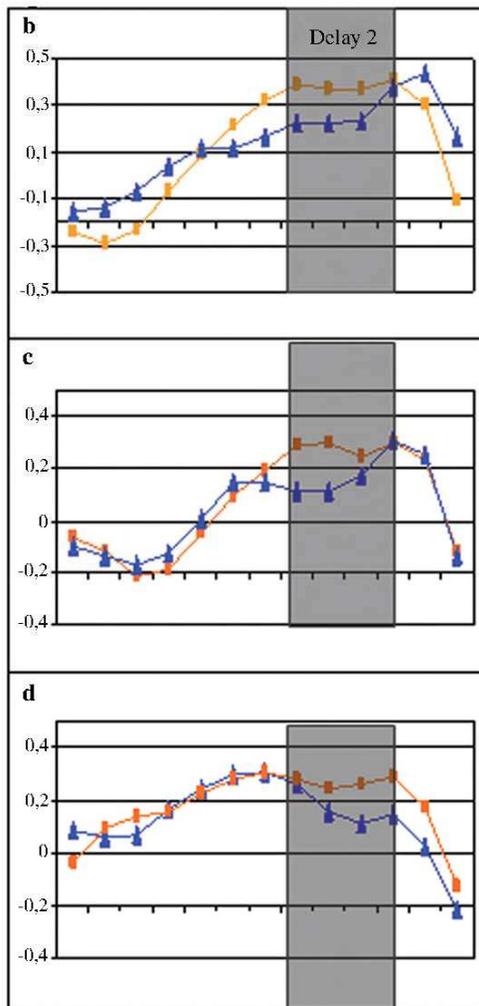
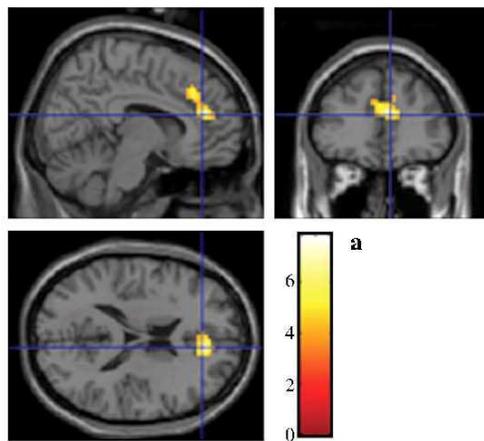
**Figure 3.** Delay 2 versus Delay 1 during the MemG task. SPM  $\{t\}$  maps are superimposed upon sagittal (upper left), coronal (upper right) and axial (lower left) sections of a standard normalized brain. Statistical maps were thresholded for significance by using a cluster-size criterion, taking into account the spatial extent of activation to obtain a threshold of 0.05 corrected for multiple comparisons. Sections are centered on the dorsolateral prefrontal cortex (a), the supplementary motor area (b), the inferior parietal area (c), the left (d) and right (e) motor/premotor areas and the striatum (f).



**Figure 4.** (a) Comparison of the network involved in maintenance of information (red) and the network involved in the response preparation (green). The brain network for maintenance of information (red) was obtained by subtracting activation for the control task from that of the MemG and VisG conditions during Delay 1. The network for response preparation (green) was obtained by subtracting activation of Delay 2 from that of Delay 1 in the MemG task: it included the left DLPFC, the lateral and medial PMC and the sensorimotor cortex with a left predominance, the left inferior PPC, the ACC and the striatum. It is noteworthy that, compared with the maintenance network, these additional regions recruited during Delay 2 (when the subjects could prepare their response) are more inferior in the parietal areas, left-sided in the DLPFC and more posterior in the premotor areas. (b) Time-course curves within the left DLPFC (Talairach coordinates  $-42, 27, 42$ ) for the memG task performed at the five-square (green line) and the control (grey line) conditions. Asterisks indicate time points that are statistically significant in the memG versus control tasks ( $P < 0.05$ , Student's  $t$ -test, one-tailed). (c) Time-course curves in the right DLPFC (Talairach coordinates  $48, 42, 27$ ) for the memG task performed at the five-square (red line) and the control (grey line) conditions. Asterisks indicate time points that are statistically significant in the memG versus control tasks ( $P < 0.05$ , Student's  $t$ -test, one-tailed).

voxels were detected in the DLPFC mask. The reverse comparison (VisG versus MemG task) did not reveal any significant activation. Taken together, these data indicate that during Delay

2, MemG and VisG tasks shared an overlapping brain network, with the exception of the medial frontal regions, which were more activated in the MemG condition.



**Figure 5.** (a) Comparison of MemG and VisG tasks during Delay 2. SPM  $\{t\}$  maps are superimposed on sagittal, coronal and axial sections of a standard normalized brain. Significant activation was observed in the medial prefrontal area. Statistical maps were thresholded for significance by using a cluster-size criterion, taking into account the spatial extent of activation to obtain a threshold of 0.05 corrected for multiple comparisons. (b, c, d) Time-course curves in the left DLPFC (Talairach coordinates  $-42, 27, 42$ ) for the memG task (blue line) and the visG task (orange line) performed in the five-square (b), three-square (c) and one-square (d) conditions.

No time points out of the signal-to-time curves centered on the left DLPFC (coordinates  $-42, 27, 42$ ) showed statistical differences between memG and visG conditions ( $t$ -test; for one-, three- or five-square conditions) during Delay 2, again indicating that the two conditions equally activated the left DLPFC (Fig. 5 b,c,d).

## Discussion

Three partially distinct activation patterns were evidenced in this study. The first pattern was observed during Delay 1, with a 'step-like activation' of the right DLPFC (i.e. this region showed significant activation only when a sequence of five squares had to be maintained). The second distinct pattern included the activation of the left DLPFC when Delay 2 was compared with Delay 1 during the MemG condition. The third pattern was defined by increased activation of the medial PFC (BA 8/9) and the ACC (BA 32) during the memG when compared with the visG task.

### Active Short-term Maintenance and the DLPFC (Delay 1)

A modulation of activation during Delay 1 was observed as a function of the amount of information to be held in memory. Activation in the superior PPC, the lateral and medial PMC and the DLPFC increased with memory load in accordance with previous reports (Braver *et al.*, 1997; Jonides *et al.*, 1997; Jansma *et al.*, 2000; Leung *et al.*, 2002; Pochon *et al.*, 2002). In the PPC and PMC, activation increase was progressive (Fig. 2d). It has been suggested that this parietalpremotor network is the mnemonic buffer for visuospatial WM (Cohen *et al.*, 1997; Smith and Jonides, 1998, 1999; Pochon *et al.*, 2001) and that it overlaps with the visuospatial attentional network (Awh *et al.*, 1995; Awh and Jonides, 2001; Corbetta *et al.*, 2002). These observations suggest that the PPC and the PMC handle information during a brief delay, and that this active maintenance is associated with visuospatial attentional processes. By contrast, time series revealed a significant increase in DLPFC activity for maintenance of five items (as compared with maintenance of one and three items) (Fig. 2c). A step-like activation of the DLPFC as a function of memory load has already been reported during n-back WM tasks (Cohen *et al.*, 1997; Jonides *et al.*, 1997). The increase in DLPFC activation may also result from an increase in the executive processes required for updating and monitoring information in WM and for managing proactive interferences. Here, we show this load effect for the maintenance processes *per se*, but only when the quantity of information to be maintained surpassed a certain level. We found that the maintenance of five items was associated with poorer performance as compared with the maintenance of one or three items. For the five items condition, maintenance in STM may exceed the capacity of the spatial buffer of the parietalpremotor network and may require 'strategies' under the control of the right DLPFC. This interpretation is in line with the suggestion of Rypma *et al.* (2002) that manipulation may be necessary when memory load exceeds maintenance capacity, resulting in a shift to alternative mnemonic strategies. This is also in agreement with the suggestion of Sakai *et al.* (2002) that DLPFC activity enhances the strength of memory, allowing a resistance to interference, and may thereby expand the storage capacity in STM. Building a temporal ordering of the mental representations or 'chunking' (linking and compression of items in memory) have been

proposed as the possible expression of these 'strategic processes' for supracapacity maintenance (Rypma and D'Esposito, 1999; Phillips and Niki, 2002; Rypma *et al.*, 2002). However, activation during Delay 1 related to STM could be partially contaminated by activation related to encoding, as Delay 1 began just after the encoding period and lasted 8 s. Neuropsychological (Dubois *et al.*, 1995; Ferreira *et al.*, 1998) and functional imaging (Rypma and D'Esposito, 1999) studies have suggested that the DLPFC plays a significant role in the encoding phase in high load WM tasks. Therefore, a conservative interpretation of our results would be that the supracapacity load effect observed in the right DLPFC is related to maintenance as well as encoding, but only for a high memory load. However, it is noteworthy that other studies on DLPFC activity evidenced the specificity of this load effect in the maintenance process. By increasing the length of the delay in order to avoid contamination of one phase of the task by another, a specific activation of the DLPFC was observed in relation to maintenance processing (Jha and McCarthy, 2000; Leung *et al.*, 2002), and more specifically to the load effect in STM. In addition, Rypma *et al.* (2002) showed that DLPFC activation was related to a load effect in STM (maintenance phase) by analyzing different periods of delayed-response tasks. Finally, although the right-sided activation of the DLPFC may, at first glance, appear to be explained by the spatial nature of the task (Jonides *et al.*, 1993; McCarthy *et al.*, 1996; Smith *et al.*, 1996), studies using verbal (and non-spatial) delayed-response tasks found a load effect in the right DLPFC (Manoach *et al.*, 1997; Rypma *et al.*, 1999). Therefore, the right-sided activation of the DLPFC might be more related to strategic processes required by load increase rather than to the spatial nature of the material.

#### **Organization of the Forthcoming Response and the DLPFC (Delay 2)**

Three main differences were found when the activation in Delay 1 was subtracted from that of Delay 2: (i) an activation in the left DLPFC; (ii) a more caudal and predominantly left activation of the PMC, the primary motor areas and the striatum; and (iii) an activation in the inferior PPC (gyrus supramarginalis; BA 40). In the MemG task during Delay 2, two processes occurred: maintenance and organization of the response. Since maintenance of visual information was common to the two delay periods, the activated areas were likely to be related to the organization of the forthcoming response. This suggests that the concept of WM should be extended to a motor WM component. fMRI and neuropsychological studies have already suggested that the DLPFC is essential for the selection or the organization of the response rather than being involved in sensory maintenance (Ferreira *et al.*, 1998; Pochon *et al.*, 2001; Manoach *et al.*, 2003; Curtis *et al.*, 2004) and for the selection of items in WM to perform the appropriate response (Rowe *et al.*, 2000; Rowe and Passingham, 2001). More specifically, the left DLPFC seems to be preferentially involved in response organization and motor preparation (Simon *et al.*, 2002). Several processes could occur during Delay 2 in association with response organization: selection, planning, inhibition, programming and maintenance of motor representations. Our paradigm did not allow us to isolate the specific operations involved in the processing of 'response organization.' However, as all items were necessary for the response in the MemG task, no selection among items in WM was required. It is thus likely that the left lateralization of activation in the DLPFC (as well as in the PMC

and PPC) may result from the sequential structure and complexity of the motor response to be organized, as already reported (Barone and Joseph, 1989; Jueptner *et al.*, 1997; Rushworth *et al.*, 1998; Histed, 1999; Harrington *et al.*, 2000; Jenkins *et al.*, 2000), or from the higher executive demand (Henson *et al.*, 1999a,b; Fletcher *et al.*, 2000; Fletcher and Henson, 2001; Nathaniel-James and Frith, 2002). The design of our paradigm cannot totally rule out the possibility of a left DLPFC activation in relation to the preparation of a right-hand movement. However, damage to the left DLPFC disrupts the performance of movement of both the contralateral and the ipsilateral limbs (De Renzi *et al.*, 1983; Jason, 1983; Harrington and Haaland, 1991; Haaland and Harrington, 1994) supporting a left hemispheric dominance for movement. It is unlikely that this left lateralization was due to verbalization since none of our subjects reported a verbal strategy for either the maintenance of information or for the organization of their response. Finally, activation occurring during Delay 2 seems unlikely to be related to the processing of the prior instruction (sensory integration and maintenance) because: (i) activation related to Delay 2 was found in motor and posterior premotor regions; and (ii) it has been shown that within the lateral PMC, the motor related activation was located caudally (falling within the areas activated during Delay 2 of our study), as compared with a more rostral activation for STM (Simon *et al.*, 2002). Taken together, our data emphasize differences within the DLPFC according to the nature of the executive process performed: the right DLPFC being preferentially involved in strategies for maintenance of information and the left DLPFC in response organization.

#### **Memory-guided versus Visually-guided Tasks**

Subtracting VisG task activation from MemG task activation did not reveal any significant differences in the DLPFC, and time series showed a similar profile of left DLPFC activity for both tasks. This result may reflect a specific involvement of this region in the executive aspects of the tasks (Stuss and Alexander, 1994), regardless of whether or not the task could be classified as a WM task. Indeed, other studies have indicated that activation in the left DLPFC can be elicited outside the context of WM: activation in this area has been observed in free movement selection in tasks with virtually no WM (Frith *et al.*, 1991; Jueptner *et al.*, 1997; Jenkins *et al.*, 2000; Rushworth *et al.*, 2001a,b). In addition, Rushworth *et al.* (2001a,b) interpreted the preparatory activity during the delay of a WM task as covert attention oriented to a selective limb movement.

Comparison of MemG and VisG tasks during Delay 2 revealed difference only in the medial frontal cortex, which was more activated in the MemG task. The medial frontal areas have been associated with selection, preparation and execution of motor responses (Botvinick *et al.*, 1999; Turken and Swick, 1999; Carter *et al.*, 2000). While both tasks made the same demand on motor planning and sequencing, and showed no differences in performance, the MemG task relied on an internal representation, whereas the VisG task was based on external cues. These data can thus be interpreted in light of internally versus externally generated actions. The involvement of the medial prefrontal area, the rostral SMA and the ACC in self-initiated movements, as compared with externally triggered movements, has often been emphasized (Deiber *et al.*, 1996, 1999; Jueptner *et al.*, 1997; Jenkins *et al.*, 2000; Weeks *et al.*, 2001; Cunnington *et al.*, 2002; Lau *et al.*, 2004). It is possible that the differential activation in the medial frontal cortex represents the neural

substrate that bridges internalized information necessary for one given action and the organization of this particular action. Along the same lines, our results are in accordance with those of Petit *et al.* (1998), who showed that sustained activity in the pre-SMA and the ACC during the delay period of WM tasks reflected a state of readiness for a motor response based on the information held on-line, but was not elicited when subjects waited for a cue to make a predefined manual response.

Alternatively, in the memG condition, the activation in the ACC may also be explained by its involvement in the monitoring of errors, the detection of conflict and the selection between competitive responses (Botvinick *et al.*, 1999; Carter *et al.*, 2000; MacDonald *et al.*, 2000; Kerns *et al.*, 2004). Although these hypotheses remain possible, it is noteworthy that the number of errors was not higher and that reaction times were even shorter (a result not expected if subjects should manage competition between responses) in the memG as compared with the visG condition.

Finally, although Sweeney *et al.* (1996) showed that activation in the medial frontal region was associated with response inhibition when memory-guided saccades were compared with reflexive saccades or fixation tasks, the areas they found to be activated were more ventral than in our study. Furthermore, inhibition was similar in the two tasks that we contrasted, as none were reflexive, both were volitional and both included a delay between the instruction and the go-signal.

## Conclusion

Is the human DLPFC recruited when information has to be maintained in WM and/or when the response has to be organized on the basis of information maintained in WM? The 'double delay/double response' paradigm showed the DLPFC to be involved in the most executive operations of visuospatial WM (strategies for maintenance and organization of the forthcoming response). Our study also emphasizes relative hemispheric differences within the DLPFC according to the nature of the executive process performed (strategies for maintenance of information in the right DLPFC and response organization in the left DLPFC). Finally, the organization of the response may differentially activate medial PFC areas depending on the source of information that precedes response elaboration.

## Notes

Address correspondence to Richard Levy, INSERM U.610, Pavillon Claude Bernard, Hôpital de la Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. Email: richard.levy@pslhop-paris.fr.

## References

- Avih E, Jonides J (2001) Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends Cogn Sci* 5:119-126.
- Avih E, Smith EE, Jonides J (1995) Human rehearsal processes and the frontal lobes: PET evidence. *Ann N Y Acad Sci* 769:97-117.
- Baddeley A (1996) The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:13468-13472.
- Baddeley A (1998) Recent developments in working memory. *Curr Opin Neurobiol* 8:234-238.
- Baddeley A (2003) Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 4:829-839.
- Barone P, Joseph JP (1989) Role of the dorsolateral prefrontal cortex in organizing visually-guided behavior. *Brain Behav Evol* 33:132-135.
- Botvinick M, Nystrom LE, Fissell K, Carter CS, Cohen JD (1999) Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* 402:179-181.

- Boussaoud D, Wise SP (1993) Primate frontal cortex: neuronal activity following attentional versus intentional cues. *Exp Brain Res* 95:15-27.
- Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC (1997) A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 5:49-62.
- Buckner RL (1998) Event-related fMRI and the hemodynamic response. *Hum Brain Mapp* 6:373-377.
- Carter CS, Macdonald AM, Botvinick M, Ross LL, Stenger VA, Noll D, Cohen JD (2000) Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci* 97:1944-1948.
- Chafee MV, Goldman-Rakic PS (1998) Matching patterns of activity in primate prefrontal area 8a and parietal area 7ip neurons during a spatial working memory task. *J Neurophysiol* 79:2919-2940.
- Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, Nystrom LE, Noll DC, Jonides J, Smith EE (1997) Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 386:604-608.
- Corbetta M, Kincade JM, Shulman GL (2002) Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *J Cogn Neurosci* 14:508-523.
- Courtney SM, Petit L, Haxby JV, Ungerleider LG (1998) The role of prefrontal cortex in working memory: examining the contents of consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 353:1819-1828.
- Cunnington R, Windischberger C, Decker L, Moser E (2002) The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *Neuroimage* 15: 373-385.
- Curtis CE, Rao VY, D'Esposito M (2004) Maintenance of spatial and motor codes during oculomotor delayed response tasks. *J Neurosci* 24:3944-3952.
- Deiber MP, Honda M, Ibanez V, Sadato N, Hallett M (1999) Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate. *J Neurophysiol* 81:3065-3077.
- Deiber MP, Ibanez V, Sadato N, Hallett M (1996) Cerebral structures participating in motor preparation in humans: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol* 75:233-247.
- De Renzi E, Faglioni P, Lodesani M, Vecchi A (1983) Performance of left brain-damaged patients on imitation of single movements and motor sequences. Frontal and parietal-injured patients compared. *Cortex* 19:333-343.
- D'Esposito M, Grossman M (1996) The physiological basis of executive function and working memory. *Neuroscientist* 2:345-352.
- D'Esposito M, Postle BR, Rypma B (2000a) Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res* 133:3-11.
- D'Esposito M, Ballard D, Zarahn E, Aguirre GK (2000b) The role of prefrontal cortex in sensory memory and motor preparation: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 11:400-408.
- di Pellegrino G, Wise SP (1991) A neurophysiological comparison of three distinct regions of the primate frontal lobe. *Brain* 114: 951-978.
- Dubois B, Levy R, Verin M, Teixeira C, Agid Y, Pillon B (1995) Experimental approach to prefrontal functions in humans. *Ann N Y Acad Sci* 769:41-60.
- Duncan J, Owen AM (2000) Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 23:475-483.
- Ferreira CT, Verin M, Pillon B, Levy R, Dubois B, Agid Y (1998) Spatio-temporal working memory and frontal lesions in man. *Cortex* 34:83-98.
- Fletcher PC, Henson RN (2001) Frontal lobes and human memory: Insights from functional neuroimaging. *Brain* 124:849-881.
- Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ (2000) 'Sculpting the response space' — an account of left prefrontal activation at encoding. *Neuroimage* 12:404-417.
- Friston K (1997) Imaging cognitive anatomy. *Trends Cogn Sci* 1:21-27.
- Friston K, Holmes A, Worsley K, Poline J, Frith C, Frackowiak R (1995) Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2:189-210.

- Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, Holmes A, Rugg MD, Turner R (1998) Event-related fMRI: characterizing differential responses. *Neuroimage* 7:30-40.
- Frith CD, Friston K, Liddle PF, Frackowiak RS (1991) Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 244:241-246.
- Funahashi S, Chafee MV, Goldman-Rakic PS (1993) Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature* 365:753-756.
- Fuster J (1997) The prefrontal cortex: anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobes. New York: Raven.
- Fuster JM (2000) Executive frontal functions. *Exp Brain Res* 133:66-70.
- Goldman-Rakic P (1987) Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: *Handbook of physiology* (Plum F, Mouncastle U, eds), Vol. 5, pp. 373-417. Washington, DC: The American Physiological Society.
- Goldman-Rakic PS (1995) Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Ann N Y Acad Sci* 769:71-83.
- Haaland KY, Harrington DL (1994) Limb-sequencing deficits after left but not right hemisphere damage. *Brain Cogn* 24:104-122.
- Harrington DL, Haaland KY (1991) Hemispheric specialization for motor sequencing: abnormalities in levels of programming. *Neuropsychologia* 29:147-163.
- Harrington DL, Rao SM, Haaland KY, Bobholz JA, Mayer AR, Binderx JR, Cox RW (2000) Specialized neural systems underlying representations of sequential movements. *J Cogn Neurosci* 12:56-77.
- Hasegawa R, Sawaguchi T, Kubota K (1998) Monkey prefrontal neuronal activity coding the forthcoming saccade in an oculomotor delayed matching-to-sample task. *J Neurophysiol* 79:322-333.
- Henson RN, Rugg MD, Shallice T, Josephs O, Dolan RJ (1999a) Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 19:3962-3972.
- Henson RN, Shallice T, Dolan RJ (1999b) Right prefrontal cortex and episodic memory retrieval: a functional MRI test of the monitoring hypothesis. *Brain* 122:1367-1381.
- Histed M (1999) Sequences in spatial working memory. *bug journal* 2:1-9.
- Jansma JM, Ramsey NE, Coppola R, Kahn RS (2000) Specific versus nonspecific brain activity in a parametric N-back task. *Neuroimage* 12:688-697.
- Jason GW (1983) Hemispheric asymmetries in motor function. I. Left-hemisphere specialization for memory but not performance. *Neuropsychologia* 21:35-45.
- Jenkins IH, Jahanshahi M, Jueptner M, Passingham RE, Brooks DJ (2000) Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain* 123:1216-1228.
- Jha AP, McCarthy G (2000) The influence of memory load upon delay-interval activity in a working-memory task: an event-related functional MRI study. *J Cogn Neurosci* 12(Suppl 2):90-105.
- Jonides J, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Minoshima S, Mintun MA (1993) Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature* 363:623-625.
- Jonides J, Schumacher E, Smith E, Lauber E, Awh E, Minoshima S, Koeppe R (1997) Verbal working memory load affects regional brain activation as measured by PET. *J Cogn Neurosci* 9:462-475.
- Jueptner M, Stephan KM, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE (1997) Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. *J Neurophysiol* 77:1313-1324.
- Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW, Cho RY, Stenger VA, Carter CS (2004) Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 303:1023-1026.
- Lau HC, Rogers RD, Ramnani N, Passingham RE (2004) Willed action and attention to the selection of action. *Neuroimage* 21:1407-1415.
- Leung HC, Gore JC, Goldman-Rakic PS (2002) Sustained mnemonic response in the human middle frontal gyrus during on-line storage of spatial memoranda. *J Cogn Neurosci* 14:659-671.
- MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS (2000) Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288:1835-1838.
- Manoach DS, Schlaug G, Sicwert B, Darby DG, Bly BM, Benfield A, Edelman RR, Warach S (1997) Prefrontal cortex fMRI signal changes are correlated with working memory load. *Neuroreport* 8:545-549.
- Manoach DS, Greve DN, Lindgren KA, Dale AM (2003) Identifying regional activity associated with temporally separated components of working memory using event-related functional MRI. *Neuroimage* 20:1670-1684.
- McCarthy G, Puce A, Constable RT, Krystal JH, Gore JC, Goldman-Rakic P (1996) Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. *Cereb Cortex* 6:600-611.
- Miller EK (1999) The prefrontal cortex: complex neural properties for complex behavior. *Neuron* 22:15-17.
- Miller EK, Li L, Desimone R (1991) A neural mechanism for working and recognition memory in inferior temporal cortex. *Science* 254:1377-1379.
- Miller EK, Li L, Desimone R (1993) Activity of neurons in anterior inferior temporal cortex during a short-term memory task. *J Neurosci* 13:1460-1478.
- Nathaniel-James DA, Frith CD (2002) The role of the dorsolateral prefrontal cortex: evidence from the effects of contextual constraint in a sentence completion task. *Neuroimage* 16:1094-1102.
- Niki H, Watanabe M (1976) Prefrontal unit activity and delayed response: relation to cue location versus direction of response. *Brain Res* 105:79-88.
- Owen AM (1997) The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci* 9:1329-1339.
- Owen AM (2000) The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. *Exp Brain Res* 133:33-43.
- Petit L, Courtney SM, Ungerleider LG, Haxby JV (1998) Sustained activity in the medial wall during working memory delays. *J Neurosci* 18:9429-9437.
- Phillips S, Niki K (2002) Separating relational from item load effects in paired recognition: temporoparietal and middle frontal gyrus activity with increased associates, but not items during encoding and retention. *Neuroimage* 17:1031-1055.
- Pochon JB, Levy R, Poline JB, Crozier S, Lhéricy S, Pillon B, Deweer B, Le Bihan D, Dubois B (2001) The role of dorsolateral prefrontal cortex in the preparation of forthcoming actions: an fMRI study. *Cereb Cortex* 11:260-266.
- Pochon JB, Levy R, Fossati P, Lhéricy S, Poline JB, Pillon B, Le Bihan D, Dubois B (2002) The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:5669-5674.
- Quintana J, Fuster JM (1999) From perception to action: temporal integrative functions of prefrontal and parietal neurons. *Cereb Cortex* 9:213-221.
- Rowe JB, Passingham RE (2001) Working memory for location and time: activity in prefrontal area 46 relates to selection rather than maintenance in memory. *Neuroimage* 14:77-86.
- Rowe JB, Toni I, Josephs O, Frackowiak RS, Passingham RE (2000) The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science* 288:1656-1660.
- Rushworth MF, Nixon PD, Wade DT, Renowden S, Passingham RE (1998) The left hemisphere and the selection of learned actions. *Neuropsychologia* 36:11-24.
- Rushworth MF, Ellison A, Walsh V (2001a) Complementary localization and lateralization of orienting and motor attention. *Nat Neurosci* 4:656-661.
- Rushworth MF, Krams M, Passingham RE (2001b) The attentional role of the left parietal cortex: the distinct lateralization and localization of motor attention in the human brain. *J Cogn Neurosci* 13:698-710.
- Rypma B, D'Esposito M (1999) The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects of memory load and individual differences. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:6558-6563.
- Rypma B, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD (1999) Load-dependent roles of frontal brain regions in the maintenance of working memory. *Neuroimage* 9:216-226.

- Rypma B, Berger JS, D'Esposito M (2002) The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J Cogn Neurosci* 14:721-731.
- Sakai K, Rowe JB, Passingham RE (2002) Active maintenance in prefrontal area 46 creates distractor-resistant memory. *Nat Neurosci* 5:479-484.
- Sawaguchi T, Yamane I (1999) Properties of delay-period neuronal activity in the monkey dorsolateral prefrontal cortex during a spatial delayed matching-to-sample task. *J Neurophysiol* 82:2070-2080.
- Simon SR, Meunier M, Piettre L, Berardi AM, Segebarth CM, Boussaoud D (2002) Spatial attention and memory versus motor preparation: premotor cortex involvement as revealed by fMRI. *J Neurophysiol* 88:2047-2057.
- Smith EE, Jonides J (1998) Neuroimaging analyses of human working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:12061-12068.
- Smith EE, Jonides J (1999) Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283:1657-1661.
- Smith EE, Jonides J, Koeppe RA (1996) Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cereb Cortex* 6:11-20.
- Stuss DT, Alexander MP (1994) Functional and anatomical specificity of frontal lobe functions. New York: Plenum Press.
- Swenciony JA, Mintun MA, Kwec S, Wiseman MB, Brown DL, Rosenberg DR, Carl JR (1996) Positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. *J Neurophysiol* 75:454-468.
- Talairach J, Tournoux P (1988) Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: an approach to cerebral imaging. New York: Thieme Verlag.
- Toni I, Schluter ND, Josephs O, Friston K, Passingham RE (1999) Signal-, set- and movement-related activity in the human brain: an event-related fMRI study. *Cereb Cortex* 9:35-49.
- Toni I, Thoenissen D, Zilles K, Niedeggen M (2002) Movement preparation and working memory: a behavioural dissociation. *Exp Brain Res* 142:158-162.
- Turken U, Swick D (1999) Response selection in the human anterior cingulate cortex. *Nat Neurosci* 2:920-924.
- Ungerleider LG, Courtney SM, Haxby JV (1998) A neural system for human visual working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:883-890.
- Weeks RA, Honda M, Catalan MJ, Hallett M (2001) Comparison of auditory, somatosensory, and visually instructed and internally generated finger movements: a PET study. *Neuroimage* 14:219-230.

## Synthèse de l'article 1

Le paradigme original des tâches de double délai permet d'aborder de façon conjointe des questions intriquées concernant l'organisation anatomo-fonctionnelle de la MT et jusqu'alors restées en suspend : quel est le réseau permettant le maintien temporaire en représentation mentale d'informations visuelles spatiales ? Quel est le réseau permettant de préparer une action ? Ces deux réseaux sont-ils superposés (totalement ou en partie) ou clairement distincts ? Les systèmes de maintien et de préparation à l'action sont-ils sensibles à la quantité d'informations à traiter ? Si tel est le cas, l'activité au sein d'un même réseau augmente-t-elle parallèlement à l'augmentation de la charge ou bien des régions supplémentaires sont-elles recrutées ? Le réseau de préparation de l'action visuellement guidée est-il le même que celui de préparation en MT, c'est à dire guidée par la mémoire ?

Ce paradigme permet d'isoler 1) les activités liées au maintien en MT grâce au délai 1 obligeant le sujet à mémoriser une information sans savoir comment l'utiliser ; 2) les activités liées à l'organisation de la réponse grâce au délai 2, car à ce moment le sujet sait ce qu'il doit faire de l'information mémorisée. De plus, il est possible d'augmenter progressivement le nombre d'informations à traiter, ce qui permet d'étudier l'effet de la charge sur les réseaux cérébraux impliqués.

En résumé, les données obtenues au cours de cette étude montrent que les réseaux de maintien et d'organisation de l'action sont partiellement superposés. Ils reposent principalement sur un système pariéto-prémoteur-préfrontal. Toutefois, trois réseaux neuronaux partiellement distincts sont isolés pour les différents processus étudiés par le paradigme. Premièrement, pendant le délai 1 (c'est à dire avant l'instruction d'action, pendant la phase de maintien), l'activation cérébrale augmente progressivement dans les régions pariétales et prémotrices avec le nombre d'items spatiaux à maintenir en mémoire et à ordonner. Par contre, l'activation du CPFDL n'est significative dans le paradigme que pour le plus grand nombre d'items à maintenir (5 carrés), comme s'il existait un effet seuil lié à la charge pour l'activation de cette région. Cette activation est latéralisée à droite. Deuxièmement, pendant le délai 2 (faisant suite à l'instruction et donc autorisant l'organisation de l'action à venir), des activations supplémentaires spécifiques

sont observées dans le CPFDL gauche, le cortex sensori-moteur, le cortex prémoteur latéral et médial (région de la SMA) avec une prédominance gauche, et dans le lobule pariétal inférieur gauche. Ces données suggèrent que, dans une tâche de MT, le fait de connaître l'action future à réaliser et de pouvoir l'organiser recrute un réseau spécifique. Ainsi, la région dorsolatérale du cortex préfrontal est activée dans les deux processus : dans le maintien en MT si la charge en mémoire est importante, et dans l'organisation de l'action à venir. Troisièmement, pendant le délai 2, la tâche MemG (tâche de MT) et la tâche VisG activent un réseau en grande partie commun, concernant les mêmes régions du cortex préfrontal dans son aspect latéral. Ce résultat tend à montrer que l'organisation d'une action séquentielle, qu'elle soit basée sur une information visuelle présente, ou sur une information mémorisée, implique le CPFDL gauche (aire 9). Par contre, la comparaison de ces deux tâches montre que la partie médiale du cortex préfrontal (aires 8 et 9) et la partie antérieure du cortex cingulaire (aire 32) sont plus activées dans la condition MemG. Cette tâche MemG implique un comportement basé sur des représentations internes alors que dans la tâche VisG, l'action est basée sur des stimuli visuels externes. Ainsi cette activation additionnelle du cortex frontal médian pourrait refléter la mise en jeu de processus liés au guidage interne du comportement.

Ces données nous amènent à conclure que l'implication du CPFDL dans la MT est multifactorielle, aussi bien liée aux processus mis en œuvre pour le maintien quand la charge en mémoire augmente, qu'aux processus permettant de préparer l'action à venir. Ces deux aspects témoignent de l'implication du CPF dans les situations de comportement non automatique ou « contrôlé ».

## PARTIE 2

## Au sein du CPFL : quel principe d'organisation ?

La nature des fonctions cognitives préfrontales et l'organisation anatomique de ces fonctions au sein du CPFL est l'objet de cette partie.

Le caractère hiérarchique et modulaire du modèle de Baddeley (Baddeley, 1996; Baddeley, 1998; Baddeley, 2000; Baddeley, 2003; Repovs and Baddeley, 2006) a fait de ce modèle la base théorique de la plupart des études tentant de décrire les bases neurales de la MT et leur fractionnement. Les travaux dans ce domaine ont tenté d'intégrer les propriétés anatomiques et physiologiques du CPFL (activité soutenue alors que l'information n'est plus présente) et les propriétés psychologiques de la MT (différents modules cognitifs du modèle de Baddeley). Ainsi différentes théories ont émergé afin de dessiner l'organisation anatomo-fonctionnelle du CPFL. Deux axes principaux de différenciation du rôle de ces différentes régions dans la MT guident les études anatomo-fonctionnelles. Premièrement, une différenciation en fonction du domaine de l'information traitée (spatial, verbal ou figuratif dans la modalité visuelle); deuxièmement une différenciation en fonction des processus cognitifs impliqués par la tâche étudiée (par exemple opération de maintien à court terme, de comparaison, ou de manipulation active des informations en MT). Cependant après des années de recherche, ces théories sont encore débattues.

Comme on l'a vu, le réseau cérébral associé à la MT inclue les cortex pariétal postérieur, temporal inférieur, prémoteur latéral, prémoteur médial, et préfrontal latéral (Cabeza and Nyberg, 2000; Courtney et al., 1998a; Curtis, 2006; Curtis and D'Esposito, 2004; D'Esposito and Postle, 1999; D'Esposito et al., 2000b; Fiez, 2001; Funahashi, 2006; Gruber and von Cramon, 2003; Haxby et al., 2000; Miller, 2000; Owen, 1997; Owen, 2000; Owen et al., 2005; Passingham and Sakai, 2004; Petrides, 2000b; Ranganath and D'Esposito, 2005; Smith and Jonides, 1998; Smith and Jonides, 1999; Smith et al., 1998; Ungerleider et al., 1998). L'organisation du cortex rétro-rolandique fait apparaître une ségrégation fonctionnelle principalement domaine-dépendante, et serait associé au maintien des informations. Au sein du CPFL, l'existence d'une ségrégation en sous-régions domaine-spécifiques ou processus-spécifiques est toujours débattue. Plusieurs hypothèses sont proposées à partir des données expérimentales chez le singe et chez l'homme.

Le modèle « domaine-dépendant » propose une ségrégation modulaire inférieure/supérieure au sein du CPFL en fonction de la nature des informations traitées en MT. Ce modèle, proposé par PGR (Goldman-Rakic, 1987; Goldman-Rakic, 1995) est principalement issu d'études lésionnelles (Levy and Goldman-Rakic, 1999; Levy and Goldman-Rakic, 2000) et d'enregistrements électrophysiologiques (Funahashi, 2001; Funahashi, 2006; Funahashi et al., 1993) et des données de connectivité anatomique chez le singe (Goldman-Rakic, 1987). Ces données chez le primate non humain montrent que la région dorsolatérale comprenant les aires 46 et 8 de Walker est spécialisée pour le traitement d'informations présentées spatialement, c'est-à-dire pour traitement de la position spatiale d'un stimulus visuel quelles que soient ses caractéristiques physiques. A l'inverse, la région ventrolatérale incluant les aires 12 et 45 de Walker contient des neurones spécifiques de stimuli figuratifs (objets, visages, images) présentés de façon fovéale, mais ne répondant pas à des stimuli spatiaux (O'Scalaidhe et al., 1997; Wilson et al., 1993). De même les lésions de cette région produisent des déficits dans les tâches non spatiales (pour revues Curtis and D'Esposito, 2004; Levy and Goldman-Rakic, 2000). Ces données sont en faveur d'une ségrégation dorsoventrale au sein du CPFL en fonction de la nature des informations, comme si la distinction en voie dorsale/spatiale (« where ») et voie ventrale/figurative (« what ») du traitement des informations visuelles se prolongeait dans le CPFL ([Figure 39](#)) (Courtney et al., 1998b; Courtney et al., 1997; Munk et al., 2002; Sala et al., 2003). Un autre argument fort pour cette hypothèse est l'existence de connexions anatomiques via des fibres d'associations entre les régions postérieures domaine-dépendantes (cortex pariétal postérieur pour la domaine spatiale, et cortex infero-temporal pour le domaine non spatiale) et les régions supérieures et inférieures du CPFL du singe. Chez l'homme, les données d'imagerie fonctionnelle qui sont en faveur de cette dissociation spatiale/non-spatiale sont moins riches (Courtney et al., 1998a; Courtney et al., 1998b; Goldman-Rakic, 1987; Gruber and von Cramon, 2003; Levy and Goldman-Rakic, 2000; McCarthy et al., 1996; O'Scalaidhe et al., 1997; Sala et al., 2003; Smith et al., 1996; Wilson et al., 1993). Le développement du langage chez l'homme a permis de développer l'idée d'une dimension supplémentaire de dissociation domaine-dépendante : la domaine verbale. D'ailleurs, certains travaux ont montré que le modèle de la modularité en fonction de la nature sensorielle de l'information traitée en mémoire de travail peut aussi dépendre de la latéralisation hémisphérique. Ainsi, s'il est clair que les aires de Brodmann 44/45 gauches sont systématiquement activées par la mise en jeu de la boucle

phonologique (système verbal de la mémoire de travail), la région latérale du cortex préfrontal droit semble être plus spécifiquement activé par la mémoire de travail visuo-spatiale (McCarthy et al., 1996; Smith and Jonides, 1998; Smith et al., 1996). Certains ont également retrouvé une spécialisation hémisphérique droite / gauche pour la MT spatiale / objets respectivement (Sala et al., 2003; Smith and Jonides, 1998; Smith and Jonides, 1999). Chez l'homme, la dissociation spatiale/verbale apparaît plus robuste que la dissociation spatial/non-spatiale (Gruber and von Cramon, 2003), et une dissociation dorsoventrale est observée en TMS (Mottaghy, 2005; Mottaghy et al., 2002). Cependant, certaines études adressant directement cette question n'ont pas montré de différence d'activation préfrontale entre des tâches de MT pour les domaines verbal, visuel et spatial (Nystrom et al., 2000; Owen et al., 2005; Owen et al., 1998; Petrides, 2000b; Petrides, 2005; Postle et al., 1999; Postle and D'Esposito, 1999; Postle et al., 2000a). Un des facteurs confondant de ces études est que certains stimuli non spatiaux fréquemment utilisés, comme des formes géométriques ou des maisons, contiennent des aspects spatiaux, alors que d'autres comme les visages ou les couleurs n'en contiennent pas (Courtney, 2004; Sala et al., 2003). Cependant, dans l'ensemble des études, la partie postérieure du sillon frontal supérieur est fortement associé à la MT spatiale (Baker et al., 1996; Carlson et al., 1998; Courtney et al., 1998a; Courtney et al., 1996; Glahn et al., 2002; Jonides et al., 1993; Mellet et al., 1996; Nystrom et al., 2000; Owen et al., 1996b; Petit et al., 1996; Rowe et al., 2000; Smith et al., 1996; Zarahn et al., 1999).

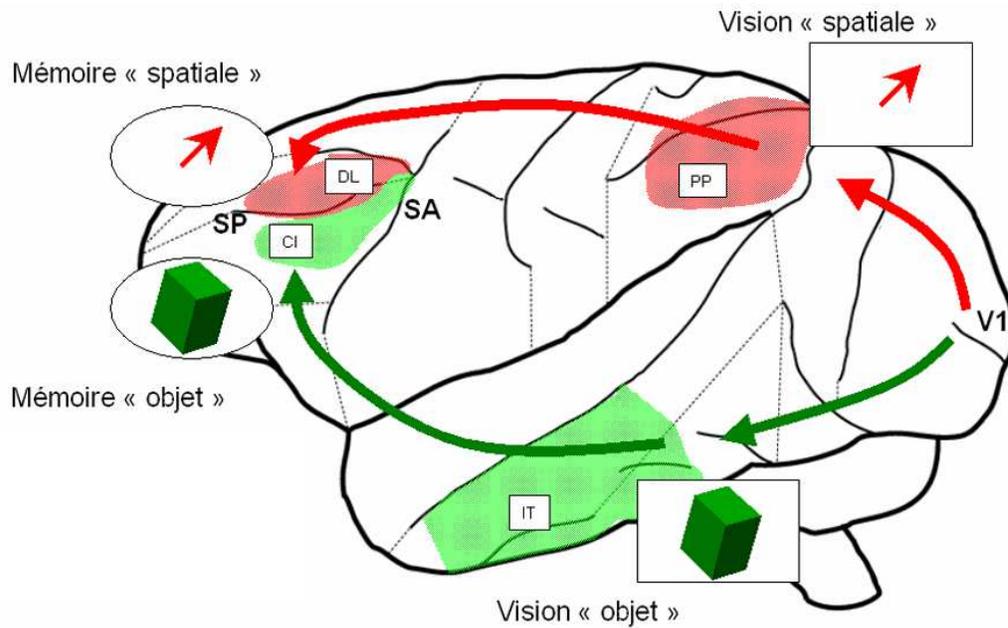


Figure 39 : Représentation schématique de la dissociation anatomique et fonctionnelle du traitement spatial et non-spatial de l'information

Une hypothèse alternative, issue d'autres études lésionnelles et électrophysiologiques chez le singe (Petrides, 2005; Petrides and Milner, 1982; Rushworth and Owen, 1998) et surtout des études en neuroimagerie chez l'homme (Owen, 2000; Owen et al., 1996b; Owen et al., 1999; Owen et al., 2005; Owen et al., 1998; Petrides, 2000b; Petrides et al., 1993a; Wagner et al., 2001) suggère une ségrégation selon le traitement réalisé sur les informations, quelque soit la nature de celles-ci. Ce modèle propose deux niveaux de traitement dit exécutif. Le premier niveau concerne le maintien, la sélection et la comparaison des stimuli en mémoire à court terme (et à long terme), et serait pris en charge par la portion moyenne du CPF ventrolatéral (aires de Brodmann 45/47 et partie inférieure de l'aire 46). Ces processus seraient nécessaires pour l'encodage et le rappel en mémoire. La portion dorsolatérale ou supérieure (aire 9 de Brodmann et partie supérieure de l'aire 46) interviendrait à un niveau plus complexe, lorsque des opérations de manipulation mentale ou de monitoring des informations en mémoire sont nécessaires ([Figure 40](#) et [figure 41](#)).

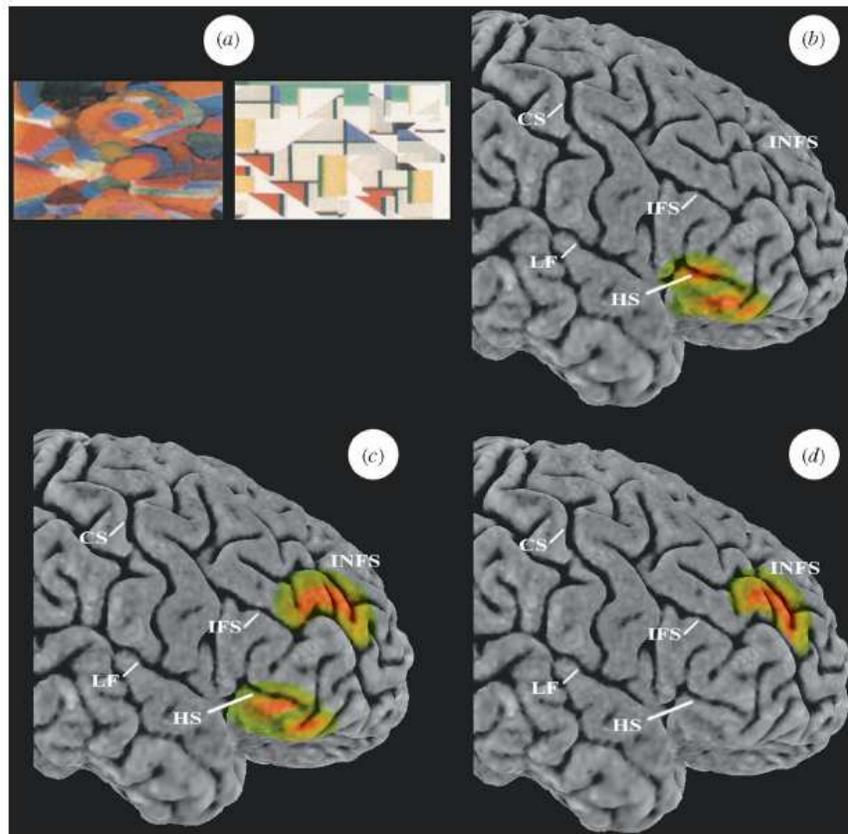


Figure 40 : Comparaison des activations liées aux conditions de « jugement de familiarité » et de « monitoring ».

A) Exemples de paires de stimuli abstraits utilisés dans l'expérience d'imagerie fonctionnelle. B) Augmentation de l'activité du CPF ventrolatéral (BA 47/12) pendant la condition « jugement de familiarité ou de nouveauté » comparée à la tâche contrôle. C) activation du CPF et activation supplémentaire du CPF dorsolatéral (BA 46 et 9/46) dans la condition « monitoring » comparée à la tâche contrôle. D) Activation du CPF dorsolatérale lors de la comparaison des conditions « monitoring » versus « jugement de familiarité ou de nouveauté ». Cette comparaison élimine les activations liées au jugement de familiarité des items, et montre celles liées au monitoring. D'après Petrides, 2005

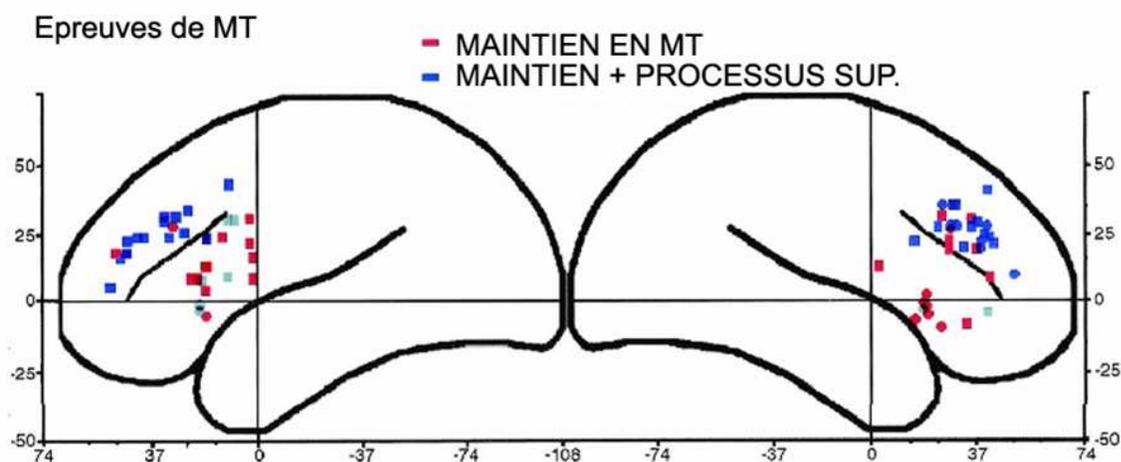


Figure 41 : Méta-analyse imagerie fonctionnelle, montrant une dissociation ventrodorsale en fonction des processus mis en jeu : maintien ou maintien + manipulation. D'après D'Esposito et al., 1998

La partie dorsolatérale du CPF a été associée à de nombreuses opérations, telles que l'intégration d'informations de différente nature (Rainer et al., 1998; Rao et al., 1997), la capacité de l'activité du CPFDL à résister aux interférences de l'environnement et au temps qui passe (Miller, 2000; Postle, 2006b; Sakai et al., 2002), la régularité d'associations entre stimuli et réponse à l'origine d'une représentation de règles de comportements (Miller and Cohen, 2001; Passingham and Sakai, 2004; Passingham et al., 2000; Sakai and Passingham, 2003; Sakai and Passingham, 2006), la coordination de tâches multiples (D'Esposito et al., 1995), qui font suggérer à certains qu'il s'agit d'une région supramodale et adaptative (Duncan, 2001; Duncan and Owen, 2000; Fuster, 1997a; Fuster, 2001; Fuster et al., 2000; Miller and Cohen, 2001; [Figure 42](#)).

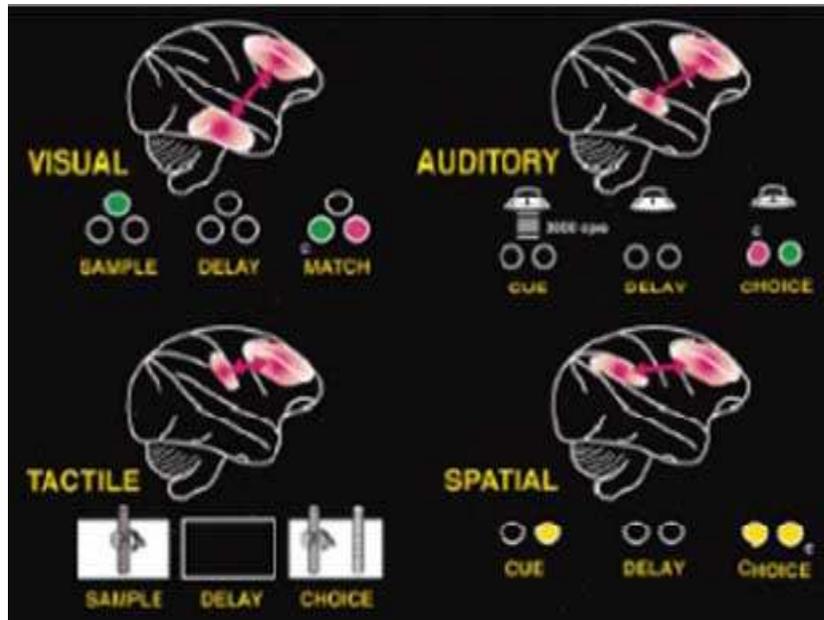


Figure 42 : Régions frontales et postérieures mises en jeu dans différentes tâches de MT, en fonction de la nature des informations à traiter

(visuelles, auditives, tactiles, spatiales). D'après Fuster, 2001

Les raisons principales de la persistance du débat concernant l'organisation anatomo-fonctionnelle du CPFDL appartiennent à chaque méthode utilisée. De nombreuses données ayant permis l'élaboration des modèles ci-dessus ont été acquises chez le singe macaque rhésus. Or, il est difficile de transférer des connaissances de topographie fonctionnelle du singe à l'homme, en particulier pour le cortex préfrontal tant il existe de différences anatomiques entre les deux espèces liées à l'augmentation de taille du cortex préfrontal chez l'homme par rapport aux autres primates (Fuster, 1997a; Petrides, 2005). Une analyse cytoarchitectonique comparative des cerveaux humains (aires de Brodman) et de singe (aires de Walker) suggère une subdivision supplémentaire du cortex préfrontal ou une dénomination différentes. Dans le CPF dorsolatéral, le nom d'aire 9/46 est donné à la partie de l'aire 9 en arrière de l'aire 46 dans le gyrus frontal moyen, pour intégrer les résultats obtenus chez le singe à ceux obtenus chez l'homme (Petrides, 2005; Petrides and Pandya, 1999). Dans le CPF ventrolatéral du singe la subdivision en aires 44, 45 et 47 présente chez l'homme, est problématique ; l'aire ventrale correspondant à l'aire 47 humaine et l'aire 12 de Walker devient l'aire 47/12 pour Pétrides (Petrides, 2005; Petrides and Pandya, 2002). Parallèlement à ce défaut de correspondance anatomique homme/singe, les

résultats des études lésionnelles chez le singe obtenus par les détenteurs de chaque théorie sont intéressants à considérer au regard du site lésionnel exact. Pour Petrides la région dorsolatérale (« mid-dorsolatéral ») comprend le cortex au sein du sillon principal et au dessus de lui (aires 46 and 9/46) et la région ventrolatérale la portion en dessous du sillon principal.

On peut déduire de ces observations que les régions anatomiques supérieures et inférieures du CPFL évoquées dans les modèles ne sont pas très bien définies, et peut être pas exactement superposables d'un modèle à l'autre.

De plus, il est montré que les neurones du CPFL sont sensibles à différents facteurs tels que le but de la tâche (Miller, 2000), son contexte et ses règles (Bunge et al., 2005; Koechlin et al., 2003; Koechlin and Summerfield, 2007; Passingham et al., 2000), l'intégration de multiples éléments (Miller, 2000; Rao et al., 1997), l'intégration de plans et intentions d'action (Burgess et al., 2001; Burgess et al., 2000), le contrôle attentionnel (Passingham and Sakai, 2004), l'inhibition (Konishi et al., 1999; Konishi et al., 1998) Ces éléments sont autant de facteurs qui peuvent être confondant dans la comparaison des études entre elles. Certains de ces facteurs sont à la base de modèles de fonctionnement du CPF, et seront discutés dans une partie dédiée.

Enfin, il est possible que les modèles domaine-dépendant et processus-dépendant ne soient pas exclusifs l'un de l'autre, mais qu'un modèle mixte permette d'intégrer de façon globalement cohérente l'ensemble des données obtenues soutenant des interprétations jusqu'alors divergentes.

Compte tenu de ces limites anatomiques, expérimentales et conceptuelles, il est donc nécessaire de tester ces deux théories dans une même expérience, ce qui a rarement été réalisé (Nystrom et al., 2000; Owen et al., 2005). Nous avons donc développé des tâches spécifiques permettant d'explorer de façon conjointe les deux dimensions sur lesquelles se basent les modèles proposés d'organisation anatomo-fonctionnelle de la MT (le domaine du matériel à traiter et le type de processus à mettre en œuvre, nécessitant plus ou moins de gestion exécutive) ont été élaborées. Ce sont les tâches dites de n-back. Ces tâches ont été réalisées par des patients présentant une lésion préfrontale focale, et par des sujets sains en IRM fonctionnelle. En effet, l'approche neuropsychologique chez le patient cérébro-lésé est une approche complémentaire de l'imagerie fonctionnelle chez l'homme, permettant d'évaluer l'implication d'une région donnée, et d'une certaine façon son caractère indispensable ou non pour une fonction (selon que la lésion s'accompagne d'un déficit stable ou d'une récupération fonctionnelle). Aux vues de ces

différentes hypothèses proposées ci-dessus, les lésions sur le réseau de MT chez l'homme devraient perturber la MT et éventuellement, selon le siège précis de la lésion, produire un déficit dans une ou plusieurs opérations spécifiques de MT, permettant de valider ou d'infirmer les modèles proposés ci-dessus. Cette méthode a été pourtant assez peu utilisée pour tenter de résoudre cette question précise (D'Esposito and Postle, 1999; Ferreira et al., 1998; Muller and Knight, 2006; Muller et al., 2002; Owen et al., 1996c; Ptak and Schneider, 2004), probablement en raison des difficultés d'ordre méthodologique et pratique. Les études lésionnelles se basent sur la comparaison des scores obtenus par groupes de patients en fonction de la localisation de leur lésion. Compte tenu des limites de définition anatomique sus-citées, il est difficile de déterminer des groupes lésionnels fins sur le critère d'une atteinte supérieure ou inférieure du CPFL. C'est pourquoi il est besoin d'une méthode de corrélation anatomo-fonctionnelle dite « voxel-based », qui ne nécessite pas de répartir les patients en groupes distincts, pour pouvoir étudier les modèles de façon croisée.

## **Objectif de la partie 2**

L'objectif est de tester les modèles principaux d'organisation du CPF pour la MT, c'est-à-dire l'organisation domaine-dépendante et/ou opérations-dépendante du CPFL. Les différentes hypothèses sont schématisées dans le schéma ci-dessous ([Figure 43](#)).

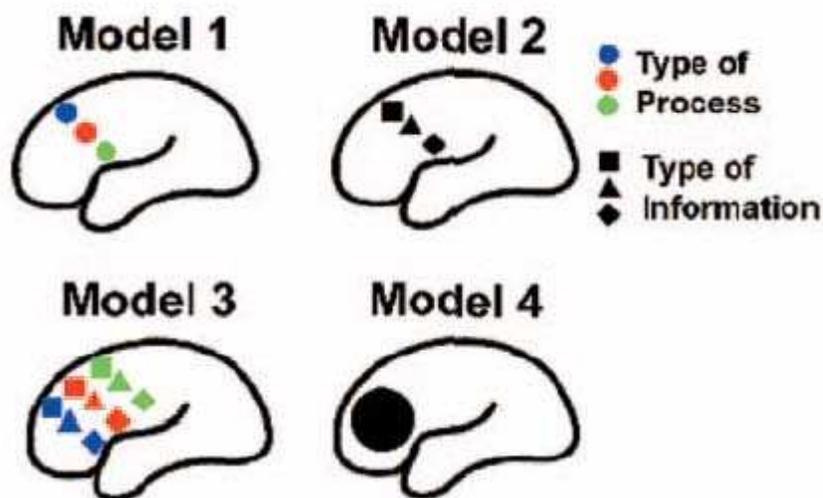


Figure 43 : Schéma d'après Johnson et al., 2003, illustrant les hypothèses concernant l'organisation du CPFL pour la MT.

1 : processus-dépendant ; 2 : domaine-dépendant ; 3 : mixte ; 4 : holistique

Ces considérations nous ont conduits à réaliser une série de trois travaux présentés dans les chapitres suivants sous forme d'articles. Dans l'article 2 nous présentons les résultats obtenus par une approche lésionnelle classique à l'aide d'un paradigme expérimental visant à tester de façon croisée les modèles proposés d'organisation anatomique de la MT. Dans l'article 3, nous présentons une méthode de corrélation anatomo-clinique, appelée AnaCOM, qui permet d'évaluer dans un ensemble de patients avec lésion cérébrale, le déficit associé à chaque voxel du cerveau. Nous avons ensuite procédé à une nouvelle étude lésionnelle, cette fois-ci chez 37 patients présentant une lésion frontale latérale en utilisant la méthode AnaCOM et son approche statistique. Parallèlement, le même paradigme expérimental a été couplé à l'IRM fonctionnelle. Les résultats comparatifs de ces deux méthodes sont présentés dans l'article 4.

Ces approches couplées neuropsychologiques et d'imagerie fonctionnelle chez les patients pour valider des modèles d'organisation du CPF chez l'homme malade paraît fondamentale car: 1) d'un point de vue scientifique, il s'agit d'une approche complémentaire aux autres méthodes expérimentales pour permettre de mieux saisir le rôle des régions corticales, et en particulier du CPF dans la pensée humaine; 2) D'un point de vue médical, les modèles proposés chez le singe ou en imagerie fonctionnelle chez l'homme sain doivent rendre compte d'une partie des troubles comportementaux observés après lésion corticale. Il est donc

fondamental que ces modèles soient validés en pathologie humaine. D'autre part, ce type d'étude est nécessaire pour développer une sémiologie du syndrome frontal plus fine tenant compte des données récentes des concepts de neuropsychologie et de l'anatomie fonctionnelle du CPF. A terme, cette sémiologie plus précise devrait permettre de proposer une prise en charge de réhabilitation plus adaptée aux patients cérébro-lésés.

## Introduction à l'article 2

### **Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study**

Conformément à l'objectif général qui vise à déterminer les sous-régions critiques du CPFL pour la MT, cette étude vise à analyser le rôle du gyrus frontal supérieur dans la MT. La majorité des recherches sur le sujet sont centrées sur l'implication spécifique du gyrus frontal moyen. Bien que peu discuté, le gyrus frontal supérieur appartient également à la région nommée CPFDL, et est donc concerné par le débat qui nous occupe : est-il crucial pour la manipulation des informations et non pour leur maintien simple ? Est-il crucial pour un type d'information particulier, notamment les informations de nature spatiale ?

Pour répondre à cette question, nous avons adapté le paradigme classique des tâches de « n-back » en n-back multi-domaine permettant de croiser l'effet de la manipulation des informations et l'effet du domaine des informations. Ce paradigme a été couplé à une approche lésionnelle classique, permettant de comparer les performances d'un groupe de huit patients avec lésion focale du gyrus frontal supérieur gauche à celles de trois groupes contrôles normaux et cérébrolésés.

Les résultats montrent que les patients avec lésion du gyrus frontal supérieur gauche présentent un déficit aux tâches de n-back par rapport aux témoins (et aux groupes contrôles cérébrolésés), que ce déficit augmente avec la complexité de la tâche et ceci de façon plus marquée pour le n-back spatial. Les groupes contrôles cérébrolésés n'ont pas des performances significativement différentes de celles du groupe de témoins sains.

Ces données suggèrent que, bien que moins « célèbre » que la région « mid-dorsolatérale », le gyrus frontal supérieur est une région cruciale pour la MT. L'implication de cette structure est à la fois complexité-dépendante, et préférentiellement orientée vers la MT spatiale. Ainsi, cette orientation domaine-dépendante « spatiale » est relative et non pas absolue, car pour les tâches de n-back les plus complexes, tous les domaines d'information testés sont touchés.

## **Article 2 : Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study**

Foucaud du Boisgucheneuc, Richard Levy, Emmanuelle Volle, Magali Seassau, Hughes Duffau, Serge Kinkingnehun, Sandy Zhang and Bruno Dubois

# Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study

Foucaud du Boisgheheneuc,<sup>1,2</sup> Richard Levy,<sup>1,2,6</sup> Emmanuelle Volle,<sup>2,3,6</sup> Magali Seassau,<sup>2,6</sup> Hughes Duffau,<sup>4</sup> Serge Kinkingnehun,<sup>2,3,6</sup> Yves Samson,<sup>5</sup> Sandy Zhang<sup>2,7</sup> and Bruno Dubois<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup>Federation de Neurologie, <sup>2</sup>INSERM U.610, <sup>3</sup>Service de Neuroradiologie, <sup>4</sup>Service de Neurochirurgie and <sup>5</sup>Urgences cérébro-vasculaires, AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, <sup>6</sup>Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Paris, France and <sup>7</sup>Department of Brain and Cognitive Sciences, Massachusetts Institute of Technology, MA, USA

Correspondence to: Richard Levy, MD, PhD, Fédération de Neurologie, Hôpital de la Salpêtrière, 47, bd de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

E-mail: richard.levy@psl.aphp.fr

The superior frontal gyrus (SFG) is thought to contribute to higher cognitive functions and particularly to working memory (WM), although the nature of its involvement remains a matter of debate. To resolve this issue, methodological tools such as lesion studies are needed to complement the functional imaging approach. We have conducted the first lesion study to investigate the role of the SFG in WM and address the following questions: do lesions of the SFG impair WM and, if so, what is the nature of the WM impairment? To answer these questions, we compared the performance of eight patients with a left prefrontal lesion restricted to the SFG with that of a group of 11 healthy control subjects and two groups of patients with focal brain lesions [prefrontal lesions sparing the SFG ( $n = 5$ ) and right parietal lesions ( $n = 4$ )] in a series of WM tasks. The WM tasks (derived from the classical  $n$ -back paradigm) allowed us to study the impact of the SFG lesions on domain (verbal, spatial, face) and complexity (1-, 2- and 3-back) processing within WM. As expected, patients with a left SFG lesion exhibited a WM deficit when compared with all control groups, and the impairment increased with the complexity of the tasks. This complexity effect was significantly more marked for the spatial domain. Voxel-to-voxel mapping of each subject's performance showed that the lateral and posterior portion of the SFG (mostly Brodmann area 8, rostral to the frontal eye field) was the subregion that contributed the most to the WM impairment. These data led us to conclude that (i) the lateral and posterior portion of the left SFG is a key component of the neural network of WM; (ii) the participation of this region in WM is triggered by the highest level of executive processing; (iii) the left SFG is also involved in spatially oriented processing. Our findings support a hybrid model of the anatomical and functional organization of the lateral SFG for WM, according to which this region is involved in higher levels of WM processing (monitoring and manipulation) but remains oriented towards spatial cognition, although the domain specificity is not exclusive and is overridden by an increase in executive demand, regardless of the domain being processed. From a clinical perspective, this study provides new information on the impact of left SFG lesions on cognition that will be of use to neurologists and neurosurgeons.

**Keywords:** prefrontal cortex; working memory; cognitive functions; human; neuropsychology

**Abbreviations:** CI = confidence interval; FEF = frontal eye field; MMSE = Mini-Mental State Examination; PFC = prefrontal cortex; SEM = standard error of measurement; SFG = superior frontal gyrus; WM = working memory

Received December 16, 2005. Revised August 4, 2006. Accepted August 10, 2006. Advance Access publication September 19, 2006.

## Introduction

Many studies in humans and monkeys have demonstrated the key role of the lateral prefrontal cortex (PFC) in decoupling perception from action by creating a temporal buffer that allows voluntary behaviours to be generated on

the basis of internal guidance (Luria, 1980; Goldman-Rakic, 1987; Fuster, 1997). Working memory (WM) is a set of fundamental processes that take place within this temporal buffer to guide voluntary or goal-directed behaviours

(Goldman-Rakic, 1987). These fundamental processes include the short-term maintenance of relevant information, the mental manipulation of this information and the mental organization of the forthcoming sequence of actions (Baddeley, 1996, 1998; Goldman-Rakic, 1987, 1995). Although a large body of evidence indicates that the lateral PFC is essential for WM, its anatomical and functional organization for WM is still a matter of debate (Goldman-Rakic, 1987; Fuster, 1997; Owen, 1997; Duncan and Owen, 2000; Postle *et al.*, 2000; Miller and Cohen, 2001; Johnson *et al.*, 2003; Curtis and D'Esposito, 2004; Petrides, 2005). What are the critical subregions for WM within the lateral PFC and what is the nature of the processing for WM performed by these subregions? Most studies have focused on the anatomical and functional organization of the 'mid-dorsolateral' region [Brodmann (BA) 9/46] within the middle frontal gyrus, and the ventrolateral aspect (BA 44, 45, 47) (Owen *et al.*, 1996; Smith and Jonides, 1999; Levy and Goldman-Rakic, 2000; Wagner *et al.*, 2001), leaving apart from discussion the superior frontal gyrus (SFG). The purpose of the present study is to determine the role of the SFG in executive functions and especially in WM. The SFG is generally considered to encompass the lateral and the superior portion of area 9, the whole of area 8 (Brodmann, 1909) or only its superior portion (Sarkissov *et al.*, 1955; Petrides and Pandya, 1999), and, more caudally, the lateral part of area 6, although differences exist between the different cytoarchitectonic maps available in humans (Brodmann, 1909; Sarkissov *et al.*, 1955; Petrides and Pandya, 1999, 2002). Several functional studies have indicated that the lateral SFG is activated in WM paradigms (Courtney *et al.*, 1998; Postle *et al.*, 2000; Rowe *et al.*, 2000; Leung *et al.*, 2002; Johnson *et al.*, 2003). However, the precise role of the SFG and its anatomical and functional organization for WM remains to be clarified. Is the SFG critical for the mental manipulation and monitoring of information, regardless of the domain being processed, as suggested by the 'two-stage' model of functional organization of the PFC (Owen *et al.*, 1996; Petrides, 2005)? Or, on the contrary, is the SFG specialized in one domain of information, notably spatial WM (Courtney *et al.*, 1998; Haxby *et al.*, 2000)? What are the subregions of the SFG along the rostral–caudal (BA 9, BA 8 or BA 6) and lateral–medial axes that contribute the most to WM and for what type of processing within WM?

To answer these questions about the functional role of the SFG in WM, we used the anatomical–clinical correlation method, which is complementary to functional imaging studies in that it gives the functional weight of a given region to the cognitive process studied, as measured by the residual performance obtained at a distance of several months after the focal destruction of the said region. A group of patients, all presenting with a lesion restricted to the left SFG, performed a WM paradigm that allowed us to investigate, in a cross-modal analysis, two different dimensions: the level of processing (by progressively increasing task difficulty) and

the domain of the information being processed (by using different types of material: verbal, spatial, faces). Several hypotheses were postulated according to the models under debate: (i) if the deficit observed is domain-dependent, then the left SFG lesion may induce a deficit restricted to one domain (most likely spatial, according to the available literature, regardless of the level of complexity). In this case, the lesion should spare face processing (which would suffer in the event of a ventrolateral lesion and/or a right-sided lesion) and verbal (which would suffer from a left ventrolateral lesion); (ii) if the deficit is processing-dependent, a left SFG lesion will produce a greater deficit when the executive demand increases in WM, regardless of the domain being processed; (iii) if the deficit is more complex (e.g. an interaction between location, domain and complexity) it could correspond to a 'hybrid' model relying on a given domain but only above or beyond a given threshold of cognitive demand or for a specific type of processing.

## Material and methods

### General design

We studied the performance of a group of eight patients with a left SFG lesion ('SFG group') with the same aetiology and three groups of control subjects [11 normal control subjects ('normal control group'), five patients presenting with a prefrontal PFC lesion sparing the SFG ('PFC non-SFG group') and four patients with a right parietal lesion ('parietal group')] in a customized version of the *n*-back paradigm, varying in terms of complexity (mental manipulation and allocation of attention resources) and domain (spatial items, faces and letters). Subjects were required to perform nine WM tasks: 1-, 2- and 3-back tasks for each type of material, that is, spatial items, face and letter stimuli. In addition, voxel-based mapping of the cognitive performance was performed, indicating which sub-area(s) within the SFG seemed to contribute the most to the presumed cognitive deficit. The ethics committee for biomedical research of the Pitié-Salpêtrière Hospital approved the study, and informed consent was obtained from control subjects and patients before their inclusion in the study.

### Patients and control subjects

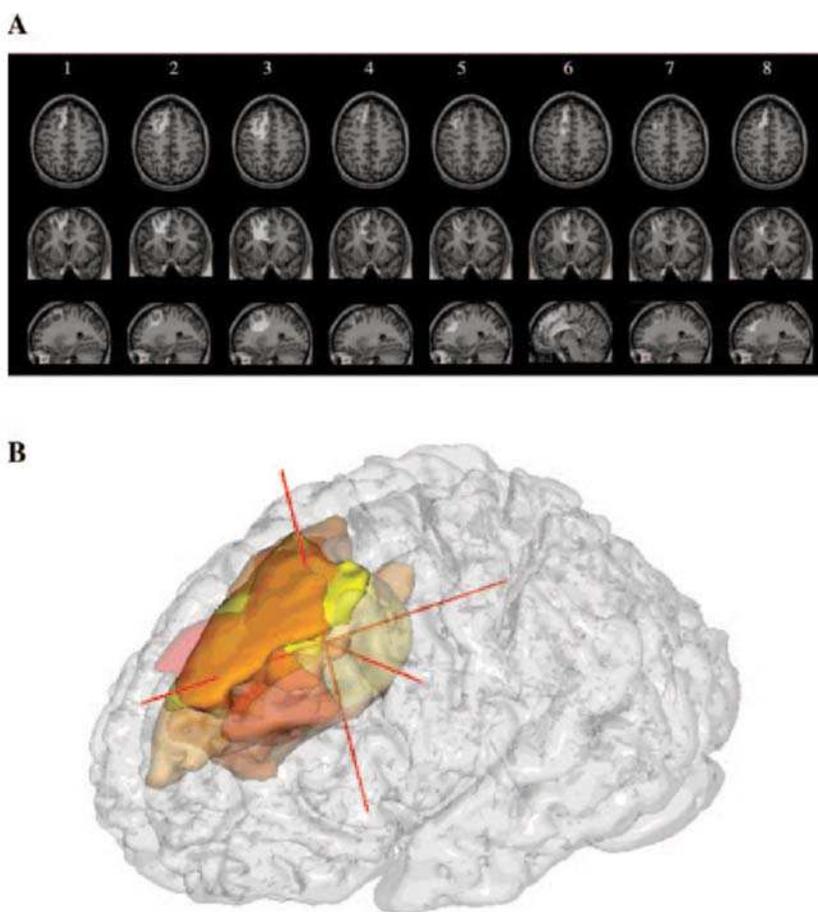
#### SFG group

Eight patients, five females and three males, ranging in age from 29 to 54 years (mean age:  $42.50 \pm 9.44$  years), with a focal lesion in the left SFG were recruited from the Neurosurgery Department of Pitié-Salpêtrière Hospital (Paris, France) (Table 1 and Fig. 1). None of the patients had a prior history of neurological disease, psychiatric disorder or substance abuse and all were able to understand and perform the tasks. All patients had undergone left-sided frontal lobe excision for low-grade gliomas (WHO grade II). Lesion volume ranged from 11 860 to 41 725 mm<sup>3</sup> (mean volume:  $22\,509.57 \pm 4\,506.75$  mm<sup>3</sup>). Before surgery, hemispheric dominance was determined using functional MRI coupled with a language testing procedure (*see* Lehericy *et al.*, 2000 for further details). The left hemisphere was dominant for language functions in all patients. There was no language or motor deficit at the time of surgery. The topography of the tumour was accurately analysed

**Table 1** Main characteristics of the studied populations

	Normal control group (n = 11) mean (SD)	Parietal group (n = 4) mean (SD)	PFC non-SFG group (n = 5) mean (SD)	SFG group (n = 8) mean (SD)
Age (year)	47.8 (16.8)	52.7 (3.2)	43.6 (3.8)	42.5 (9.4)
Education (year)	14.5 (2.7)	13.0 (2.8)	13.6 (4.7)	11.8 (3.6)
Edinburgh	77.3 (60.7)	/	52.7 (64.1)	86.2 (20.2)
MMSE	30 (0.0)	28.7 (1.9)*	28.2 (1.3)*	28.4 (2.3)*
Category fluency	22.2 (5.3)	/	16.6 (4.1)	12.8 (4.7)*
Letter-based fluency	14.8 (4.8)	/	8.0 (4.2)	7.1 (2.5)*
WCST (criteria)	3.7 (1.4)	5.4 (0.6)	5.2 (1.8)	3.9 (1.8)

SD = standard deviation; MMSE = Mini-Mental State Evaluation; WCST = Wisconsin Card Sorting Test. \*P ≤ 0.05 when compared with the normal control group.



**Fig. 1** Lesion diagrams of each patient from the SFG group and 3D brain lesion mapping on a normalized brain. **(A)** An axial, coronal and sagittal slice plane in each of the eight patients at Talairach coordinates -25, 10, 45 showing the estimated extent of cortical and subcortical excision. The left SFG was involved in all patients. **(B)** 3D brain mapping of the eight lesions superimposed on a normalized brain.

on a preoperative MRI. All patients underwent surgery under local anaesthesia so that functional cortical and subcortical mapping could be carried out preoperatively, using direct brain stimulations as already described (Duffau *et al.*, 1999, 2002). Sensorimotor (movement and/or paraesthesia) and language (counting and naming tasks) functions were tested throughout the resection

procedure in order to avoid removing pathways involved in these functions. Clinical outcome (sensorimotor and cognitive) was assessed systematically by a neuropsychologist and a neurologist, both during the postoperative stage and 3 months after surgery. All the patients included in the study were tested at least 6 months after resection (time from surgery ranging from 8 to 36 months). At the

time of inclusion in the study, none of the patients presented sensorimotor or language impairments.

All patients underwent an MRI at inclusion. Brain lesions were mapped by 110 axial contiguous inversion recovery three-dimensional (3D) fast SPGR images (1.5 mm thick; 400 ms; in-plane resolution: 0.94 mm<sup>2</sup>; MR scanner: General Electrics, 1.5 T). As the surgical removal of the lesions produced well-delineated borders with the adjacent brain tissue, the boundaries of the lesions were easy to define and this simplified the subsequent segmentation of the lesions. A computerized system (Volume Analysis; Voxeltool 3.03; General Electrics Medical Systems) was used to reconstruct each patient's brain and the lesion in a 3D space. This allowed us to identify all major sulci and gyri in 3D as well as 2D images, analyse the involvement of specific cortical areas and measure the volume of the brain and the lesion in each case. The lesions were analysed in terms of sulci and gyri, and were designated by the corresponding Brodmann cytoarchitectonic area. All MRI were analysed by two raters blind to the experimental results. The left SFG was involved in all patients (Fig. 1A). Patients 2, 3, 5 and 7 had sustained additional removal of part of the middle frontal gyrus. On the medial surface, the excision extended down to the cingulate gyrus in Patients 3 and 6, and to the callosal sulcus in Patient 6 (Fig. 1A).

### Control groups

The SFG group was first compared with a group of 11 normal control subjects. Groups were matched for age, gender and level of education (Table 1). None of the subjects had a past history of neurological or psychiatric illness or took psychotropic drugs.

Two lesion control groups were then included in order to verify the specificity of the pattern of behavioural performances of the SFG group, that is, that the performance observed in the SFG group was not only due to the general effect of a brain lesion, regardless of its location, volume and aetiology. Therefore, two different groups of patients with a focal lesion were included in this study. A first group was composed of five patients with a lesion affecting the

PFC but sparing the SFG ('PFC non-SFG group'), with the same aetiology as the SFG group (i.e. removal of a low grade glioma). These control patients underwent a surgical procedure similar to that described for the SFG group. The mean time from surgery to the testing procedure in the PFC non-SFG patients included in the study was 17.5 ± 14.62 months—a delay not statistically different from that of the SFG group. At the time of inclusion in the study, none of the patients presented sensorimotor or language impairments. The location and extent of the lesion are represented in Fig. 2A. Lesions were located in middle and/or inferior frontal gyri and/or the insula. In four cases, lesions were right-sided. Patient 1 has a lesion that also encompassed the right frontal pole; lesion in Patient 5 included the temporal pole. Lesion volume ranged from 3042 to 41 934 mm<sup>3</sup> (mean volume: 22 488 ± 8835.16 mm<sup>3</sup>).

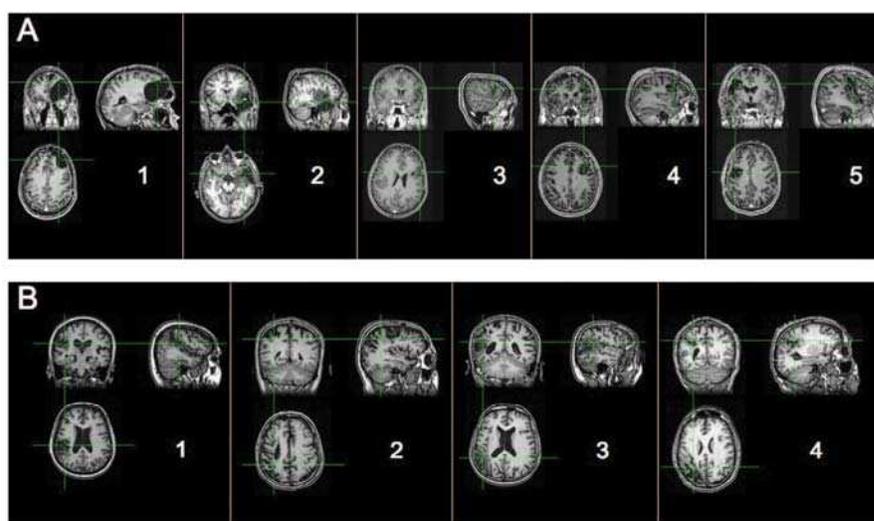
A second group of lesion control patients was composed of four patients with a right parietal lesion due in all cases to an ischaemic stroke affecting the posterior territory of the right middle cerebral artery (parietal group). These patients were recruited from the stroke centre (Pr. Y. Samson) at la Salpêtrière hospital. The mean time from the onset of the stroke to the testing procedure in the parietal group was 6.00 ± 1.41 months—a delay significantly shorter than that of the SFG group. At the time of inclusion in the study, none of the parietal patients presented sensorimotor or language impairments. The location, extent of the lesion are represented in Fig. 2B. None of these lesions affected the frontal lobe. Lesion volume ranged from 12 508 to 37 041 mm<sup>3</sup> (mean volume: 24 775.00 ± 5505.51 mm<sup>3</sup>).

The SFG, PFC non-SFG and parietal groups were not statistically different for age, level of education (Table 1) as well as for the mean volume of lesions.

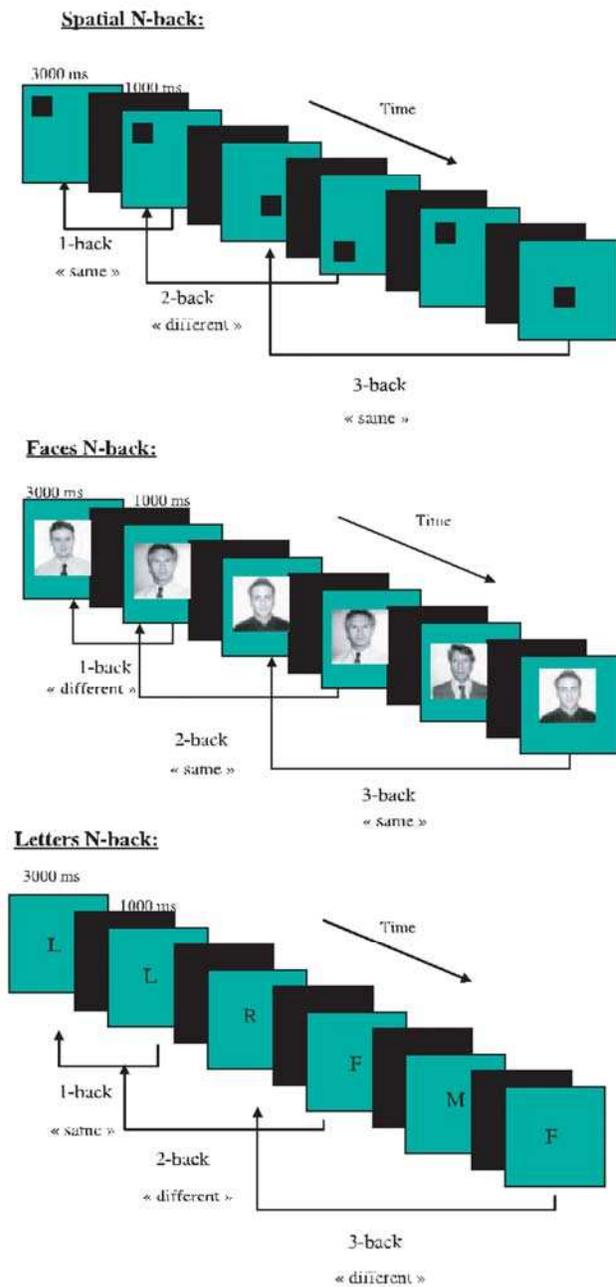
### Cognitive tasks

#### WM paradigm

Tasks were based on the *n*-back procedure (Cohen *et al.*, 1994), in which the subject has to indicate whether a visual stimulus



**Fig. 2** Lesion diagrams of each patient of the two groups of patients with a focal brain lesion serving as control groups (PFC non-SFG and parietal groups). Axial, coronal and sagittal slices are presented for each patient. (A) The five patients with a prefrontal lesion sparing the SFG. (B) The four patients with a right parietal lesion.



**Fig. 3** Examples illustrating the spatial, face and letter *n*-back tasks.

presented on the screen (the ‘target’ stimulus) is similar to or different from a previously presented stimulus (the ‘cue’ stimulus) (Fig. 3). This procedure requires the relevant information to be maintained and updated in WM. Two dimensions were explored: (i) the level of mental manipulation (‘complexity’) within WM, with three different levels: 1-back (maintenance of one item of information in WM in the interval between the cue and target stimuli), 2- and 3-back (interposition of one or two ‘distractors’, respectively, between the cue and target stimuli, each ‘distractor’ becoming the cue for the next trial); (ii) the nature of the stimuli being processed (‘domain’), with three different materials: different

locations of squares on a matrix of several squares (the ‘spatial *n*-back’ task), different pre-selected men’s faces (the ‘face *n*-back’ task) and different pre-selected letters (the ‘letter *n*-back’ task). In the spatial *n*-back task, the visual stimulus was a blue square presented pseudo-randomly in one of six possible locations on a dark screen (the six squares were pseudo-randomly distributed on the screen in order to cover central, lateral and vertical aspects of spatial attention; see Fig. 3 for examples). In the face *n*-back task, the stimulus was a man’s face among eight possible faces. These faces were chosen from Warrington’s Recognition Memory Test for Faces (Warrington, 1996). In the letter *n*-back task the stimulus was a capital letter among seven possible letters selected for their frequency of occurrence. Faces and letters were presented in a central position on the screen. The *n*-back procedure followed a factorial design, crossing the two dimensions (complexity and domain processing) and yielding a total of nine task conditions.

A pilot study involving 23 healthy controls (9 males, 14 females; mean age:  $50.7 \pm 8.0$ ; mean educational level:  $13.8 \pm 3.2$  years) was designed to determine the number of stimuli in each domain that produces matched performances (i.e. no significant difference between spatial, face and letter tasks at each step of the *n*-back task). In contrast, for each domain, an increased level of complexity significantly decreased performance, giving a parametric effect [performance on the 1-back > 2-back > 3-back;  $P = 0.0001$ , one-way ANOVA (analysis of variance)]. There was no interaction between complexity and domain.

All tasks were computerized and started at a ‘go signal’ triggered by one of us (F.D.B.), who stood behind the subject throughout the testing procedure. Participants were seated in front of a personal computer screen. Each of the nine WM tasks consisted of three blocks of 15 responses to cue/target stimuli (16, 17 and 18 stimuli were presented in the 1, 2 and 3-back tasks, respectively). The maximal score for each task was 45 (15 trials  $\times$  3 blocks). In order to avoid a bias favouring or affecting the performances in one given domain, tasks were pseudo-randomly ordered for each subject according to the domain (spatial, face and letter), such that there was no block composed of only one domain and that the domain of the first and last trials of each session varied from one subject to another. Each stimulus was presented on the screen for 3000 ms. The subject had 3 s in which to answer ‘same’ or ‘different’. After a 1000 ms inter-stimulus interval, a new stimulus appeared on the screen. All patients were given a training block of trials for each of three levels of *n*-back using material (different coloured shapes) not subsequently used in the testing procedure. The total duration of one session was  $\sim 70$  min.

**Additional neuropsychological tests**

All subjects underwent several neuropsychological tests including the Mini-Mental Status Test (Folstein *et al.*, 1975), the Frontal Assessment Battery (FAB, Dubois *et al.*, 2000), the Modified version of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Nelson, 1976), two verbal fluency tasks (letter and category) (Cardebat *et al.*, 1990) and the Trail Making test (Spren and Strauss, 1998) (Table 1). The statistical differences in the Mini-Mental State Examination (MMSE) between normal control and the different groups of patients were unlikely due to a global cognitive deterioration in the lesion groups (mean MMSE ranging between 28.2 and 28.7) but rather to the absence of variability of performance in the normal control group (MMSE =  $30 \pm 0.00$ ) and the existence of a mild dysexecutive syndrome in the groups of patients (Table 1).

**Table 2** Subjects' performance in the *n*-back tasks

	Spatial			Face			Letter		
	1-back	2-back	3-back	1-back	2-back	3-back	1-back	2-back	3-back
Normal control group ( <i>n</i> = 11)	44.54 (0.20)	43.27 (1.86)	32.36 (2.27)	44.27 (0.30)	39.82 (1.51)	30.00 (2.20)	44.09 (0.36)	42.18 (1.43)	34.54 (2.08)
PFC non-SFG group ( <i>n</i> = 5)	44.40 (0.40)	40.20 (1.59)	31.60 (3.98)	43.40 (0.67)	39.80 (1.50)	32.60 (1.77)	44.20 (0.37)	41.20 (0.97)	35.40 (2.62)
Parietal group ( <i>n</i> = 4)	43.75 (0.63)	41.50 (1.71)	33.75 (3.70)	43.25 (0.63)	41.25 (1.89)	35.00 (1.47)	44.00 (0.41)	39.25 (2.13)	35.75 (3.50)
SFG group ( <i>n</i> = 8)	44.12 (0.24)	35.00 (2.18)	<b>20.12 (2.66)</b>	44.12 (0.35)	37.87 (1.77)	<b>26.75 (2.59)</b>	44.00 (0.43)	35.25 (1.68)	<b>27.75 (2.43)</b>

Results are expressed as the mean number of correct responses  $\pm$  SEM. The maximum score for each task is 45 correct responses.

## Data analyses

### Group comparisons

We analysed the proportion of correct answers in each condition (number of correct responses/total number of responses =  $X/45$ ). We performed within-group and between-group ANOVAs: (i) in the within-group analyses we studied the effects of complexity and domain and any interaction between these two factors; (ii) in the between-group analyses, all groups were compared together to assess the group effect and its influence on complexity, domain and first- and second-order interaction between factors; for significant factors or interactions, *post hoc* comparisons were made with paired Fisher tests. *P*-values < 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed using Statistica 6.0 software (Statsoft, Tulsa, USA). Results were expressed as mean performance (mean number of correct responses)  $\pm$  standard error of measurement (SEM).

### Clinical-neuroimaging analysis

In addition to the comparison of the WM performance of the SFG group with that of all other groups, a voxel-based clinical-neuroimaging analysis was performed on superimposed slides of brains in order to determine which voxels contributed the most to the observed impairment. The method of voxel-based lesion mapping used in this study has already been described elsewhere (Kinkingnehun *et al.*, 2004) and only the main steps will be presented here. Spatial normalization was performed using the SPM99 software package (Wellcome Department of Cognitive Neurology; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm), enabling us to obtain the Talairach coordinates (Talairach and Tournoux, 1988) of any voxel included in the lesion (Ashburner and Friston, 1999). To reduce lesion-induced registration errors, spatial normalization was performed using a mask that excluded the damaged areas of the brains from computing the cost function, thereby preventing these areas from biasing the transformation (Brett *et al.*, 2001). After normalization, the brain lesion was segmented and its borders were defined in the normalized brain. For each WM task, the patient's score was assigned to each voxel in the lesioned area. Subsequently, the individual patient's normalized MRI was superimposed, and each voxel was reassigned according to the average score of the patients with a lesion including that voxel. A threshold was applied to remove any subregions with fewer than three overlaps. In sum, scores on a given cognitive task were allocated to each voxel of the patient's lesion, enabling us to calculate a mean score  $\pm$  SEM for each overlapped voxel. We were thus able to represent mean performances for each task on two different types of map. The first

type of map, using a colour scale, represented voxel-to-voxel mapping of mean performance for voxels including at least three overlaps. The second type of map represented the 95% confidence interval (CI) for each performance map (i.e. it indicated the absolute range of performance in patients who could be accepted for each voxel with a 5% statistical risk of error). The lower the CI value the higher is the degree of confidence. These two types of map were provided for each of the nine WM tasks.

## Results

### Normal control group

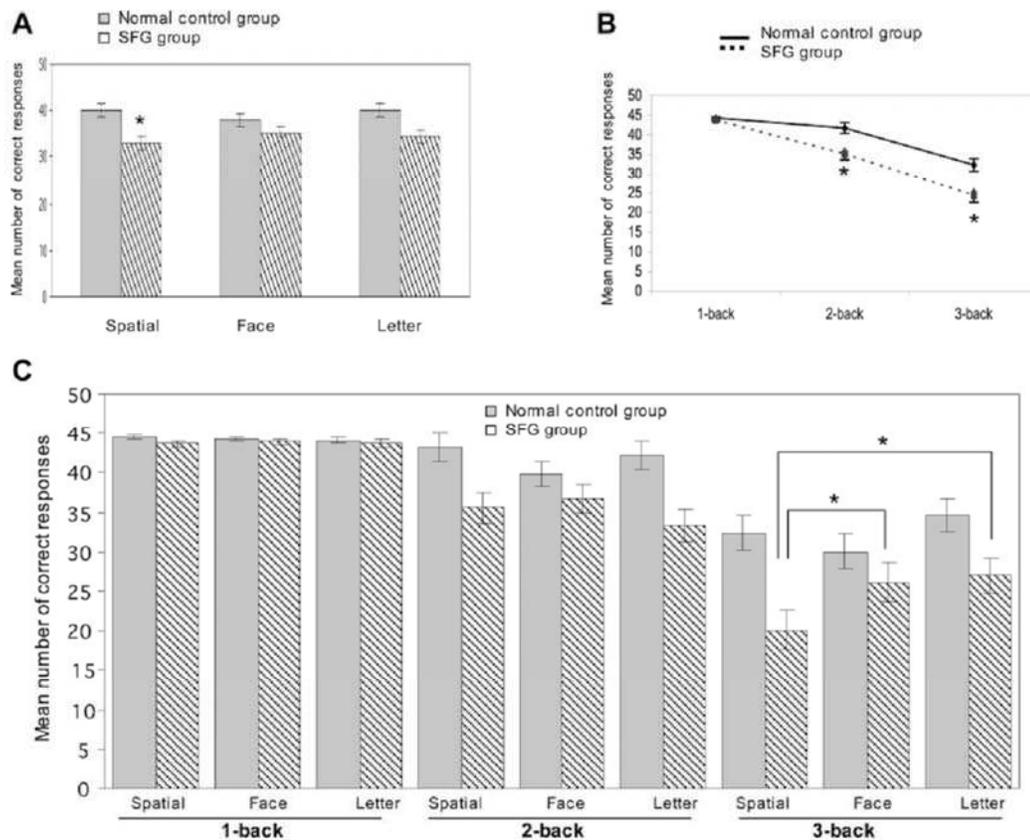
A within-group ANOVA (1-, 2-, 3-back and three categories of stimuli) showed an effect of complexity [ $F(2, 20) = 46.60$ ;  $P < 0.0001$ ], with an increase in the number of errors with complexity [1-back differed from 2-back ( $P < 0.0001$ ) and 3-back ( $P < 0.0001$ ), 2-back differed from 3-back ( $P < 0.0001$ )] (Table 2; Fig. 4). There was also an effect of domain [ $F(2, 20) = 3.64$ ;  $P = 0.044$ ]. Performances in the face *n*-back task (1- + 2- + 3-back:  $38.03 \pm 1.60$ ) were lower than those in the spatial (1- + 2- + 3-back:  $40.06 \pm 1.21$ ;  $P = 0.038$ ) and letter (1- + 2- + 3-back:  $40.27 \pm 1.07$ ;  $P = 0.023$ ) tasks. There was no interaction between complexity and domain.

### Patients

#### SFG group

In this group, as in control subjects, there was a complexity effect [ $F(2, 14) = 64.82$ ;  $P < 10^{-6}$ ] with an increase in the number of errors with complexity [1-back differed from 2-back ( $P = 0.0003$ ) and 3-back ( $P < 0.0001$ ), 2-back differed from 3-back ( $P = 0.00012$ )] (Table 2; Fig. 4). There was a tendency for an effect of domain but it did not reach significance [ $F(2, 14) = 2.97$ ;  $P = 0.08$ ]. However, there was a significant interaction between complexity and domain [ $F(4, 28) = 2.94$ ;  $P = 0.038$ ]. *Post hoc* analyses revealed that performances in the spatial 3-back task were significantly lower than those in the face 3-back task ( $P = 0.002$ ) and the letter 3-back task ( $P = 0.0005$ ), whereas none of the other comparisons showed any significant differences.

No significant correlation was found between lesion volume and performance for each domain ( $r$  ranging from 0.09 to 0.55) and each level of complexity ( $r$  ranging from



**Fig. 4** Comparisons of performance in the *n*-back tasks between the SFG and the normal control groups. Results are expressed as the mean number of correct responses (out of a total of 45 possible responses) ± SEM. Asterisks indicate a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). **(A)** Comparisons between controls and patients according to the domain (spatial, face or letter) being processed. For each domain, the mean performance scores for the 1-, 2- and 3-back tasks have been pooled. Patients had a significantly lower performance in the spatial *n*-back tasks, compared with control subjects. **(B)** Comparisons between controls and patients according to the complexity of the tasks (1-, 2- and 3-back tasks). For each level of complexity, the mean performance scores for the spatial, face and letter tasks have been pooled. Patients had a significantly lower performance in the 2- and 3-back tasks, compared with control subjects. **(C)** Comparisons between controls and patients in each of the nine *n*-back tasks. As depicted in the figure, in the SFG group, performance in the spatial 3-back is significantly lower than that in the face and letter 3-back tasks. It may be noted that in the spatial 3-back task, the performance was also significantly lower in the SFG group as compared with that of the normal control group (for further details, see the Results section).

0.09 to 0.64) or between the delay from surgery to the testing procedure for each domain ( $r$  ranging from 0.38 to 0.57) and each level of complexity ( $r$  ranging from 0.44 to 0.53).

**PFC non-SFG group**

There was a complexity effect [ $F(2, 8) = 15.64; P = 0.002$ ] (Table 2). Unlike with the SFG group and the normal control group, performances between the 1- and 2-back were not statistically different, whereas the performances in the 3-back were lower than those in the 1- and 2-back tasks ( $P = 0.0006$  and  $0.006$ , respectively). There was no domain effect and no interaction between domain and complexity.

**Parietal group**

There was a complexity effect [ $F(2, 6) = 20.52; P = 0.002$ ] (Table 2). However, unlike with the SFG group and the

normal control group, performances between the 1- and 2-back were not statistically different. The performances in the 3-back were lower than those in the 1- and 2-back tasks ( $P = 0.0008$  and  $0.006$ , respectively). There was no domain effect and no interaction between domain and complexity.

**SFG group compared with each of the other groups**

**SFG group compared with the normal control group**

Statistical analyses demonstrated a group effect [ $F(1, 17) = 8.63; P = 0.0091$ ]: mean global performance of the SFG group in the *n*-back tasks was inferior to that of the normal control group (SFG group:  $34.46 \pm 1.35$ ; normal control group:  $39.45 \pm 1.15$ ) (Table 2 and Fig. 4).

There was no effect of domain [ $F(2, 34) = 1.56; P = \text{not significant (NS)}$ ]. However, there was an interaction between

groups and domain [ $F(2, 34) = 5.35$ ;  $P = 0.009$ ]. *Post hoc* analyses indicated that performances in the SFG group were significantly lower than those of the control group in the spatial task (SFG group:  $33.08 \pm 1.42$ ; normal control group:  $40.06 \pm 1.21$ ;  $P = 0.016$ ) but not in the letter (SFG group:  $35.67 \pm 1.26$ ; normal control group:  $40.27 \pm 1.07$ ;  $P = \text{NS}$ ) and face (SFG group:  $36.25 \pm 1.36$ ; normal control group:  $38.03 \pm 1.16$ ;  $P = \text{NS}$ ) *n*-back tasks (Fig. 4A).

A complexity effect was observed [ $F(2, 34) = 113.50$ ;  $P < 10^{-6}$ , performances in the 3-back < 2-back < 1-back in both groups]. There was also an interaction between groups and complexity [ $F(2, 34) = 6.39$ ,  $P = 0.004$ ]: *Post hoc* analyses revealed that performances of SFG patients were lower than those of the normal control group in the 2-back ( $P = 0.04$ ) and 3-back ( $P = 0.01$ ) tasks but were not different from those of the normal control group for the 1-back task ( $P = 0.93$ ) (Fig. 4B).

An interaction was observed between domain and complexity [ $F(4, 68) = 3.21$ ;  $P = 0.018$ ]. This interaction resulted mainly from significantly lower performances in the spatial 3-back task as compared with other 3-back tasks and in particular with the letter 3-back task ( $P = 0.0003$ ), whereas there was no significant difference between spatial, face and letter conditions at the 1- and 2-back levels. The within-group analysis for the SFG group showed a significant interaction between modality and complexity, resulting from significantly lower performances in the spatial 3-back task as compared with the face and letter 3-back tasks. In contrast, in the within-group analysis of the normal control group, no interaction was found between complexity and modality, and between the spatial, face and letter 3-back tasks (Fig. 4C).

### SFG group compared with the groups of lesion control patients

As compared with the PFC non-SFG group, statistical analyses demonstrated an interaction between groups and complexity ( $F = 5.031$ ;  $P = 0.016$ ). *Post hoc* analyses revealed that in the 3-back task, performance of SFG patients ( $24.87 \pm 1.95$ ) was lower than that of the PFC non-SFG group

( $33.20 \pm 2.46$ ;  $P = 0.04$ ). There was no interaction between groups and domain and between groups, domain and complexity.

When compared with the right parietal group, a significant interaction between groups and complexity was observed ( $F = 7.76$ ;  $P = 0.003$ ). *Post hoc* analyses revealed that in the 3-back task performances of SFG patients were lower than those of the PFC non-SFG group ( $34.83 \pm 2.66$ ;  $P = 0.027$ ). There was no interaction between groups and domain and between groups, domain and complexity.

### Comparisons between the normal control and the PFC non-SFG and the parietal groups

No significant difference was observed between each group of subjects for age and the level of education. No difference for the mean volume of the lesion was detected between the PFC non-SFG and the parietal groups.

Neither group effect nor significant interaction between groups and complexity, groups and domain and between groups, domain and complexity was observed for the comparisons between the normal control and the parietal groups and between the normal control and the PFC non-SFG groups.

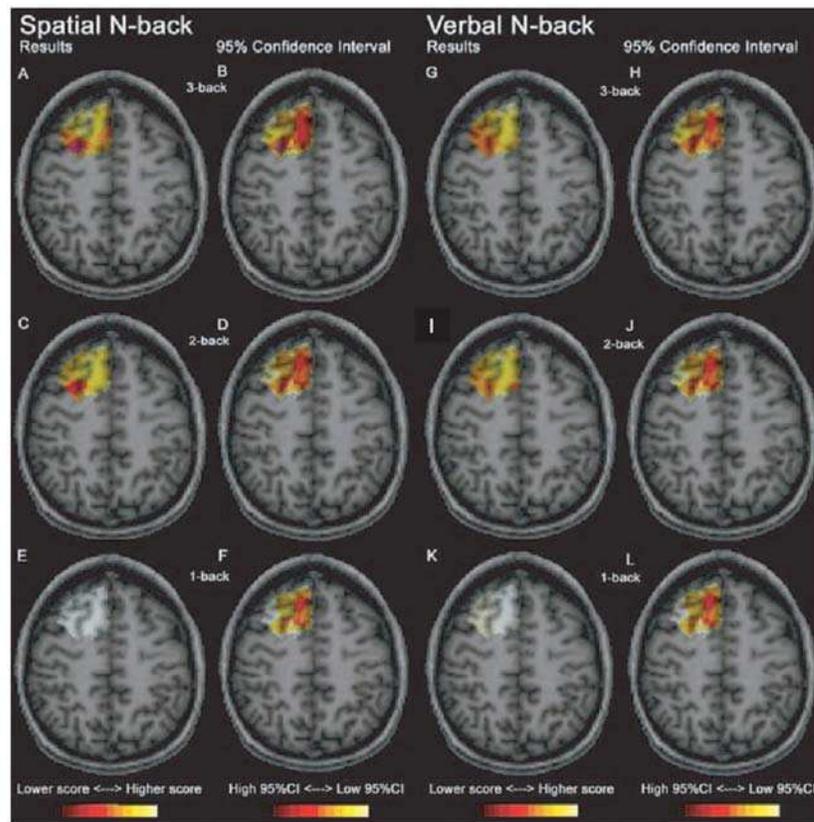
### Voxel-based mapping

Maps were constructed in order to determine which subregions within the common lesioned area contributed the most to the deficits observed in the *n*-back tasks (Table 3; Fig. 5). An area localized in the lateral and posterior portion of the SFG [BA 8, rostral to the frontal eye field (FEF), according to data from functional imaging studies (Paus, 1996); Talairach coordinates of the epicentre:  $-25$ ;  $10$ ;  $45$ ] was associated with the decreased performance of patients in spatial 3-back tasks (Fig. 5B). Indeed, for the voxel located at the epicentre of this area ( $-25$ ;  $10$ ;  $45$ ), the mean performance was  $17.4/45$ , which was far less than  $-2$  SD of the mean of the performance of the control group ( $32.36 \pm 2.27$ ), for a CI = 3.58, indicating that there was a 95% probability that the performance for this voxel ranged

**Table 3** Voxel-based mapping: clinical–neuroimaging dissociation within the left SFG

Region of interest score (95% CI)	x	y	z	Spatial <i>n</i> -back			Verbal <i>n</i> -back		
				1-back	2-back	3-back	1-back	2-back	3-back
Superior frontal sulcus	-25	10	45	43.8 (5.39)	31.25 (4.75)	<b>17.4 (3.58)</b>	43.6 (6.09)	32.4 (5.21)	<b>22.8 (4.17)</b>
Pre-SMA	-10	15	54	44.3 (5.43)	38.3 (5.08)	24.75 (4.37)	44.6 (5.45)	37.3 (4.95)	30 (4.41)

The table illustrates the patterns of performance in the spatial and verbal *n*-back tasks of two prototypical voxels located in the centre of two different subregions within the left SFG. One voxel is located in the superior frontal sulcus (BA 8) and another one in the medial PFC (pre-SMA). *x*, *y*, *z* represent Talairach coordinates. Performance is expressed as the mean number of correct responses for each of these two voxels. Figures in parentheses are the 95% CI for each result (i.e. the range of performance that can be accepted for each voxel with a 5% statistical risk of error). The results shown in bold illustrate the clinical–neuroimaging dissociation between lesions of the lateral and the mesial SFG. Lateral SFG lesions contribute to the deficit but not those of the mesial SFG. It may be noted that the results for the face *n*-back tasks, although showing a slightly smaller deficit than the two other domains, followed a similar pattern of dissociation to the verbal and spatial *n*-back tasks.



**Fig. 5** Voxel-based lesion mapping for the spatial and verbal *n*-back tasks. (A–F) Voxel-based mapping of the performance for the spatial 3-back (A), 2-back (C) and 1-back (E) tasks coupled with their respective maps of CI: 3-back (B), 2-back (D), 1-back (F). Colour gradient varies from white to red to indicate the decreased performance as compared with controls. For instance, performance was considered normal in the spatial 1-back task (E). In contrast, in the spatial 3-back task, the cross indicates the subregion where a significant deficit was observed in patients, as compared with controls. The maps of CI (B, D and F) indicate for each voxel, according to a colour scale from white to red, the range of performance that could be accepted for each voxel with a 5% statistical risk of error. For instance, in the spatial 3-back task, a high degree of confidence was found for the lateral and mesial voxels within the SFG, indicating that the lesion of the lateral and posterior left SFG (centred by the cross) contributed to the spatial WM deficit, whereas the lesion of the left mesial SFG was less involved in the spatial WM deficit. (G–L) Voxel-based mapping of the performance for the letter 3-back (G), 2-back (I) and 1-back (K) tasks coupled with their respective maps of CI for the letter 3-back (H), 2-back (J) and 1-back (L) tasks. It may be noted that the maps of the face *n*-back tasks were similar to that of the letter *n*-back tasks and are therefore not shown in this figure.

between 20.98 and 13.82 (Table 3). In contrast, there was an area in the medial SFG [pre-supplementary motor area (pre-SMA), epicentre:  $-10, 15, 54$ ] in which performance in the spatial 3-back was within the range of the mean performance of the control group (performances = 30/45 with a CI = 4.41), indicating that there was a 95% probability that the performance for this voxel ranged between 34.41 and 25.59. These data suggest that voxels in this subregion contributed less to the deficit than the lateral and posterior portion of the SFG (Fig. 5B, Table 3).

### Discussion

This is the first study on the effect of a unilateral (left) and homogeneous lesion of the SFG on WM when compared with groups of patients with brain damages sparing the SFG

and with normal control subjects matched for age, gender and level of education. Our findings can be summarized and interpreted as follows. (i) Patients with an SFG lesion were globally impaired in WM tasks. Taken in conjunction with the fact that the impairment was still present months to years after the removal of the lesioned area, this result indicates that the SFG is a key component of the WM network. (ii) The significant group–complexity interaction was mostly due to the differences between controls and patients in the 2- and 3-back tasks. This indicates that the deficit is above all dependent on the level of executive processing within WM, suggesting a major involvement of this region in response to an increase in executive demand in WM. (iii) Although the deficit affected all domains (spatial, face and letter) in the tasks that involved higher levels of executive demand (i.e. the 2- and 3-back tasks), the most

severe impairment occurred in the spatial 3-back task. This suggests that the SFG combines two aspects of WM processing, a domain-oriented involvement (in spatial WM) that is overridden by a complexity-oriented involvement. (iv) The results of the voxel-based mapping of performance evidenced an anatomical–functional dissociation within the SFG: the lateral and posterior SFG (BA 8, rostral to the FEF) contributed the most to the impairment in WM, whereas lesions to the medial aspect of the SFG were not associated with the WM deficit in this group of patients. This suggests that, in humans, the subregion involved in WM within the lateral and posterior SFG (mostly 8 but also caudal 9 and rostral 6) could share a functional homology with the principal sulcus of the macaque monkey, which has been specifically implicated in spatial WM. However, in contrast to findings in the monkey, the aforementioned subregion within the left SFG was also involved in other modalities and was only triggered for the highest executive demand in WM processing.

### Power of the lesion study in humans

The anatomical and functional organization of the lateral PFC for WM is still a matter of debate (Levy and Goldman-Rakic, 2000; Owen *et al.*, 2000; Miller and Cohen, 2001; Johnson *et al.*, 2003; Koechlin *et al.*, 2003; Curtis and D'Esposito, 2004; Petrides, 2005) for several reasons. Among them, at least two are directly related to the choice of experimental method. (i) Although the general principles of the anatomical and functional organization of the PFC can be inferred from lesion and single-cell recording studies in macaque monkeys (for a review, *see* Petrides, 2005), the precise localization of functions cannot be directly transposed to humans because of interspecies macroscopic anatomical differences (Petrides and Pandya, 1999) due to the considerable difference in size between the human and monkey PFC (Fuster, 1997). (ii) In humans, functional imaging (PET scan and fMRI) cannot show whether one given region of a network is critical (i.e. the cognitive process cannot be implemented without this region) or accessory (i.e. it may contribute but the cognitive process can be partially or fully functional without it). Therefore, lesion studies in humans are particularly useful to complement experimental studies in animals and functional imaging studies (Rorden and Karnath, 2004), although, in this particular study, some limitations should be pointed out: (i) lesions tend not to be conveniently localized in cyto-architecturally distinct areas; (ii) voxel-to-voxel mapping of several patients' lesions can only provide useful information for areas where at least three lesions overlap.

In this study, these shortcomings have been by-passed by restricting our study to a small, well-defined area that seems to be critical for the processes under evaluation, namely the SFG, a region considered essential to WM (Petrides, 2005). Our methodological approach has several advantages: the group of SFG patients was homogeneous in terms of the

location of the lesion (Fig. 1) and the underlying mechanism responsible for lesion (i.e. the surgical removal of a low-grade glioma). Furthermore, the boundaries between the lesioned areas and non-lesioned brain tissues were clear-cut, allowing precise segmentation of the lesions that were subsequently used for voxel-to-voxel mapping. All patients were tested >6 months after surgery. Consequently, any residual WM deficit would indicate that the functional reorganization of the neural network for WM was unable to compensate for the removal of the SFG. Interestingly, no correlation was found between WM performance and time from surgery or lesion size, suggesting that the level of performance in these patients was directly related to the location of the lesion. The inclusion of two other groups of patients with a focal lesion served as control for several parameters: the fact that these patients performed like controls indicates that the effect observed in the SFG group was not a non-specific effect, only due to a brain lesion, but rather related to the specific location of the lesions. The normal performances of the two lesion control groups also indicated that the deficit in the 3-back tasks observed in the SFG group was not due to a 'mass effect' as the mean volume of the lesion in this group was not superior to that of the two other groups of patients. It is also noteworthy that the deficit could not be related to the specific aetiology of the lesion, since neither the group of control patients with a brain removal for a low-grade glioma or the group of control patients with an ischaemic lesion were impaired. However, one should keep in mind the three following limitations in terms of interpretation of these results. (i) Our study does not provide information on other regions involved in WM functions, and the interpretation of our results must therefore be limited to the functions of the SFG. (ii) One may interpret the absence of deficit in the 1-back task in all the groups of subjects tested as a 'ceiling effect'. Alternatively, it is also possible that none of the lesions was located in areas that can elicit such a deficit. Another explanation can be that unilateral lesions, even located in the WM network, are not sufficient to induce an impairment affecting the maintenance of one item in short-term memory. Following this idea, fMRI studies showed bilateral activation during the 1-back task in the lateral premotor (BA 6) and posterior parietal (intraparietal sulcus; BA 7) cortices (for a review, *see* Owen *et al.*, 2005). (iii) It is not possible to determine, from our study, the weight of the white matter involvement in the deficit. However, it is likely that the subcortical extension of the lesions contributed to the impairment by disconnecting several functional subregions involved in WM (between areas included in the SFG lesion, between the SFG region and other PFC regions or between retro-rolandic areas and the SFG).

### Left SFG involvement in WM

At a general level, our results are in agreement with numerous functional imaging studies using various

experimental paradigms to demonstrate the activation of foci in the SFG in WM (Awh *et al.*, 1995; Braver *et al.*, 1997; Postle *et al.*, 2000; Cornette *et al.*, 2001). A recent meta-analysis of 24 articles regarding the *n*-back paradigm in functional imaging studies in normal subjects indicates regular foci of activation in the SFG within a more diffuse network (Owen *et al.*, 2005). The deficit observed in our study not only supports the functional imaging data but also indicates that the foci of activation within the SFG play a critical role in the processes required for the *n*-back tasks.

Voxel-to-voxel mapping showed that the subregion that contributes the most to the WM deficit was located in the lateral, inferior and posterior portion of the SFG, encompassing most of BA 8 and caudal portion of BA 9. Two lines of evidence suggest that this lesioned area is rostral to the FEF. (i) According to functional imaging studies, the FEF is reportedly located on the anterior bank of the junction between the superior frontal sulcus and the precentral sulcus (Paus, 1996; Courtney *et al.*, 1997; Luna *et al.*, 1998; Lobel *et al.*, 2001), ~15–20 mm caudal to the subregion that contributes the most to the deficit. (ii) If the lesion site affected the FEF—an area that participates in the control of saccadic eye movements and where eye movements can be elicited by electrical stimulation (Paus, 1996)—then one would also expect the deficit to occur in the spatial 1-back task that requires control or triggering of eye movements at exactly the same level as in the 3-back task. Furthermore, the deficit resulted from a more subtle dysfunction where complexity and domain interacted, suggesting that the incriminated area was rather involved in cognitive than in motor control.

The area involved in this study is usually activated in *n*-back studies, particularly when the load and complexity increase, as in the 2- and 3-back tasks (Cohen *et al.*, 1997; Carlson *et al.*, 1998; Callicot *et al.*, 1999). Whereas most of the functional studies have emphasized the essential role in WM of the region located in the upper portion of the middle frontal gyrus, immediately beyond the lower bank of the superior frontal sulcus (i.e. the ‘mid-dorsolateral’ PFC or area 9/46 according to the current taxonomy) (for a review, see Owen, 2005; Petrides, 2005), our study showed that the area lying in the upper bank of the posterior superior frontal sulcus also plays an important role. Furthermore, the voxel-to-voxel mapping also indicated, with a high degree of confidence, that the voxels located in the medial part of the left SFG did not significantly contribute to the observed deficits (see Fig. 4 and Table 3), which is in agreement with functional imaging data indicating that the medial portion of the left SFG does not belong to the neural network of WM.

### Nature of left SFG involvement in WM

Patients with a left SFG lesion were impaired in the 2-back task, but above all in the 3-back task, as compared with controls (Fig. 4B). These data suggest that the lateral left SFG

intervenes when executive demand in WM exceeds a certain threshold. This result is in line with the notion that areas located in the upper lateral PFC are involved in higher processes gathered under the concept of ‘monitoring and manipulation’ (Owen, 2000; Petrides, 2000) or ‘executive processing’ (Postle *et al.*, 2000) within WM. Therefore, the left SFG is recruited by the specific cognitive processes necessary for the 3- and 2-back tasks that include the maintenance of two or three items in short-term memory, rehearsal and updating. In addition, the 2- and 3-back tasks, unlike the 1-back task, require the subjects to develop efficient strategies to improve performance in the course of successive trials (Rypma *et al.*, 2002), such as the management of concurrent tasks and information to be used prospectively (the ‘branching’ hypothesis; Koechlin *et al.*, 1999), the enhancement of the strength of memory, allowing resistance to interference (Sakai *et al.*, 2002), the building of a temporal ordering of the mental representations or ‘chunking’ (linking and compression of items in memory) (Rypma and D’Esposito, 1999; Phillips and Niki, 2002; Rypma *et al.*, 2002), and so forth. Our study was not designed to determine which of these mechanisms might be particularly related to the functions of the SFG, and further studies are required to answer these questions.

In our study, the patients’ overall performance was lower in the spatial modality, largely due to the deficit in the spatial 3-back task. This result suggests that the lateral SFG, or at least the left SFG, is particularly involved in spatial WM. This first level of interpretation is in accordance with the findings of an fMRI study by Courtney *et al.* (1998) showing specific activation in spatial WM in a locus within the SFG (rostral to the FEF; Talairach coordinates:  $-31 \pm 7$ ;  $-7 \pm 5$ ;  $+46 \pm 4$ ) and located ~10–15 mm caudally to the centre of the subregion that seemed to contribute the most to the WM deficit in our study. In line with Courtney *et al.*’s (1998) conclusion, one may hypothesize that in humans, unlike in monkeys, the regions involved in spatial cognition within the PFC (the spatial WM areas and the FEF) have been displaced to more superior and posterior regions within the lateral PFC. However, our data suggest that the main effect of the lesion of the left SFG is a complexity effect, regardless of the domain being processed. This interpretation is supported by the findings of an fMRI study by Nystrom *et al.* (2000) showing that, during *n*-back tasks, an area covering the focus of the lesions in our study is sensitive to load in WM but appears to be more activated in the spatial *n*-back than in the shapes *n*-back task. To conclude, the left SFG seems to be recruited above all when the executive demand in WM exceeds a certain threshold and is relatively oriented towards the spatial domain. Accordingly, one may speculate that other portions of the PFC are involved according to a similar general pattern but with a relative domain preference. If this were to be confirmed by similar data obtained in other PFC regions, it could modify the current view of the functional–anatomical architecture of the PFC for WM.

### Implications for the understanding of the anatomical and functional organization of the WM neural network

How does this set of data fit with current models of the anatomical and functional organization of the PFC for WM? One debated issue is whether the lateral PFC is subdivided according to the nature of the cognitive processing or to the domain of the information being processed. The domain-specific model postulates an anatomical segregation within the PFC according to the domain being processed (for a review, see Goldman-Rakic, 1996). The domain-specific model is mainly derived from studies in the monkey, where anatomical studies, electrophysiological recordings of neurons and lesion experiments have identified in Walker's area 46 and the principal sulcus an area specifically involved in spatial cognition and considered to be analogous to the human dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC; BA 9/46). In humans, several data from functional imaging studies support the existence of 'domain-related' regions, such as a spatial area in the posterior SFG, close to the area found in our study (Courtney *et al.*, 1998), a subvocal rehearsal component in Broca's area for verbal WM (Paulesu *et al.*, 1993), together with a relative hemispheric dominance depending upon the type of information being processed (Belger *et al.*, 1998). However, several studies in humans have failed to demonstrate a domain-specific segregation within the DLPFC (Owen *et al.*, 1998) but rather suggest an organization according to processing distinctions (Owen *et al.*, 1996) or a holistic organization in which the lateral PFC is a global and flexible system for cognitive control, regardless of any distinctions in terms of processing or domain (Duncan and Owen, 2000; Miller and Cohen, 2001).

As already mentioned above, one of the explanations of the persistency of such a debate is that although the general functional architecture of the PFC can be inferred from studies in macaque monkeys, the precise localization of functions cannot be directly transposed to humans because of interspecies macroscopic anatomical differences due to the important increase in size of the most anterior portion of the PFC. Following this idea, any proposal of an anatomical or functional model of the lateral PFC in human should take into account not only the mid-dorsolateral region (9/46) but also other lateral PFC subregions, in particular those located in the most posterior portion of the PFC. Therefore, our data contribute to this debate by showing that in one of these posterior regions—the lateral and posterior SFG—there was a pattern of deficit that does not correspond to any of the proposed models of functional architecture of the PFC: at first sight, our data showing that a lesion to the left lateral and posterior SFG (in area 8 but not in FEF as delineated by functional imaging studies) was associated with a decreased performance in the spatial domain appear to be consistent with the 'domain-specific' model. However, the spatial involvement of the SFG was only relative in our study, the main effect observed being above all a complexity

effect regardless of the domain being processed. In sum, the data reported in our study are consistent with the left lateral and posterior SFG being a hybrid area involved only up to a certain threshold of executive demand and relatively spatially oriented.

### Conclusions

This study confirms the involvement of the SFG in the neural network dedicated to WM and extends our knowledge by showing that this area appears to be critical, since lesions produce a long-lasting and non-compensated WM deficit. These data are of importance for neurosurgeons who frequently remove lesions such as low-grade gliomas in the SFG. Our results should help them to provide more precise information on the expected cognitive sequelae following the removal of such lesions. The study also confirms that only the lateral (i.e. not the medial) aspect of the SFG belongs to the WM network. In addition, these data show that the lesion of the left SFG affects WM processing in its more executive functions with a relative domain specificity. Therefore, none of the current models of the functional organization of the PFC based only on segregation according to a distinction between domains or processing fully depicts the global architecture of the lateral PFC for cognition.

### References

- Ashburner J, Friston KJ. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp* 1999; 7: 254–66.
- Aw H, Smith EE, Jonides J. Human rehearsal processes and the frontal lobes: PET evidence. *Ann NY Acad Sci* 1995; 769: 97–117.
- Baddeley A. The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13468–72.
- Baddeley A. Recent developments in working memory. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8: 234–8.
- Belger A, Puce A, Krystal JH, Gore JC, Goldman-Rakic P, McCarthy G. Dissociation of mnemonic and perceptual processes during spatial and nonspatial working memory using fMRI. *Hum Brain Mapp* 1998; 6: 14–32.
- Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 1997; 5: 49–62.
- Brett M, Leff AP, Rorden C, Ashburner J. Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *Neuroimage* 2001; 14: 486–500.
- Brodman K. Vergleichende Localisationslehre der Grosshirnrinde in ihren prinzipien Dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig: Barth; 1909.
- Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, Finn K, Coppola R, Frank JA, et al. Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex* 1999; 9: 20–6.
- Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux: performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurol Belg* 1990; 90: 207–17.
- Carlson S, Martinkauppi S, Rama P, Salli E, Korvenoja A, Aronen HJ. Distribution of cortical activation during visuospatial *n*-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 1998; 8: 743–52.
- Cohen JD, Forman SD, Braver TS, Casey BJ, Servan-Schieber D, Noll DC. Activation of prefrontal cortex in a non-spatial working-memory task with functional MRI. *Hum Brain Map* 1994; 1: 293–304.

- Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, Nystrom LE, Noll DC, Jonides J, et al. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 1997; 386: 604–8.
- Cornette L, Dupont P, Salmon E, Orban GA. The neural substrate of orientation working memory. *J Cogn Neurosci* 2001; 13: 813–28.
- Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby JV. Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature* 1997; 386: 608–11.
- Courtney SM, Petit L, Maisog JM, Ungerleider LG, Haxby JV. An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science* 1998; 279: 1347–51.
- Curtis CE, D'Esposito M. The effects of prefrontal lesions on working memory performance and theory. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2004; 4: 528–39.
- D'Esposito M, Ballard D, Aguirre GK, Zarahn E. Human prefrontal cortex is not specific for working memory: a functional MRI study. *Neuroimage* 1998; 8: 274–82.
- Demb JB, Desmond JE, Wagner AD, Vaidya CJ, Glover GH, Gabrieli JD. Semantic encoding and retrieval in the left inferior prefrontal cortex: a functional MRI study of task difficulty and process specificity. *J Neurosci* 1995; 15: 5870–8.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621–6.
- Duffau H, Capelle L, Sichez J, Faillot T, Abdennour L, Law Koune JD, et al. Intra-operative direct electrical stimulations of the central nervous system: the Salpêtrière experience with 60 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141: 1157–67.
- Duffau H, Capelle L, Sichez N, Denvil D, Lopes M, Sichez JP, et al. Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomico-functional study. *Brain* 2002; 125: 199–214.
- Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 2000; 23: 475–83.
- Folstein MK, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini Mental State': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.
- Funahashi S, Chafee MV, Goldman-Rakic PS. Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature* 1993; 365: 753–6.
- Fuster JM. *The prefrontal cortex*. New York: Raven Press; 1997.
- Goldman-Rakic PS. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: Plum F, Mouncastle U, editors. *Handbook of physiology*. Washington: American Physiological Society; 1987. p373–417.
- Goldman-Rakic PS. Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Ann NY Acad Sci* 1995; 769: 71–83.
- Goldman-Rakic PS. Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13473–80.
- Haxby JV, Petit L, Ungerleider LG, Courtney SM. Distinguishing the functional roles of multiple regions in distributed neural systems for visual working memory. *Neuroimage* 2000; 11: 380–91.
- Johnson MK, Raye CL, Mitchell KJ, Greene EJ, Anderson AW. fMRI evidence for an organization of prefrontal cortex by both type of process and type of information. *Cereb Cortex* 2003; 13: 265–73.
- Kelley WM, Miezin FM, McDermott KB, Buckner RL, Raichle ME, Cohen NJ, et al. Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron* 1998; 20: 927–36.
- Kinkingdhun SR, du Boisguchencuc F, Golmard JL, Zhang SX, Levy R, Dubois B. Anatomoclinical overlapping maps (AnaCOM): a new method to create anatomico-functional maps from neuropsychological tests and structural MRI scan of subjects with brain lesions. In: Emir A, Amini AM, editors. *Medical imaging '04*. Vol. 53. San Diego, CA: SPIE; 2004. p583–92.
- Kochlin E, Basso G, Pietrini P, Panzer S, Grafman J. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature* 1999; 399: 148–51.
- Kochlin E, Ody C, Kouneiher F. The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science* 2003; 302: 1181–5.
- Kubota K, Niki H. Prefrontal cortical unit activity and delayed cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *J Neurophysiol* 1971; 34: 337–47.
- Lehericy S, Cohen L, Bazin B, Samson S, Giacomini E, Rougetet R, et al. Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology* 2000; 54: 1625–33.
- Leung HC, Gore JC, Goldman-Rakic PS. Sustained mnemonic response in the human middle frontal gyrus during on-line storage of spatial memoranda. *J Cogn Neurosci* 2002; 14: 659–71.
- Levy R, Goldman-Rakic PS. Association of storage and processing functions in the dorsolateral prefrontal cortex of the nonhuman primate. *J Neurosci* 1999; 19: 5149–58.
- Levy R, Goldman-Rakic PS. Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 2000; 133: 23–32.
- Löbel E, Kahane P, Leonards U, Grosbras M, Lehericy S, Le Bihan D, et al. Localization of human frontal eye fields: anatomical and functional findings of functional magnetic resonance imaging and intracerebral electrical stimulation. *J Neurosurg* 2001; 95: 804–15.
- Luna B, Thulborn KR, Strojwas MH, McCurtain BJ, Berman RA, Genovese CR, et al. Dorsal cortical regions subserving visually guided saccades in humans: an fMRI study. *Cereb Cortex* 1998; 8: 40–7.
- Luria AR. *Higher cortical functions in Man*. New York: Basic Books; 1980.
- Miller EK, Cohen JD. *An integrative theory of prefrontal cortex function*. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 167–202.
- Mishkin M, Manning FJ. Non-spatial memory after selective prefrontal lesions in monkeys. *Brain Res* 1978; 143: 313–23.
- Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976; 12: 313–24.
- Nystrom LE, Braver TS, Sabb FW, Delgado MR, Noll DC, Cohen JD. Working memory for letters, shapes and locations: fMRI evidence against stimulus-based regional organization in human prefrontal cortex. *Neuroimage* 2000; 11: 424–46.
- O Scalaidhe SP, Wilson FA, Goldman-Rakic PS. Areal segregation of face-processing neurons in prefrontal cortex. *Science* 1997; 278: 1135–8.
- Owen AM. The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 1329–39.
- Owen AM. The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. *Exp Brain Res* 2000; 133: 33–43.
- Owen AM, Evans AC, Petrides M. Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study. *Cereb Cortex* 1996; 6: 31–8.
- Owen AM, Stern CE, Look RB, Tracey I, Rosen BR, Petrides M. Functional organization of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7721–6.
- Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 2005; 25: 46–59.
- Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 1993; 362: 342–5.
- Paus T. Location and function of the human frontal eye-field: a selective review. *Neuropsychologia* 1996; 34: 475–83.
- Petrides M. The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp Brain Res* 2000; 133: 44–54.
- Petrides M. Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360: 781–95.
- Petrides M, Pandya DN. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 1011–36.
- Petrides M, Pandya DN. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 291–310.
- Phillips S, Niki K. Separating relational from item load effects in paired recognition: temporoparietal and middle frontal gyral activity with increased associates, but not items during encoding and retention. *Neuroimage* 2002; 17: 1031–55.

- Postle BR, Stern CE, Rosen BR, Corkin S. An fMRI investigation of cortical contributions to spatial and nonspatial visual working memory. *Neuroimage* 2000; 11: 409–23.
- Rorden C, Karnath HO. Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 813–9.
- Rowe JB, Toni I, Josephs O, Frackowiak RS, Passingham RE. The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science* 2000; 288: 1656–60.
- Rypma B, D'Esposito M. The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects of memory load and individual differences. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 6558–63.
- Rypma B, Berger JS, D'Esposito M. The influence of working-memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J Cogn Neurosci* 2002; 14: 721–31.
- Sakai K, Rowe JB, Passingham RE. Active maintenance in prefrontal area 46 creates distractor-resistant memory. *Nat Neurosci* 2002; 5: 479–84.
- Sarkissov SA, Filimonoff IN, Kononowa EP, Preobraschenskaja IS, Kukuiew LA. Atlas of the cytoarchitectonics of the human cerebral cortex. Moscow: Medgiz; 1955.
- Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 1999; 283: 1657–61.
- Spreen O, Strauss E. A compendium of neurological tests. Administration, norms and commentary. Oxford: Oxford University Press; 1998.
- Stamm JS. Functional dissociation between the inferior and the arcuate segments of dorsolateral prefrontal cortex in the monkey. *Neuropsychologia* 1973; 11: 181–90.
- Talairach J, Tournoux P. Coplanar stereotactic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme; 1988.
- Ungerleider LG, Courtney SM, Haxby JV. A neural system for human visual working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 883–90.
- Wagner AD, Maril A, Bjork RA, Schacter DL. Prefrontal contributions to executive control: fMRI evidence for functional distinctions within lateral prefrontal cortex. *Neuroimage* 2001; 14: 1337–47.
- Warrington EK. Short recognition memory test for face. Psychology Press; 1996.
- Wilson FA, Scalaidhe SP, Goldman-Rakic PS. Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science* 1993; 260: 1955–8.

## **Introduction à l'article 3:**

### **A Novel Approach to Clinical-Radiological Correlations: Anatomico-Clinical Overlapping Maps (AnaCOM), Method and Validation**

Existe-t-il une ségrégation du CPF en fonction de la nature des informations à mémoriser? Existe-t-il une ségrégation du CPF en fonction des opérations cognitives mises en jeu?

Chacune de ces questions a intensément été étudiée, en général séparément, par des approches d'imagerie fonctionnelle chez l'homme, et de lésion et d'électrophysiologie chez le singe. La méthode lésionnelle chez l'homme a été peu utilisée pour tester ces hypothèses. La technique classique de corrélation anatomo-fonctionnelle à partir d'études de lésions repose sur la comparaison de groupes de patients, dont la lésion concerne différentes régions cérébrales choisies. Dans notre cas et compte tenu des connaissances actuelles sur l'organisation du CPF, il est difficile de constituer des groupes de patients suivant la division dorsale/ventrale proposée dans les modèles, car premièrement la frontière entre ces deux régions n'est pas clairement définie chez l'homme, et deuxièmement, les limites anatomiques d'une lésion cérébrale ne suivent pas des règles « fonctionnelles » (c'est-à-dire ne sont pas circonscrites à une zone fonctionnelle), et il est difficile de constituer des groupes homogènes de patients, strictement séparables. Par ailleurs, il est aussi possible de séparer les patients en deux groupes sur le critère d'un déficit à un test donné, et de rechercher le site lésionnel le plus fréquemment associé un ce déficit. Cependant, cela nécessite de fixer un seuil pathologique, ce qui pour des tâches comme nos tâches de n-back, non encore normalisées sur une large population en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'éducation, était risqué.

Ainsi, pour pouvoir tester ces hypothèses, et compte tenu des limites de l'approche lésionnelle classique, il nous fallait une méthode permettant 1) de tester simultanément les hypothèses, c'est-à-dire les modèles proposés sans a priori pour l'une ou l'autre et 2) de les tester pour toutes nos régions d'intérêt, qui sont anatomiquement mal définies, et possiblement divisées elles même en sous régions.

Pour cela, nous avons développé une nouvelle technique de corrélations anatomo-fonctionnelles: AnaCOM, qui utilise l'IRM structurale tridimensionnelle de patients présentant une lésion cérébrale et les performances des mêmes patients à des tâches cognitives. Cette technique permet de relier directement l'anatomie lésionnelle d'un patient à ses performances à un test donné. La première étape consiste à reconstruire, dans un repère commun, la lésion de chaque patient de façon à obtenir un volume. Ensuite, à chaque voxel du volume lésionnel est attribuée la valeur du score obtenu par le patient à un test d'intérêt. Lorsque les volumes lésionnels ainsi pondérés sont superposés sur un cerveau normalisé, chaque voxel du cerveau a la valeur moyenne des scores des patients chez qui ce voxel est lésé. La superposition des volumes lésionnels permet de définir des « clusters », c'est à dire des ensembles de voxels contigus concernés par les mêmes lésions. Comme un cluster est composé de la superposition des memes lésions (donc concerne les mêmes patients), tous les voxels de ce cluster contiennent exactement les mêmes valeurs en termes de scores. Ainsi, c'est au sein de ces clusters que les comparaisons statistiques sont réalisées, entre les scores des patients chez qui ce voxel est lésé et les scores obtenus chez des sujets sains. Ceci permet de diminuer le nombre de comparaisons réalisées sur tout le cerveau, et donc de diminuer la correction statistique à appliquer. Comme dans la méthode d'imagerie fonctionnelle, une carte statistique est obtenue, révélant en chaque voxel du cerveau le degré de significativité du déficit testé.

Dans cet article, la méthode a été appliquée à une population de patients présentant une lésion focale en utilisant le test de fluence littérale, permettant de valider AnaCOM. Comparée à une autre méthode moderne récemment développée sur le même principe (Voxel-based lesion-symptom mapping, Bates et al., 2003), nous montrons qu'AnaCOM est plus sensible.

L'intérêt général de ces méthodes de corrélation dites « voxel-based » (ou cluster-based) est qu'elles permettent de tester l'ensemble du cerveau sans reposer sur un a priori anatomique de sélection des patients, et donc de générer des hypothèses de relation structure-fonction. De plus, les procédures de normalisation et les cartographies obtenues dans l'espace MNI les rendent plus directement comparables aux résultats d'imagerie fonctionnelle.

### **Article 3 : A Novel Approach to Clinical-Radiological Correlations: Anatomo-Clinical Overlapping Maps (AnaCOM): Method and Validation**

Serge Kinkingnehun, Emmanuelle Volle, Mélanie Péligrini-Issac, Jean-Louis Golmard, Stéphane Lehericy, Foucaud du Boisguéheneuc, Sandy Zhang-Nunes, Danièle Sosson, Hugues Duffau, Yves Samson, Richard Levy, Bruno Dubois.



## A novel approach to clinical–radiological correlations: Anatomo-Clinical Overlapping Maps (AnaCOM): Method and validation

Serge Kinkingnéhun,<sup>a,b,c,\*</sup> Emmanuelle Volle,<sup>a,d,e,f</sup> Mélanie Péligrini-Issac,<sup>b,j</sup>  
 Jean-Louis Golmard,<sup>g</sup> Stéphane Lehericy,<sup>a,b,e,f,h</sup> Foucaud du Boisguéheneuc,<sup>a</sup>  
 Sandy Zhang-Nunes,<sup>a,i,n</sup> Danielle Sosson,<sup>k</sup> Hugues Duffau,<sup>b,j,l</sup> Yves Samson,<sup>a,m</sup>  
 Richard Levy,<sup>a,d,f,k</sup> and Bruno Dubois<sup>a,d,f,k</sup>

<sup>a</sup>INSERM U610, Paris, France

<sup>b</sup>IFR-49, SHFJ, Orsay, France

<sup>c</sup>e(ye)BRAIN, Paris, France

<sup>d</sup>IFR-70, Paris 75013, France

<sup>e</sup>Service de Neuroradiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

<sup>f</sup>Université Pierre et Marie Curie-Paris6, Paris, France

<sup>g</sup>INSERM Unité Fonctionnelle de Biostatistique et Informatique Médicale, Paris 75013, France

<sup>h</sup>Center for NeuroImaging Research – CENIR, Paris, France

<sup>i</sup>Department of Brain and Cognitive Sciences, Massachusetts Institute of Technology, MA, USA

<sup>j</sup>INSERM U678, Paris, France

<sup>k</sup>Fédération de Neurologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

<sup>l</sup>Neurochirurgie, AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France

<sup>m</sup>Urgences cérébro-vasculaire, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

<sup>n</sup>Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Received 18 December 2006; revised 4 June 2007; accepted 25 June 2007  
 Available online 12 July 2007

We present a new clinical–radiological correlation method (AnaCOM) that aims at establishing structure–function relationships. We validated AnaCOM by assessing the location of lesions that are associated with altered performances in a well-studied task: the verbal fluency task. We retrospectively reviewed 64 brain-damaged patients who had focal lesions in a variety of cortical sites due to stroke, hemorrhage or tumor surgery. All patients were tested for verbal fluency at the time of the MRI examination. MRI volumes were normalized using a mask covering brain lesions and artifacts. The brain lesions were then segmented using the normalized MRI. In each patient, a verbal fluency score was assigned to each voxel in the segmented area. Subsequently, segmentations were superimposed and voxels were gathered in clusters defined by the overlap of the patients' lesion. For each cluster, the scores were statistically compared to those obtained by controls for the same task. This process allowed the construction of cluster-by-cluster statistical maps of anatomo-clinical correlations. As expected, the statistical map indicated that two regions were significantly associated with a deficit in the fluency task: one located in Broca's area and the

other in the preSMA. AnaCOM does not require a priori selection of the location of lesions or task scores. The method complements the functional imaging techniques, as it tells which regions are necessary for a given function and it explores cortical regions as well as the white matter.

© 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

*Keywords:* AnaCOM; Anatomo-Clinical Overlapping Map; Anatomical MRI; Neuropsychological test; Verbal fluency; Brain lesion

### Introduction

Paul Broca made a great contribution to the study of the brain by introducing the concept of localization of functions to different regions of the brain. He postulated that the brain damage of the patient "Tan", who suffered from aphasia, was precisely located in the area which controls speech. By studying the brain damage of aphasic patients after their death, Broca demonstrated that there was a relatively circumscribed center located in the posterior and inferior convolutions of the left frontal lobe, now known as "Broca's area," that was responsible for speech (langage articulé) (Broca, 1861a,b,c,d, 1863, 1865). These pioneering studies estab-

\* Corresponding author. INSERM U610, Pavillon Claude Bernard, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. Fax: +33 1 42 16 41 95.

E-mail address: serge@skinkin.com (S. Kinkingnéhun).

Available online on ScienceDirect (www.sciencedirect.com).

lished the clinico-pathological correlation technique, which consists of relating a functional deficit to a specific brain lesion observed after the death of the patient or through the use of structural brain imaging. The clinico-pathological correlation technique has been widely used since then to correlate functional deficiencies with brain lesions both in patients and in healthy animals (Cromwell and Berridge, 1993).

With the arrival of new tools in neuroimaging that allow one to be able to “see” inside the living body, it is now easier to produce correlations between human functional deficits and brain lesions. Magnetic resonance imaging (MRI) allows for more precise observation of tissue damage *in vivo*. Approaches to anatomo-clinical correlations fall into one of three groups. The first group is similar to clinico-pathological correlation, but describes patient lesions, as shown by structural MRI, through case reports (Pierrot-Deseilligny et al., 1991; Rivaud et al., 1994; Gaymard et al., 1998), compilations of case reports (Kertesz, 1993), or recruitment of subjects with similar lesions (Braun et al., 1992; Regan et al., 1992; Lekwuwa and Barnes, 1996; Greenlee and Smith, 1997; Stuss et al., 1998; Beblo et al., 1999; Ayotte et al., 2000; Furst et al., 2000). This approach works well if we assume that the occurrence of a deficit depends on the lesion of a single structure (Godefroy et al., 1998).

The second type of approach can be generalized under the term “maximum overlap”. Since all patients experience a similar functional deficit, the region of maximum overlap (i.e., the area most commonly damaged) is the region of voxels associated with the deficient function (Clarke et al., 1997; Lippitz et al., 1997; Tranel et al., 1997; Haaland et al., 2000; Stufflebeam et al., 2000; Makale et al., 2002; Milea et al., 2003; Parvizi and Damasio, 2003; Van der Werf et al., 2003). Maximum overlapping techniques, however, focus on a single region that is linked to a function and do not provide any information on the potential implication of other areas that may or may not be involved in a particular function.

More recently, several authors have attempted to take into account the possibility of detecting multiple areas for a function. They set up a new method inspired by both the voxel-based approach and the maximum overlap approach. These methods aim to obtain a map showing regions which are linked to a neuropsychological deficit. Another approach was to segment lesions in a normalized standardized space and to weight the voxels inside lesions either positively or negatively (Cohen et al., 2003) or with the score obtained by a patient in a neuropsychological test (Frank et al., 1997; Kinkingnéhun et al., 2004). These techniques allow one to obtain maps presenting averaged scores for each voxel. These two techniques permit one to find several sets of contiguous voxels (clusters) of the brain participating in a single function, but they are not statistical methods. To improve the effectiveness, the neuropsychological score of those who have lesions in a particular voxel can be statistically compared with those who do not have lesions in the studied voxel (Bates et al., 2003; Dronkers et al., 2004; Karnath et al., 2004a; Committeri et al., 2007). These voxel-based methods greatly improve on the classical anatomo-clinical method, as they do not require a priori selection of patients based on their scores at neuropsychological tests or selection on the basis of the location of the lesions. Statistical comparison of patients with the deficit vs. control patients without the deficit, instead of patients vs. healthy controls can be discussed. Moreover, the stringent Bonferroni correction that is applied to voxel by voxel statistical method greatly reduces the statistical power (Rorden and Karnath, 2004).

Therefore, we developed a cluster-of-voxels-based method, called the Anatomo-Clinical Overlapping Maps (AnaCOM) method, that allows for the generation of statistical anatomo-functional maps from patients with brain lesions (Kinkingnéhun et al., 2004). We also optimized the lesion segmentation and lesion normalization stages of the procedure. By rating the performance of patients on neuropsychological tests and capturing their brain structure with a structural MRI scan, we were able to develop maps that correlated a set of contiguous voxels in the brain with the degree of neuropsychological deficit when compared to the score of normal control subjects.

Application of the AnaCOM method was performed with a verbal fluency task. We chose the phonemic verbal fluency task (Cardebat et al., 1990) because it is related to a well-known and reliable cerebral network. Word generation tasks have also been used to map Broca’s area in electrophysical and fMRI studies in a reliable and accurate correspondence (Brannen et al., 2001). We expected AnaCOM to show areas of the fronto-temporo-parietal network usually involved in verbal fluency tasks. A voxel-based approach, the voxel-based lesion-symptom mapping (VSLM) (Bates et al., 2003), was also performed on the same data set and in the same conditions in order to compare the results of the two methods. AnaCOM was predicted to be more sensitive than the VSLM.

## Anatomo-Clinical Overlapping Maps

### Overview

The aim of this method is to create anatomo-clinical maps from patients with brain lesions. These maps are created using the anatomical MRI of patients who are administered neuropsychological tests (see Fig. 1). First, MRIs are normalized to a common standardized space. Second, brain lesions are segmented to obtain regions of interest (ROI). Third, the score obtained by the patient in the neuropsychological test is introduced in the voxels of the segmented ROI. Lesions are overlapped and voxels are gathered in clusters according to the patients’ brain lesions which cover them. Finally, the patient’s score for each cluster is statistically compared to normal values, which allows for the creation of statistical maps.

### Image acquisition

The MRI images required for AnaCOM studies are anatomical scans on which lesion boundaries are clearly visible. 3D T1 anatomical MRI allows one to see both vascular and tumor excision lesions.

### Structural MRI normalization

Patient anatomical MRI scans are normalized to allow comparison. Damaged areas of the images (lesions and artifacts) are masked to reduce their influence in the normalization process (Brett et al., 2001). MRI scans are normalized to fit each patient’s brain, according to the T1 Montreal Neurological Institute (MNI) Atlas (see Fig. 2).

### Mask

As the registration process uses signal intensity of the voxels, artifacts and the signal generated by lesions can influence the normalization process (Ashburner et al., 1997). Thus, the signal

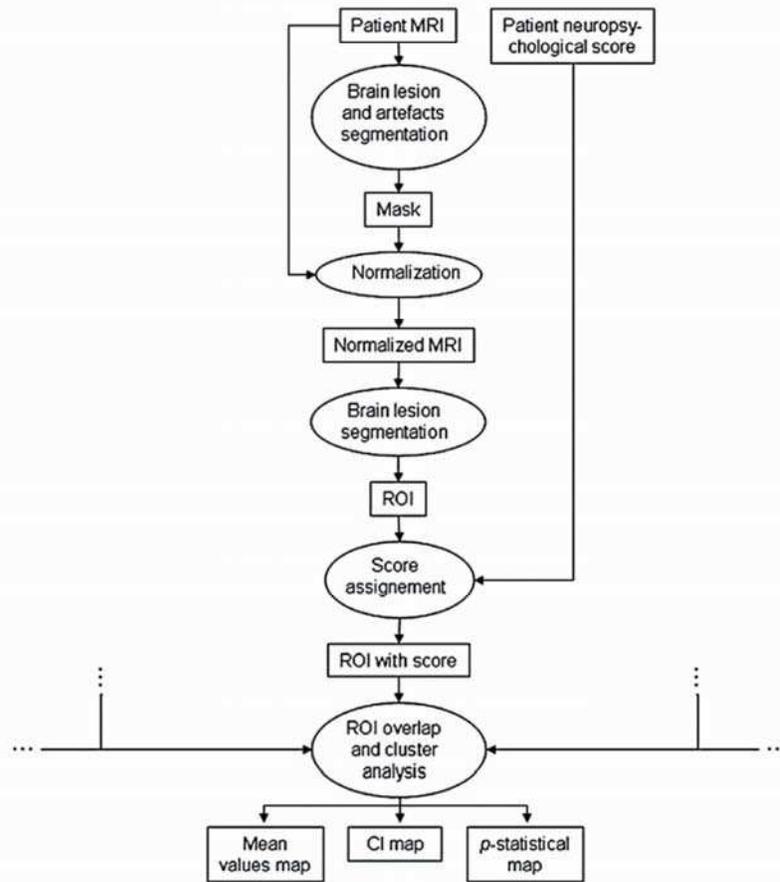


Fig. 1. General flow chart diagram of the AnaCOM process.

abnormalities are manually segmented to create binary masks to exclude signal abnormalities during normalization (Brett et al., 2001). The masks cover all signal abnormalities due to either lesions or artifacts. The masks must be larger than the actual lesions.

#### Normalization

Structural MRI scans of all patients are transformed to the same stereotactic space. Each scan is registered to the same template image, using the residual sum of squared differences as the matching criterion. The first step in spatial normalization involves

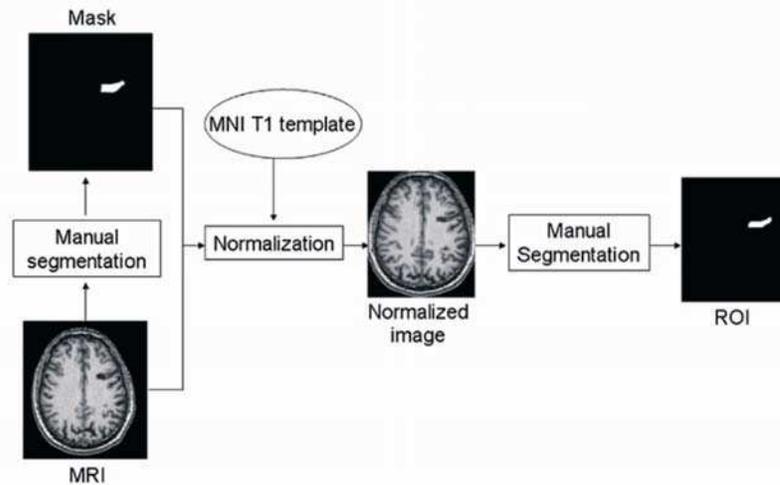


Fig. 2. Flow chart diagram showing the normalization and segmentation process.

the estimation of the optimum 12-parameter affine transformation to match images (Ashburner et al., 1997). A Bayesian framework is used, whereby the maximum a posteriori estimate of the spatial transformation is made using prior knowledge of the normal variability in brain size. The second step accounts for global non-linear shape differences, which are modeled by a linear combination of smooth spatial basis functions (Ashburner and Friston, 1999). A masking procedure is used to weight the normalization to brain, rather than non-brain tissue or lesions (Brett et al., 2001). The spatial normalized images are re-sliced with a final voxel size of  $1.5 \times 1.5 \times 1.5 \text{ mm}^3$ . The normalized images are visually inspected to check for misregistration with the template. In our study, none of the normalized images gave unsatisfactory results.

*Lesion segmentation*

Brain lesions are manually segmented on the normalized anatomical MRI. This process allows better control of the delimitation of the lesion border than drawing the lesion directly on an atlas while looking at the patient lesion MRI (Mort et al., 2003; Dronkers et al., 2004; Karnath et al., 2004b), or applying the deformation matrix to the lesion mask and transforming it to a binary image. Lesion segmentation allows one to obtain a ROI image representing the lesion of a patient. For surgical resections, the ROI included the resection cavity filled with CSF. For stroke, we only considered the infarcted part of the tissues. Tissue showing signal abnormalities surrounding the resection cavity or the infarct may still be functional. Moreover, activation studies have shown that peri-infarct regions can be activated (Warburton et al., 1999; Leger et al., 2002; Butefisch et al., 2006) and are important for recovery. Thus, by being very conservative in the inclusion of voxels in the ROI image, our procedure avoids false positives, but also may underestimate lesion size.

*Assignment of performance to the lesion*

For consistency, a patient's segmented lesion from here on will be called an ROI image. To generate AnaCOM, the score obtained by the patient in the neuropsychological test is introduced into their ROI image (Fig. 3). Each voxel's value of the ROI is replaced by the functional score of each patient, while the rest of the image is set to zero, assuming that the brain lesion is responsible for the patient's deficit. Therefore, the 3D images are composed of two different types of voxels: voxels included in the ROI express the score value obtained by the patient at the chosen neuropsychological test and the others are set to zero.

*Anatomo-clinical overlaps*

*Definition of a cluster of voxels*

We define a cluster of voxels as a group of contiguous voxels covered by the same ROIs. In Fig. 4, the ROIs A to F are segmented normalized lesions from five different patients. Each intersection of the ROIs forms a subgroup. This subgroup, in a discrete space where the basic unit is a voxel, is called a cluster of contiguous voxels. Each voxel in a given cluster is an overlap of voxels from exactly the same ROIs (i.e., all voxels in a given cluster contain the same information) and must be contiguous, according to the 26-neighborhood topological definition, with at least one other voxel of the cluster (see Fig. 5) (Bertrand, 1994; Bertrand and Malandain, 1994). The minimum size of a cluster is a single voxel.

*Maximum Overlap Map*

The Maximum Overlap Map is created from the patients' ROI. All the ROI are superimposed in the normalized space. Each voxel value of the map represents the number of patients whose ROI covers the voxel. The map is thresholded to remove voxels corresponding to less than  $n$  overlaps ( $n=3$ ). The resulting mask

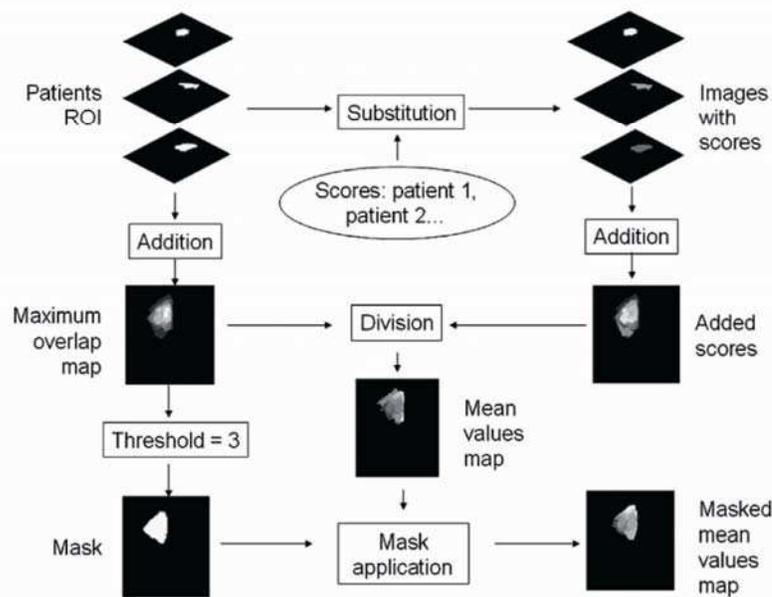


Fig. 3. Flow chart diagram showing the preprocessing steps to build up the mean value AnaCOM.

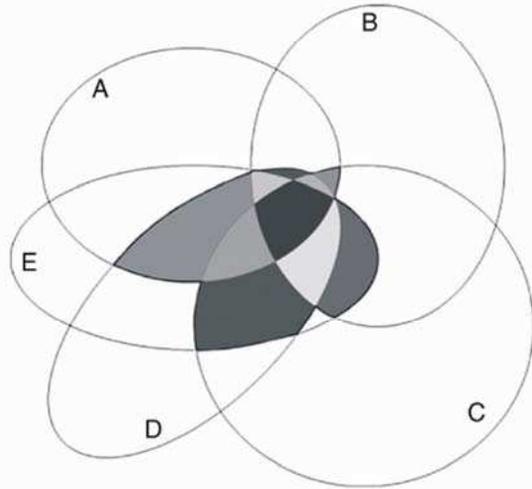


Fig. 4. ROIs overlapping and cluster definition. A to E are ROIs defined by normalized and segmented patients' lesion. The ROIs' intersections define subregions. In a discrete space, subregions are clusters of contiguous voxels. Each cluster is filled in with a different level of gray. Here, only the clusters with at least 3 overlaps are grayed.

will be used in the process to avoid statistical errors in the *p*-statistical map (described below) and in the Mean Value Map. The resulting thresholded map reveals the areas from which the following maps are analyzed.

*Mean Value Map*

The Mean Value Map is generated from the Maximum Overlap Map and the scores obtained by the subjects (see Fig. 3). The weighted ROI for all patients is superimposed, summing the values of each of their voxels. The values obtained for the voxels included in the overlap of the ROIs are divided by the number of patients having an ROI at that site. Areas having less than *n* overlaps are removed by thresholding because their average values would not be an adequate representation. These voxels are set to zero.

*Half Length 95% Confidence Interval*

The Confidence Interval Map ( $CI_{95\%}$  map) is created from the weighted ROI and the patients' scores. The Half Length 95% Confidence Interval ( $CI_{95\%}$ ) gives an estimated range of values which is likely to include an unknown population parameter. The estimated range is calculated for each voxel of the image from the

score of the patient's having brain damaged in the voxel.  $CI_{95\%}$  is calculated as follows:

$$CI_{95\%}(x) = \bar{x} \pm 1.96 \frac{s}{\sqrt{n}}$$

where *x* is the value obtained in a voxel,  $\bar{x}$  is the average of the values obtained by the patients whose lesions overlap in a voxel:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

and *s* is the standard deviation of the test score values in the same voxel:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \left( \sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{1}{n} \left( \sum x_i \right)^2 \right)}$$

with  $x_i$  the score value for a patient, *n* the number of patients whose lesion is overlapping in the evaluated voxel.

*p-statistical map*

The *p*-statistical map is created from the overlap of the ROI of the patients. The overlaps of the ROI define clusters. For each cluster determined by the Maximum Overlap Map (see above), the scores obtained by the patients are statistically compared to the scores of a group of normal controls or to normative values obtained for this test (see Fig. 3). Statistics produced for each cluster do not have the same number of degrees of freedom, since clusters may correspond to the overlap of different numbers of patients. Thus, the map displays the *p*-value rather than the statistical score itself (*t*-score) to avoid biases due to differences in the degrees of freedom when comparing clusters. Different statistics can be applied depending on whether the scores of the controls follow a normal distribution (Student's *t*-test) or not (Kolmogorov–Smirnov test or Wilcoxon test) (see Fig. 6).

*Interpretation of the results*

The Maximum Overlap Map shows the clusters included in the analysis. The Mean Value Map presents a picture of the clusters involved in the perturbation of the neuropsychological score. The  $CI_{95\%}$  map gives an indication of the precision of the mean score values of the Mean Value Map. The *p*-statistical map shows the *p*-values for the statistical test when scores of healthy control subjects are normally distributed. Otherwise, non-parametric tests such as the Kolmogorov–Smirnov test or the Wilcoxon test are

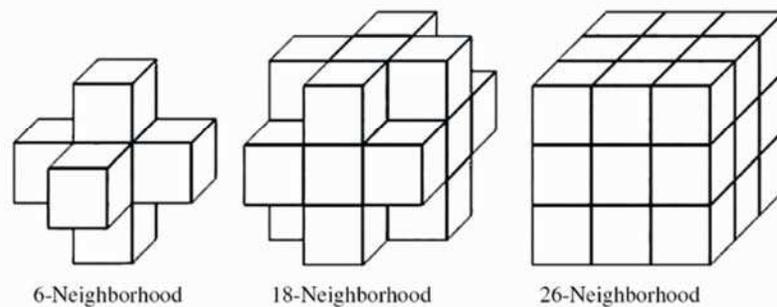


Fig. 5. Topological voxel neighborhood. The 3 illustrations show the voxels contiguous to the central voxel in a 6-, 18- and 26-neighborhood. In our definition of clusters, voxels are contiguous in a 26-neighborhood.

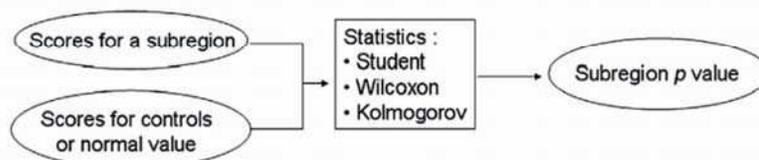


Fig. 6. Flow chart diagram showing the  $p$ -value calculation for a cluster. For each cluster, a  $p$ -value is evaluated using the scores of the subjects having a lesion within the cluster compared to either a normal value or the scores obtained by normal control subjects.

used, comparing the vector of score values of the “brain lesion” group to the one of the control group for each cluster. Maps are Bonferroni-corrected depending on the number of clusters compared (see Figs. 7 and 9).

Thus, clusters can be examined on one hand, by both their mean value and  $CI_{95\%}$  and, on the other hand, by their  $p$ -value (Fig. 9). By comparing the performance of controls and patients on particular neuropsychological tasks using these maps, one can identify areas that are likely to contribute to the function needed for normal performance on the task. The results can only be interpreted reliably, however, for an overlap of a minimum of three lesions.

**Validation**

*Material used for processing*

We developed the AnaCOM method in the Python language using BrainVISA software (Institut Fédératif de Recherche IFR-49, Orsay, France, <http://www.brainvisa.info/>). We used modules from AIMS and VIP Libraries (SHFJ-CEA, ORSAY, France, <http://www.brainvisa.info/>) (Cointepas et al., 2001) provided by BrainVISA, and SPM2 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) (Friston, 1995) in conjunction with MATLAB version 6.5 (The Mathworks, Inc., MA, USA) to create a whole data processing pipeline. All the statistics were computed with the R library (<http://www.r-project.org/>) (Ihaka and Gentleman, 1996). The pipeline will be distributed with BrainVISA as a plug-in. Display of 3D images was done with Anatomist (SHFJ-CEA, ORSAY, France, <http://www.brainvisa.info/>) (Rivière et al., 2000). The manual segmentations of the lesions and artifacts of the images of the patients were performed with MRICro (<http://www.mricro.com>). The VSLM analysis was performed with NPM (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron/tutorial/index.html>).

*Populations used for validation*

For this study, we retrospectively reviewed 64 brain-damaged patients (see demographic data in Table 1) who had lesions in a variety of cortical sites due to various etiologies (e.g., stroke, hemorrhage, tumor excision). The criteria for inclusion in the study were the following: patients had (1) focal brain lesions shown in a

T1 weighted 3D MRI scan, and (2) had performed the phonemic verbal fluency task. Patients included in the study underwent MRI scans and the neuropsychological examinations within 1 month of the onset of their brain damage. The neuropsychological profile did not influence patient selection. All patients were right-handed, ranging in age from 23 to 72 (mean±SD=46.77±10.26). They were recruited from the neuropsychological, the neurosurgery departments and the stroke center of the Pitié-Salpêtrière Hospital. We voluntarily included patients with different mechanisms of brain damage (tumor surgery, stroke and hemorrhage). Mixing lesions of various origins avoided artifacts of coincident association between (1) one specific region and one cause (for example stroke) and (2) one specific deficit from one cause.

All patients were administered the phonemic verbal fluency task (Cardebat et al., 1990) in a standardized manner by a psychologist, at the Neuropsychological and language center of the Salpêtrière Hospital. Patients were asked to verbally generate as many words as possible beginning with the letter “M”. Answers were handwritten by the examiner and counted. The number of words given in one minute constituted the score used for the analysis. The performances of patients were compared to the normative value established in 20 control subjects matched for age (40 to 60 years old) and educational level (all controls were at level 5). Control subjects did not present with brain lesions or known neuropsychological disease. All subjects signed informed consent.

*Image acquisition*

A 1.5-T MR General Electric scanner was used to perform all image acquisition. Inversion Recovery SPGR T1-weighted images (TE=2.02; TR=10.1; inversion time=600 ms; pixel bandwidth=97.66; flip angle=10°; acquisition matrix=256×192; field of view=240×180 mm<sup>2</sup>; slice thickness=1.5 mm; pixel size=0.9375 mm×0.9375 mm) were acquired in the orthogonal plane.

*AnaCOM maps*

We analyzed voxel clusters of the brain which were covered by at least three lesions. We weighted each ROI by the score obtained by each patient in the verbal fluency task. The scores of the control subjects followed a normal distribution. Therefore, we used a one

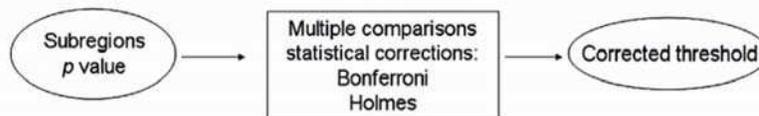


Fig. 7. Flow chart diagram showing the correction for multiple comparisons of the clusters’  $p$ -value. A threshold correcting for multiple comparisons is calculated from the  $p$ -values of the map.

Table 1  
Demographic and descriptive data

Patients	<i>n</i> =64	Mean	Standard deviation	Minimum	Maximum
Age		47.6	10.9	26	72
Educational level <sup>a</sup>		5.4	1.5	2	7
Lesion volume <sup>b</sup>		42.4	44.2	0.8	192.2
Interval <sup>c</sup>		18.3	16.8	1	75
	<i>n</i>	%			
Gender	Male	41	64.1		
	Female	23	35.9		
Lesion side	Right	28	43.8		
	Left	35	54.7		
	Bilateral	1	1.5		
Etiology	Vascular	33	51.6		
	Surgery	31	48.4		

<sup>a</sup> Educational level from the Barbizet score, quotation from 1 to 7.

<sup>b</sup> Volume of the lesions in cm<sup>3</sup>.

<sup>c</sup> Interval in months, between the vascular lesion onset or the tumour surgery and the task performance.

sample Student's *t*-test for statistical comparisons (i.e., we compared the patients' scores to the mean score obtained by the 20 normal controls). The resulting *p*-statistical map can be seen in Figs. 9 and 10.

*VSLM analysis*

The VSLM analysis was performed on the same set of patients as the AnaCOM method (e.g., with the same ROIs and the same scores obtained for fluency) in the same conditions: a *t*-test, without permutations, testing voxels damaged in at least 3 individuals while

using the Bonferonni FWE Z threshold. The only difference lies in which two samples the comparison was performed. VSLM compares patients having brain damaged for the tested voxels vs. patients not damaged for those voxels while AnaCOM compares patients having brain damage vs. normal controls.

**Results**

Fig. 8 shows the overall locations of the lesions. The red area corresponds to the voxels in which at least three lesions overlapped. This map covered a large part of the brain bilaterally. In the left hemisphere, almost the entire frontal lobe was included, as well as the insula, the cingulum, the superior temporal gyrus, the temporal pole, the inferior parietal lobule, the supramarginal and the angular gyrus. In the right hemisphere, the superior, middle and inferior frontal gyri were included, as well as the postcentral and supramarginal gyrus, and the superior, middle and inferior temporal gyri. The mean value of these clusters (Fig. 9) extended from 0.33 (in red) to 17.75 (in yellow). The clusters in which the mean value was the lowest were the left perisylvian area, the insula, the inferior frontal gyrus, the superior temporal gyrus and the temporo-parietal area.

The statistical map (Bonferonni-corrected) indicated two sets of clusters that were significantly associated with a deficit in the fluency task (Figs. 9 and 10; Table 2): (1) the posterior portion of the inferior frontal sulcus, in the triangular part, next to the vertical ramus of the lateral sulcus. This area belonged to Broca's area; (2) the anterior part of the supplementary motor area (SMA), described previously as the preSMA and the adjacent medial superior frontal gyrus.

Besides the validation aspect, we looked at a lower threshold to check for the tendencies of our results. Using a lower threshold (*p*<0.001 uncorrected), to examine the mean value and CI maps, other left-sided areas seemed also to be important for the phonemic

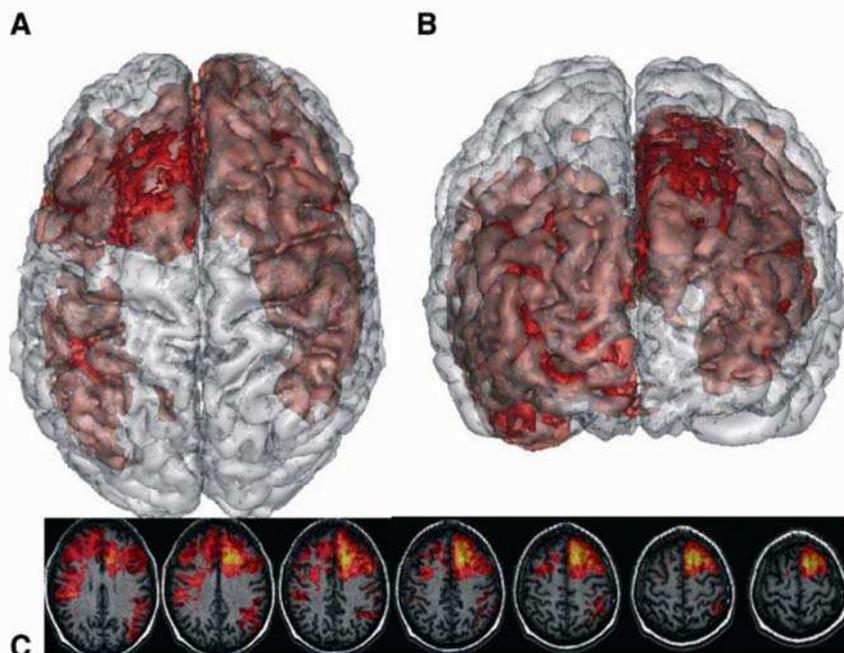


Fig. 8. (A) Superior and (B) anterior views of the areas of the brain covered by at least 3 overlaps of patients' lesions. (C) Axial sections showing the number of overlaps (from 3 overlaps in dark red, to 11 overlaps in bright yellow).

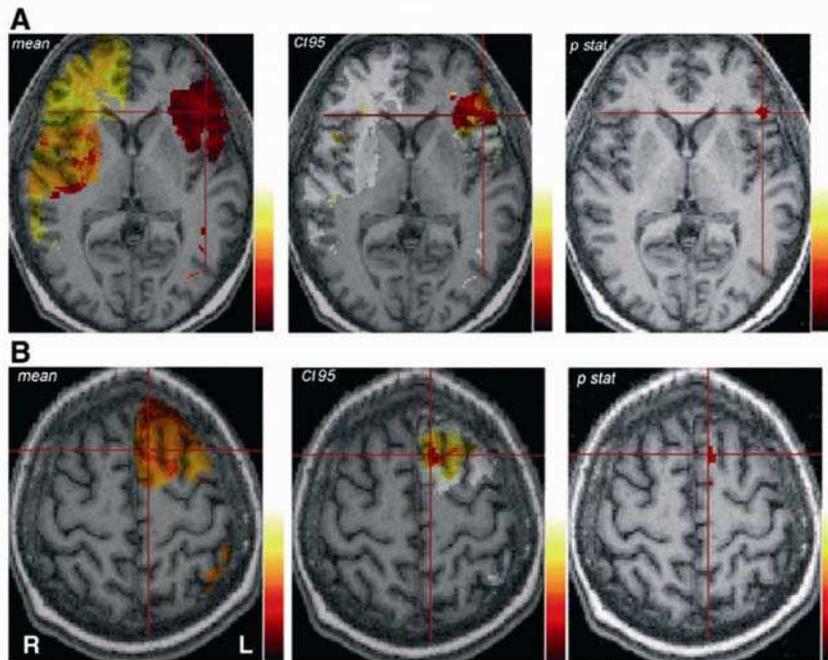


Fig. 9. Mean value, 95% CI and  $p$ -statistical maps showing the implication of the (A) Broca area and (B) preSMA in the fluency task. The mean values (range value from 0.33 in red to 17.75 in yellow) and 95% CI (range value from 0.32 in red to 2 in yellow). In white are shown regions with CI value superior to 2, in order to show the information for all the studied clusters. The  $p$ -statistical map is thresholded with a Bonferroni correction (range value from 0 in red to  $2.8 \times 10^{-5}$  in yellow).

fluency task. These are listed in Table 2: the left anterior insula, the operculum and orbital part of the inferior frontal gyrus, including the surrounding white matter, the inferior frontal sulcus and the cingular cortex. All these areas show clusters with a low mean score value and a small  $CI_{95\%}$  as compared to the mean map and the  $CI_{95\%}$  map, which attest to their implication in the deficits of the patients.

All areas on the right, including those showing a low mean value, had a large  $CI_{95\%}$  value and a  $p$ -value  $> 0.001$ .

Regarding the VSLM analysis, VSLM tested 349,454 voxels whereas AnaCOM compared 1642 clusters. This drastically reduced the Bonferroni correction: no voxels could be found with a Bonferroni correction using VSLM.

## Discussion

### Methodological considerations

This study shows our ability to construct anatomo-functional maps based on the structural MRI scans of patients with brain lesions using neuropsychological tests, without *a priori* knowledge of the damaged structures.

Thus, this new method allows us to go beyond the classical group methodology in studying lesions, to find brain regions more and less relevant to a deficit.

In contrast to the preceding statistical methods (Bates et al., 2003; Dronkers et al., 2004; Karnath et al., 2004a; Comitteri et

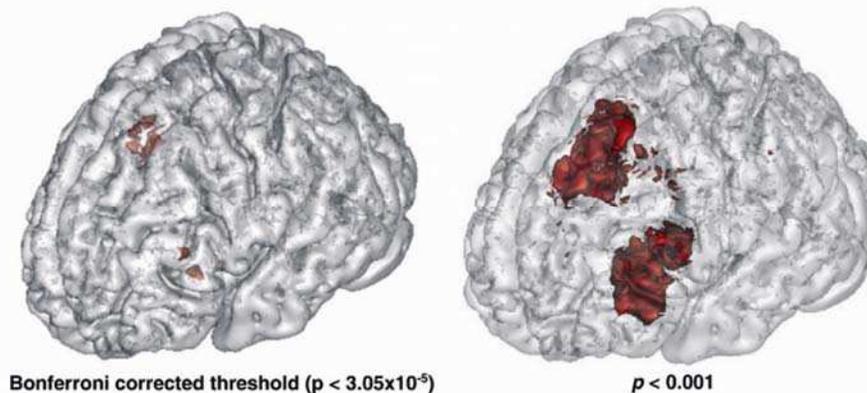


Fig. 10.  $p$ -statistical map thresholded with a Bonferroni correction and at  $p < 0.001$  uncorrected.

Table 2  
Anatomical regions identified by AnaCOM to be significantly associated with a deficit in the verbal fluency task

Anatomical regions	Brodman areas	<i>p</i> -values	Mean value	IC95
Left IFG (pars triangularis) <sup>a</sup>	44, 45	$2.7 \times 10^{-5}$	2.5	0.58
Left preSMA <sup>a</sup>	6/8	$3.5 \times 10^{-6}$	7.2	0.32
Left anterior insula <sup>b</sup>	–	$8 \times 10^{-4}$	1.5	1.50
Frontal operculum <sup>b</sup>	6	$2.5 \times 10^{-4}$	2.8	0.64
Left IFG (pars opercularis) <sup>b</sup>	47	$2.7 \times 10^{-4}$	2.4	0.58
Inferior frontal White matter	–	$8 \times 10^{-4}$	1.5	0.50
IFS	45	$8 \times 10^{-4}$	1.5	0.50
Cingular cortex	24/32	$1.7 \times 10^{-4}$	7.9	1.03

IFG: inferior frontal gyrus; SMA: supplementary motor area; IFS: inferior frontal sulcus.

<sup>a</sup> Significant at a Bonferroni-corrected threshold.

<sup>b</sup> Found at a 0.001 uncorrected threshold.

al., 2007) and that used by Rorden and Karnath (2004), the control group consisted of healthy subjects instead of patients with brain lesions. The previous methods could miss statistical areas linked to the deficit of a function: if a specific structure is the anatomical basis of a function, and also, if two subjects have lesion damage in a structure but not in overlapping areas, then the statistical comparison in the structure would have lower statistical power (see Fig. 11). This problem was avoided in our study by comparing subjects with a lesion covering a particular cluster of voxels with normal subjects having no lesion at all. Rorden and Karnath (2004) state that the control group should be composed of patients with brain lesions and must be similar to the patients of interest with respect to other variables, such as other neuropsychological symptoms. This method of design probably aimed to avoid comparing populations which are too different from each other, but in our method, such population differences could be accounted for using ANCOVAs.

Previous lesion studies (Bates et al., 2003; Dronkers et al., 2004; Karnath et al., 2004a) demarcated lesions by hand onto standard template images, which limited the precision of border localization (Mort et al., 2003; Karnath et al., 2004b). To overcome this limitation, we used a lesion analysis method that did not rely on subjective transfer of lesions to standard template slices. We masked the lesions and artifacts of the MRI prior to drawing directly on the patient's own MRI scan, then we mapped the scan into a stereotaxic space using an automated normalization process (Brett et al., 2001). Instead of applying the deformation matrix to the lesion shape like Mort et al. (2003), which implies a threshold of the lesion mask due to registration border effects, we drew the ROI on the normalized scan to be sure to respect the border of the lesion.

The voxel-by-voxel statistical analysis raises the same issues of the multiple comparison problem as neuroimaging studies (Rorden and Karnath, 2004). In this kind of study, the number of tests to be conducted is so high that the considerable risk of false positives (claiming a brain region is required for a task when in fact it is not) must be controlled. Thus, the voxel-by-voxel statistical method suffers from the stringent Bonferroni correction applied, resulting in real effects that may not be detected. Our cluster-by-cluster approach greatly reduced the Bonferroni correction by reporting the correction on clusters of voxels instead of individual voxels.

Regarding the localizing power of the cluster-based approach, clusters gather contiguous voxels with exactly the same score values (i.e., clusters which are covered by the same ROIs) and the minimum size of a cluster is a single voxel. In a voxel-based approach, voxels that are part of a same cluster have the same values. When submitted to a statistical test, they all yield the same statistical value, so they behave in fact as a whole cluster of voxels and not as individuals. When applying a correction for multiple comparisons, these voxels either all pass the threshold or are all rejected. It is not possible for some of them to show a different behavior than the others. Thus, there is no difference between the voxel-based approach and AnaCOM in terms of localization. The only difference is that, in the AnaCOM cluster-based approach, the Bonferroni correction for multiple comparisons is less conservative since the test is made on the cluster level and not on the voxel level. This can have different effects. False negatives that would not pass the threshold at the voxel-level may pass the threshold at the cluster level, thus turning true positive, hence improving the sensitivity of the method. Similarly, true negatives that would not pass the threshold at the voxel level might pass the threshold at the cluster level, hence, slightly decreasing the specificity of the method. However, as the finality of this method is to find all the areas of the brain that are necessary to the function tested, a sensitive method is more appropriate than a very specific method. By increasing the sensitivity as compared to voxel-based methods, AnaCOM improves their effectiveness.

Tyler et al. applied a 'VBM like' method in which statistical analysis could rely on clusters. The authors correlated the signal intensity of each voxel of normalized smoothed T1 anatomical MRIs presenting lesions with the score obtained by the patients (Tyler et al., 2005). In their study, the patients had several kinds of lesions (e.g., stroke, tumor excision, herpes encephalitis, semantic dementia). A main objection to the use of this approach was the use of the image intensity as a factor of the ratio lesion/functionality. The different kinds of lesions presented in the study give different intensities, which were not directly relevant to the tissue functionality.

Another statistical approach to the study of lesions exists—the region-based statistical analysis (RBSA) (Committeri et al., 2007). Since its approach is theoretically different than voxel- or cluster-based techniques, we did not make a comparison. This technique

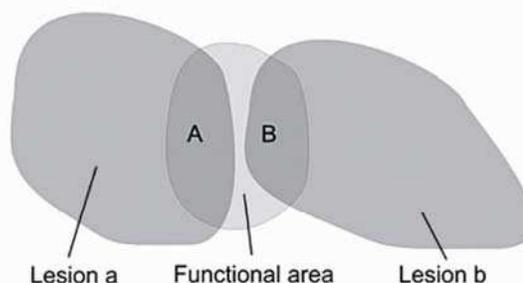


Fig. 11. Hypothesis of lesions partially covering a functional area without touching each other. If the score of the subject having a lesion covering the cluster A was to be compared to the score of the subject covering the cluster B, it would certainly appear similar. If the score of the subject having a lesion covering the cluster A was to be compared to the score obtained by a subject having no lesion, the scores are more likely to be different.

uses a parcellation of the brain. It applies statistics on the volume and the percentage of each brain region damaged. If it were possible to know which part of the regions of the brain are implicated in a functional deficit, it would be interesting to somehow combine it with the AnaCOM method.

Improvement could be made to aspects of the AnaCOM technique such as ROI analysis, and specifically on the statistical aspects (see Fig. 9). Even if comparing clusters instead of voxels greatly reduces the multiple comparisons problem, it is still a concern. Here, we used a Bonferroni correction, a conventional correction method which is very conservative and reduces statistical power. False discovery rate (FDR) correction (Yekutieli and Benjamini, 1999; Benjamini et al., 2001) might provide reasonable statistical power while guarding against false positives (Rorden and Karnath, 2004). FDR will be implemented in a future version of the pipeline.

ANCOVA statistical analysis can also be introduced in the process in order to assess the effects of no interest such as lesion size, age, gender, delay post onset, and so on. Moreover, ANCOVA statistical analysis could help covary out particular clusters of interest (Bates et al., 2003).

Although AnaCOM improves the method of studying lesions in several ways, lesion studies are still limited. Studies relying on lesions have classical limitations. For example, a brain region can be disabled but intact after brain injury, like strokes. To understand healthy brain function, we need to have a good idea of the temporal sequence of information processing. Unfortunately, the lesion methods do not allow us to assess the time course of information processing. Moreover, brain plasticity after damage cannot be taken into account entirely.

Some weaknesses of the lesion study method can be overcome, like differential vulnerability, since some areas of the cortex are particularly likely to be damaged by stroke (Caviness et al., 2002). Therefore, in the case of stroke studies, the locations of lesions are not randomly distributed in the brain (Rorden and Karnath, 2004). In our study, however, the stroke lesion distribution problem was counterbalanced by including other etiologies of brain damage, like resections of glioma.

Another limitation of the AnaCOM method is that it cannot evaluate areas of the brain which are not covered by patients' lesions (see Fig. 11). But, considering that AnaCOM does not require *a priori* selection of either the location of the lesions, nor the value of the score obtained, databases of patients with lesions that cover a larger part of the brain can be imagined. This larger database would increase the number of clusters, thereby decreasing the volume of the clusters, leading to more precise localization of a function, and improvement of statistical analyses.

The lesion-based method also has strengths when compared to PET or functional MRI (fMRI) techniques. It is able to test the role of white matter fibers, while PET and fMRI only show grey matter function; a deficit in the white matter fibers can cause disconnection of two crucial areas for a function. Functional MRI allows one to amass evidence that a particular task correlates with activation in a particular brain area, but it is still not clear if this brain area is necessary to perform this task (Sarter et al., 1996; Karnath et al., 2004b; Rorden and Karnath, 2004). It is even possible that some activated areas have no direct role in information processing. The fMRI technique cannot detect the possible contributions of areas that are constantly active regardless of the task (Rorden and Karnath, 2004). In lesion studies, areas which are shown to be linked to a functional deficit are certainly crucial for the tested function.

#### Validation study

Our findings provide evidence that specific frontal areas, i.e., the triangular part of the inferior frontal gyrus and the preSMA, are crucial for phonemic fluency task. Decreased verbal fluency has been classically associated with damage to the left prefrontal cortex (Lezak, 1995). A recent meta-analysis focused on verbal fluency in brain-damaged patients also supports the idea that frontal lesions are specifically associated with impairments in phonemic fluency tasks while non-frontal lesions are not (Henry and Crawford, 2004). Specifically, decreased verbal fluency is associated with structures within the frontal lobes: damage to the posterior left inferior frontal gyrus (Broca's area) and the medial frontal region (Krainik et al., 2003; Hillis et al., 2004).

The two above frontal areas are constantly activated in functional imaging studies using verbal fluency tasks (Habib et al., 1996; Phelps et al., 1997; Brannen et al., 2001; Price, 2001; Abrahams et al., 2003; Krainik et al., 2003; Alario et al., 2006). They are part of a large activated network, encompassing the frontal operculum, the inferior frontal gyrus (opercular portion in area 44, triangular portion in area 45 and area 47), the middle frontal gyrus (area 46) and inferior frontal sulcus, the SMA, the preSMA and adjacent cingular cortex, the anterior insula, the mid-dorsal part of the precentral sulcus (area 6, 8, 44) and the posterior superior temporal cortex (Frith et al., 1991; Buckner et al., 1995; Habib et al., 1996; Paulesu et al., 1997; Indefrey and Levelt, 2000; Lehericy et al., 2000; Price, 2001; Abrahams et al., 2003; Frackowiak et al., 2003; Stippich et al., 2003). In our study, clusters of voxels located in these areas in the left hemisphere have been found to contribute to the verbal fluency deficit ( $p < 0.001$ ), while the left middle frontal gyrus, the left superior temporal gyrus and all the right-sided regions do not. Activation in the lateral frontal region but not in temporal areas has been found to be a good marker of hemispheric dominance for language, as assessed by the Wada test (Lehericy et al., 2000). The absence of clusters associated with the decreased verbal fluency in the left middle frontal gyrus was surprising, since this area has been found to strongly correlate with the index of hemispheric dominance in the Wada test and has also been found to be reliably and strongly activated in fMRI studies (Lehericy et al., 2000). Our findings suggest that the middle frontal gyrus, although involved in verbal generation, is not critical, i.e., that other brain structures within the neural network for verbal fluency and/or brain plasticity may overcome the functional defect due to the lesion. It is important to note that patients were included in this study several days or months after the onset of the stroke. Therefore, such a compensatory mechanism may not occur in the short term and may explain the importance of the middle frontal gyrus for verbal fluency and language in the Wada test.

In summary, these results highlight the utility of a cluster-by-cluster lesion mapping approach, namely the AnaCOM method, in patients with focal brain damage. Within a given functional brain network, this approach helps to disambiguate areas that are necessary to perform a cognitive task from those that are not critical for the studied cognitive processing. Keeping in mind the advantages of AnaCOM, the present findings indicate that specific left-sided frontal regions contribute to phonemic fluency, while right-sided frontal-temporal regions are not essential for such tasks. Along this line of reasoning, it is of interest to compare results obtained with AnaCOM in the days immediately following the

occurrence of lesions, before plasticity processes can take place, to the results of the present study performed at a chronic stage. Another potential research program, therefore, could be to focus on the impact of the lesions on the surrounding white matter and association fibers, which cannot be assessed by functional imaging studies.

The VSLM study performed in the same conditions as the AnaCOM, on the same data set, with two sample *t*-test performed for each voxel where at least three lesions were present, did not show any voxels with a Bonferroni correction. The difference between the AnaCOM result and the Bonferroni result is due to the number of comparisons. VSLM is a voxel-based approach, thus the correction for multiple comparison was done at a voxel level, involving 349,454 voxels. AnaCOM is a cluster-based approach, thus the multiple comparison process involves only 1642 clusters, which decreases the degree of Bonferroni correction, and increases the statistical power of the analysis and the sensitivity of the test.

## Conclusion

We have presented a new method, AnaCOM (Anatomo-Clinical Overlapping Maps), to create anatomo-functional relationships from structural MRI scans of brain-damaged subjects and neuropsychological tests. AnaCOM improves on preceding voxel-based methods in terms of quality of segmentation and statistical power. AnaCOM is also complementary to fMRI and PET imaging, since the strength of one class of method covers the weakness of the other. This method does not require a hypothesis *a priori* for a structure–function correlation, nor does it require selecting patients with similar functional scores. The AnaCOM method permits us to implicate one or more clusters particularly responsible for a neuropsychological deficit. The hypothesis-generating power is what makes this method exceptionally valuable.

## References

- Abrahams, S., Goldstein, L.H., Simmons, A., Brammer, M.J., Williams, S.C., Giampietro, V.P., Andrew, C.M., Leigh, P.N., 2003. Functional magnetic resonance imaging of verbal fluency and confrontation naming using compressed image acquisition to permit overt responses. *Hum. Brain Mapp.* 20, 29–40.
- Alario, F.X., Chainay, H., Lehericy, S., Cohen, L., 2006. The role of the supplementary motor area (SMA) in word production. *Brain Res.* 1076, 129–143.
- Ashburner, J., Friston, K.J., 1999. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum. Brain Mapp.* 7, 254–266.
- Ashburner, J., Neelin, P., Collins, D.L., Evans, A., Friston, K., 1997. Incorporating prior knowledge into image registration [comment]. *NeuroImage* 6, 344–352.
- Ayotte, J., Peretz, I., Rousseau, I., Bard, C., Bojanowski, M., 2000. Patterns of music agnosia associated with middle cerebral artery infarcts. *Brain* 123, 1926–1938.
- Bates, E., Wilson, S.M., Saygin, A.P., Dick, F., Sereno, M.I., Knight, R.T., Dronkers, N.F., 2003. Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nat. Neurosci.* 6, 448–450.
- Beblo, T., Wallesch, C.W., Herrmann, M., 1999. The crucial role of frontostriatal circuits for depressive disorders in the postacute stage after stroke. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 12, 236–246.
- Benjamini, Y., Drai, D., Elmer, G., Kafkafi, N., Golani, I., 2001. Controlling the false discovery rate in behavior genetics research. *Behav. Brain Res.* 125, 279–284.
- Bertrand, G., 1994. Simple points, topological numbers and geodesic neighborhoods in cubic grids. *Pattern Recogn. Lett.* 15, 1003–1010.
- Bertrand, G., Malandain, G., 1994. A new characterisation of three dimensional simple points. *Pattern Recogn. Lett.* 15, 169–175.
- Brannen, J.H., Badie, B., Moritz, C.H., Quigley, M., Meyerand, M.E., Houghton, V.M., 2001. Reliability of functional MR imaging with word-generation tasks for mapping Broca's area. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 22, 1711–1718.
- Braun, D., Weber, H., Mergner, T., Schulte-Monting, J., 1992. Saccadic reaction times in patients with frontal and parietal lesions. *Brain* 115, 1359–1386.
- Brett, M., Leff, A.P., Rorden, C., Ashburner, J., 2001. Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *NeuroImage* 14, 486–500.
- Broca, P., 1861a. Nouvelle observation d'aphémie produite par une lésion de la moitié postérieure des deuxième et troisième circonvolution frontales gauches. *Bull. Soc. Anat.* 36, 398–407.
- Broca, P., 1861b. Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche. [Sur le siège de la faculté du langage.]. *Bull. Soc. Anthropol.* 2, 235–238.
- Broca, P., 1861c. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie. *Bull. Soc. Anat.* 36, 330–357.
- Broca, P., 1861d. Sur le principe des localisations cérébrales. *Bull. Soc. Anthropol.* 2, 190–204.
- Broca, P., 1863. Localisations des fonctions cérébrales. Siège de la faculté du langage articulé. *Bull. Soc. Anthropol.* 4, 200–208.
- Broca, P., 1865. Du siège de la faculté du langage articulé dans l'hémisphère gauche du cerveau. *Bull. Soc. Anthropol.* 6, 377–393.
- Buckner, R.L., Raichle, M.E., Petersen, S.E., 1995. Dissociation of human prefrontal cortical areas across different speech production tasks and gender groups. *J. Neurophysiol.* 74, 2163–2173.
- Bütefisch, C.M., Kleiser, R., Seitz, R.J., 2006. Post-lesional cerebral reorganisation: evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation. *J. Physiol. (Paris)* 99, 437–454.
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., Joanette, Y., 1990. Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurol Belg* 90, 207–217.
- Caviness, V.S., Makris, N., Montinaro, E., Sahin, N.T., Bates, J.F., Schwamm, L., Caplan, D., Kennedy, D.N., 2002. Anatomy of stroke: Part I. An MRI-based topographic and volumetric system of analysis. *Stroke* 33, 2549–2556.
- Clarke, S., Lindemann, A., Maeder, P., Borruat, F.X., Assal, G., 1997. Face recognition and postero-inferior hemispheric lesions. *Neuropsychologia* 35, 1555–1563.
- Cohen, L., Martinaud, O., Lemer, C., Lehericy, S., Samson, Y., Obadia, M., Slachevsky, A., Dehaene, S., 2003. Visual word recognition in the left and right hemispheres: anatomical and functional correlates of peripheral alexias. *Cereb. Cortex* 13, 1313–1333.
- Cointepas, Y., Mangin, J.-F., Garnero, L., Poline, J.-B., Benali, H., 2001. BrainVISA: software platform for visualization and analysis of multi-modality brain data. *HBM'2001*.
- Committeri, G., Pitzalis, S., Galati, G., Patria, F., Pelle, G., Sabatini, U., Castriota-Scanderbeg, A., Piccardi, L., Guariglia, C., Pizzamiglio, L., 2007. Neural bases of personal and extrapersonal neglect in humans. *Brain* 130, 431–441.
- Cromwell, H.C., Berridge, K.C., 1993. Where does damage lead to enhanced food aversion: the ventral pallidum/substantia innominata or lateral hypothalamus? [Erratum appears in *Brain Res* 1994 Apr 11;642 (1–2):355] *Brain Res.* 624, 1–10.
- Dronkers, N.F., Wilkins, D.P., Van Valin Jr., R.D., Redfern, B.B., Jaeger, J.J., 2004. Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. *Cognition* 92, 145–177.
- Frackowiak, R., Friston, K., Frith, C.D., Dolan, R., Price, C.J., Zeki, S.,

- Ashburner, J., Penny, W., 2003. An overview of speech comprehension and production, *Human Brain Function*, Second Edition. Elsevier, pp. 517–532.
- Frank, R.J., Damasio, H., Grabowski, T.J., 1997. Brainvox: an interactive, multimodal visualization and analysis system for neuroanatomical imaging. *NeuroImage* 5, 13–30.
- Friston, K.J., 1995. Commentary and opinion: II. Statistical parametric mapping: ontology and current issues. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 15, 361–370.
- Frith, C.D., Friston, K., Liddle, P.F., Frackowiak, R.S., 1991. Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B Biol. Sci.* 244, 241–246.
- Furst, M., Aharonson, V., Levine, R.A., Fullerton, B.C., Tadmor, R., Pratt, H., Polyakov, A., Korczyn, A.D., 2000. Sound lateralization and interaural discrimination. Effects of brainstem infarcts and multiple sclerosis lesions. *Hear. Res.* 143, 29–42.
- Gaymard, B., Rivaud, S., Cassarini, J.F., Dubard, T., Rancurel, G., Agid, Y., Pierrot-Deseilligny, C., 1998. Effects of anterior cingulate cortex lesions on ocular saccades in humans. *Exp. Brain Res.* 120, 173–183.
- Godefroy, O., Duhamel, A., Leclerc, X., Saint Michel, T., Henon, H., Leys, D., 1998. Brain-behaviour relationships. Some models and related statistical procedures for the study of brain-damaged patients. *Brain* 121 (Pt 8), 1545–1556.
- Greenlee, M.W., Smith, A.T., 1997. Detection and discrimination of first- and second-order motion in patients with unilateral brain damage. *J. Neurosci.* 17, 804–818.
- Haaland, K.Y., Harrington, D.L., Knight, R.T., 2000. Neural representations of skilled movement. *Brain* 123, 2306–2313.
- Habib, M., Demonet, J.F., Frackowiak, R., 1996. Cognitive neuroanatomy of language: contribution of functional cerebral imaging. *Rev. Neurol. (Paris)* 152, 249–260.
- Henry, J.D., Crawford, J.R., 2004. A meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychology* 18, 621–628.
- Hillis, A.E., Work, M., Barker, P.B., Jacobs, M.A., Breese, E.L., Maurer, K., 2004. Re-examining the brain regions crucial for orchestrating speech articulation. *Brain* 127, 1479–1487.
- Ihaka, R., Gentleman, R., 1996. R: a language for data analysis and graphics. *J. Comput. Graph. Stat.* 5, 299–314.
- Indefrey, P., Levelt, W., 2000. The neural correlates of language production. In: Gazzaniga, M.S. (Ed.), *The New Cognitive Neurosciences*. MIT Press, pp. 845–880.
- Karnath, H.O., Fruhmann Berger, M., Kuker, W., Rorden, C., 2004a. The anatomy of spatial neglect based on voxelwise statistical analysis: a study of 140 patients. *Cereb. Cortex* 14, 1164–1172.
- Karnath, H.O., Fruhmann Berger, M., Zopf, R., Kuker, W., 2004b. Using SPM normalization for lesion analysis in spatial neglect. *Brain* 127, E10 (author reply E11).
- Kertesz, A., 1993. Clinical forms of aphasia. *Acta Neurochir., Suppl.* 56, 52–58.
- Kinkingnehun, S.R., du Boisguéhenec, F., Golmard, J.-L., Zhang, S.X., Levy, R., Dubois, B., 2004. Anatomoclinical overlapping maps (AnaCOM): a new method to create anatomo-functional maps from neuropsychological tests and structural MRI scan of subjects with brain lesions. *Medical Imaging'04*, San Diego, CA, 14–19 February, pp. 583–592.
- Krainik, A., Lehericy, S., Duffau, H., Capelle, L., Chainay, H., Cornu, P., Cohen, L., Boch, A.L., Mangin, J.F., Le Bihan, D., Marsault, C., 2003. Postoperative speech disorder after medial frontal surgery: role of the supplementary motor area. *Neurology* 60, 587–594.
- Leger, A., Demonet, J.F., Ruff, S., Aithamon, B., Touyeras, B., Puel, M., Boulanouar, K., Cardebat, D., 2002. Neural substrates of spoken language rehabilitation in an aphasic patient: an fMRI study. *NeuroImage* 17, 174–183.
- Lehericy, S., Duffau, H., Cornu, P., Capelle, L., Pidoux, B., Carpentier, A., Auliac, S., Clémenceau, S., Sichez, J.P., Bitar, A., Valéry, C.A., Van Effenterre, R., Faillot, T., Srouf, A., Fohanno, D., Philippon, J., Le Bihan, D., Marsault, C., 2000. Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *J. Neurosurg.* 92, 589–598.
- Lekwuwa, G.U., Barnes, G.R., 1996. Cerebral control of eye movements: I. The relationship between cerebral lesion sites and smooth pursuit deficits. *Brain* 119, 473–490.
- Lezak, M., 1995. *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press.
- Lippitz, B., Mindus, P., Meyerson, B.A., Kihlstrom, L., Lindquist, C., 1997. Obsessive compulsive disorder and the right hemisphere: topographic analysis of lesions after anterior capsulotomy performed with thermo-coagulation. *Acta Neurochir., Suppl.* 68, 61–63.
- Makale, M., Solomon, J., Patronas, N.J., Danek, A., Butman, J.A., Grafman, J., 2002. Quantification of brain lesions using interactive automated software. *Behav. Res. Methods Instrum. Comput.* 34, 6–18.
- Milea, D., Lehericy, S., Rivaud-Pechoux, S., Duffau, H., Lobel, E., Capelle, L., Marsault, C., Berthoz, A., Pierrot-Deseilligny, C., 2003. Antisaccade deficit after anterior cingulate cortex resection. *NeuroReport* 14, 283–287.
- Mort, D.J., Malhotra, P., Mannan, S.K., Rorden, C., Pambakian, A., Kennard, C., Husain, M., 2003. The anatomy of visual neglect. *Brain* 126, 1986–1997.
- Parvizi, J., Damasio, A.R., 2003. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain* 126, 1524–1536.
- Paulesu, E., Goldacre, B., Scifo, P., Cappa, S.F., Gilardi, M.C., Castiglioni, I., Perani, D., Fazio, F., 1997. Functional heterogeneity of left inferior frontal cortex as revealed by fMRI. *NeuroReport* 8, 2011–2017.
- Phelps, E.A., Hyder, F., Blamire, A.M., Shulman, R.G., 1997. fMRI of the prefrontal cortex during overt verbal fluency. *NeuroReport* 8, 561–565.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rosa, A., Masmoudi, K., Rivaud, S., Gaymard, B., 1991. Saccade deficits after a unilateral lesion affecting the superior colliculus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 54, 1106–1109.
- Price, J.B.a.C., 2001. Functional neuroimaging of language. *Handbook of Functional Neuroimaging of Cognition*. Roberto Cabeza and Alan Kingstone, pp. 187–251.
- Regan, D., Giaschi, D., Sharpe, J.A., Hong, X.H., 1992. Visual processing of motion-defined form: selective failure in patients with parietotemporal lesions. *J. Neurosci.* 12, 2198–2210.
- Rivaud, S., Muri, R.M., Gaymard, B., Vermersch, A.I., Pierrot-Deseilligny, C., 1994. Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. *Exp. Brain Res.* 102, 110–120.
- Rivière, D., Papadopoulos-Orfanos, D., Régis, J., Mangin, J.-F., 2000. A Structural Browser of Brain Anatomy. HBM, San Antonio.
- Rorden, C., Karnath, H.O., 2004. Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nat. Rev., Neurosci.* 5, 813–819.
- Sarter, M., Berntson, G.G., Cacioppo, J.T., 1996. Brain imaging and cognitive neuroscience. Toward strong inference in attributing function to structure. *Am. Psychol.* 51, 13–21.
- Stippich, C., Mohammed, J., Kress, B., Hahnel, S., Gunther, J., Konrad, F., Sartor, K., 2003. Robust localization and lateralization of human language function: an optimized clinical functional magnetic resonance imaging protocol. *Neurosci. Lett.* 346, 109–113.
- Stufflebeam, S.M., Levine, R.A., Gardner, J.C., Fullerton, B.C., Furst, M., Rosen, B.R., 2000. Objective detection and localization of multiple sclerosis lesions on magnetic resonance brainstem images: validation with auditory evoked potentials. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 11, 231–258.
- Stuss, D.T., Alexander, M.P., Hamer, L., Palumbo, C., Dempster, R., Binns, M., Levine, B., Izukawa, D., 1998. The effects of focal anterior and posterior brain lesions on verbal fluency. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 4, 265–278.
- Tranel, D., Damasio, H., Damasio, A.R., 1997. A neural basis for the retrieval of conceptual knowledge. *Neuropsychologia* 35, 1319–1327.
- Tyler, L.K., Marslen-Wilson, W., Stamatakis, E.A., 2005. Dissociating

- neuro-cognitive component processes: voxel-based correlational methodology. *Neuropsychologia* 43, 771–778.
- Van der Werf, Y.D., Scheltens, P., Lindeboom, J., Witter, M.P., Uylings, H.B., Jolles, J., 2003. Deficits of memory, executive functioning and attention following infarction in the thalamus; a study of 22 cases with localised lesions. *Neuropsychologia* 41, 1330–1344.
- Warburton, E., Price, C.J., Swinburn, K., Wise, R.J., 1999. Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 66, 155–161.
- Yekutieli, D., Benjamini, Y., 1999. Resampling-based false discovery rate controlling multiple test procedures for correlated test statistics. *J. Stat. Plan Infer.* 82, 171–196.

## Introduction à l'article 4:

### **The functional architecture of the left posterior and lateral prefrontal cortex in Humans**

Une fois la méthode AnaCOM validée, nous avons pu l'utiliser pour tester l'existence d'une spécialisation de différentes sous-régions et la nature de cette spécialisation, à l'aide du même paradigme de n-back multi domaine que dans l'article 2. Cette étude AnaCOM comprend 37 patients présentant une lésion focale du CPF. Notre groupe lésionnel nous permet d'explorer la majeure partie du CPFL gauche (à l'exception du pôle frontal), mais très peu le CPF droit. Les cartographies statistiques obtenues par la méthode AnaCOM sont comparées aux activations obtenues en IRM fonctionnelle à l'aide des mêmes tâches expérimentales.

Pris dans leur ensemble, les résultats montrent de façon concordante que :

- le CPF est requis à partir d'un certain niveau de traitement, i.e. le 3-back dans cette expérience

- et que pour ce niveau de traitement, il existe une hétérogénéité fonctionnelle au sein du CPFL gauche. En effet, nous observons dans les régions postérieures du CPFL des régions spécifiques de la nature de l'information à traiter (le gyrus frontal inférieur pour le matériel verbal, et le sillon frontal supérieur pour le matériel spatial). Nous observons également des régions multimodales, sensibles au niveau de traitement quelque soit la nature de l'information.

Ces résultats suggèrent un modèle d'organisation du CPFL différent des modèles classiquement décrits, un modèle hybride, dans lequel à la fois la nature des informations et le niveau de traitement interviennent.

## **Article 4: The functional architecture of the left posterior and lateral prefrontal cortex in Humans**

Emmanuelle Volle, MD, Serge Kinkingnéhun, PhD, Jean-Baptiste Pochon, PhD, Karl Mondon, MD, Michel Thiebaut de Schotten, PhD, Magali Seassau, PhD, Laurent Renie, MD, Foucaud du Boisgucheneuc, MD , Hugues Duffau, MD, Yves Samson, MD, Bruno Dubois, MD and Richard Levy, MD, PhD

## **ABSTRACT**

The anatomical and functional organization of the prefrontal cortex (PFC) is one of the most debated issues in cognitive and integrative neurosciences. The aim of this study is to determine whether the human lateral PFC is organized according to the domain of information, to the level of the processing or to both of these dimensions. In order to clarify this issue, we have designed an experimental protocol that combines an fMRI study in healthy subjects (n = 12) and a voxel-by-voxel lesion mapping study in patients with focal lesions of the PFC (n = 37) compared to normal controls (n = 48). Each method used the same original cognitive paradigm (« the domain n-back tasks ») that tests by a cross-dimensional method the domain of information (verbal, spatial, figurative) and the level of processing (from 1- to 3-back). Converging data from the two methods demonstrate that the left posterior lateral PFC is critical for the higher levels of cognitive control and it is organized into functionally different subregions. These findings argue in favor of a hybrid model of organization of the left posterior lateral PFC in which domain-oriented (non-spatial and spatially-oriented) and cross-domain executive-dependant regions co-exist, reconciling previously divergent data.

In retrorolandic regions, integration of perceptual information is partially segregated into a dorsal stream, oriented toward spatial cognition, and a ventral stream, involved in cognition based on object features (Ungerleider LG and JV Haxby, 1994). An essential issue in understanding the general architecture of the cerebral cortex is to determine whether this functional orientation is maintained in more anterior cortical areas (i.e., the lateral prefrontal cortex [LPFC]), involved in the elaboration of non-automatic goal-directed actions and cognitive control. Yet, there is a debate on the anatomical and functional organization of the LPFC. One model stipulates an anatomical and functional segregation based on the domain of the information being processed (Awh E et al., 1995; Courtney SM et al., 1998; Courtney SM et al., 1996; Goldman-Rakic P, 1987; Levy R and PS Goldman-Rakic, 2000; Smith EE and J Jonides, 1999). Alternatively, several other models postulate a segregation based on the nature of processing or underline the functional importance of supra or cross-modal integration in the LPFC (Duncan J and AM Owen, 2000; Koechlin E et al., 2003; Miller EK and JD Cohen, 2001; Owen AM et al., 1996; Petrides M, 2005). It is worth of note that these models mostly rely on data obtained in the monkey and functional imaging studies in humans. However : (i) the precise localization of functions cannot be directly transposed from monkeys to humans because of significant interspecies macroscopic anatomical differences (Fuster J, 1997; Petrides M and DN Pandya, 1999) and, (ii) in humans, functional imaging cannot formally demonstrate whether one given region of a functional network is critical (i.e., the cognitive process cannot be implemented without this region) or accessory (i.e., the cognitive process can be partially or fully functional without it).

Lesions studies in humans are useful to complement the above methodological approaches. Indeed, they rely on a principle which holds that a sustained functional deficit occurring after a focal brain lesion implies that the damaged area is critical for the tested function (Rorden C and HO Karnath, 2004). New techniques of lesion studies, such as voxel-by-voxel lesion mapping allow precise clinical-radiological correlations by testing all damaged voxels and do not require a pathological control group in order to establish anatomical-functional dissociations. The use of such methods has produced consistent results for assessment of the contribution of given brain regions to cognitive processes (Rorden C and HO Karnath, 2004).

Here, we address the issue of the functional and anatomical organization of the LPFC using a combined approach that includes: (i) a voxel-by-voxel lesion mapping study applied to patients with focal prefrontal lesion; (ii) an fMRI study in healthy subjects; (iii) the use of the same cognitive paradigm (the domain n-back paradigm; Fig. 1) in the fMRI and lesion

studies, that allows to test two factors of interest: the domain of information and the level of processing.

With the convergence of these methodological approaches, we can expect to answer the following question: Is the LPFC anatomically and functionally organized according to the domain of information, to the level of the processing or to both of these dimensions?

## **MATERIAL AND METHODS**

These studies were approved by an institutional ethics committee for biomedical research (CCPPRB of the Pitié Salpêtrière Hospital) and all subjects provided informed consent.

### **The experimental cognitive paradigm: the domain n-back tasks (Fig. 1)**

*The domain n-back tasks adapted for the lesion study (Fig. 1A).* Tasks were based on the *n*-back procedure (Braver TS et al., 1997; Cohen JD et al., 1997; Owen AM et al., 2005), in which the subject has to indicate whether a visual stimulus presented on the screen (the *target* stimulus) is similar to or different from a previously presented stimulus (the *cue* stimulus). This procedure requires the relevant information to be maintained and updated in working memory (WM). Two dimensions were explored: 1) the level of processing (*complexity*) within WM, with three different levels: 1-back (maintenance of one item of information in WM in the interval between the cue and target stimuli), 2- and 3-back (interposition of one or two *distractors* respectively, between the cue and target stimuli, each *distracter* becoming the cue for the next trial); 2) the nature of the stimuli being processed (*domain*), with three different materials: different locations of squares on a matrix of several squares (the *spatial n-back* task), different pre-selected men's faces (the *face n-back* task) and different pre-selected letters (the *letter n-back* task). Therefore, the domain *n*-back procedure followed a factorial design, crossing the two dimensions (complexity and domain processing), yielding a total of nine task conditions.

All tasks were computerized and participants were seated in front of a computer screen. The examiner stood behind the subject throughout the testing procedure. Each *n*-back task started with the first cue stimulus (a square, a man's face or a letter) being presented on the screen for 3 sec. The subject had three seconds to answer aloud *same* or *different*. After a 1 sec. inter-stimulus interval, a new stimulus appeared on the screen. In the spatial *n*-back task, the visual stimulus was a blue square presented randomly in one of six possible locations on a dark screen. In the face *n*-back task, the stimulus was a man's face among eight possible faces, and was presented centrally in the visual field. These faces were selected from Warrington's

Recognition Memory Test for Faces. In the letter n-back task the stimulus was a capital letter among seven possible letters selected for their frequency of occurrence, and was presented centrally in the visual field. Each task consisted of three blocks of 15 recorded responses to cue/target stimuli (16, 17 and 18 stimuli were presented in the 1, 2 and 3-back tasks, respectively). All patients were given a training block of the tasks for each of three levels of n-back using a material (different colored shapes) not subsequently used in the testing procedure. The total duration of one session was about 70 minutes.

Tasks were designed and controlled in a pilot study involving 23 healthy controls (detailed in du Boisgueheneuc F et al., 2006), in order to match performances between different domain stimuli (i.e., there was no statistically significant difference between spatial, face and letter tasks at each step of the n-back).

***The domain n-back tasks adapted for the fMRI study (Fig. 1B).*** Subjects performed a variant of the domain n-back tasks using letters and spatial items as memoranda. The domain n-back tasks were in most aspects similar to the tasks performed by the patients in the lesion study. Only a few changes were made in order to fit with the fMRI session: (i) a control task was added in order to perform comparisons with a condition that was similar in sensorimotor parameters but that did not include WM processing. The control task, called "0-back" consisted of detecting a pre-specified item (i.e., letter 'X' for the letter n-back task) when it appeared on the screen; (ii) because of time constraints related to an fMRI session, it was necessary to shorten the paradigm. The face n-back tasks were not performed, given the fact that spatial and verbal domains were the most contrasted domains and should be kept for the fMRI study; therefore, it was possible to build a factorial design crossing four levels of complexity (0-, 1-, 2-, and 3-back) and two domains (letter and spatial), yielding a total of eight conditions (90 stimuli were presented per condition); (iii) At difference with the lesion study, where trials were blocked by levels of complexity, in the fMRI study, each of the 8 conditions was presented pseudo-randomly during a block. Spatial and verbal n-back tasks were pooled in separate runs, and alternated. Half of the subjects began with a verbal run and the other with a spatial one. Each condition was performed six times across the fMRI session. The total duration of a session was approximately 45 min and included six trials of each of the eight conditions. Each trial lasted 50 sec. and consisted of a series of 15 stimuli preceded by a 3.5 sec. presentation of task instructions, and a 1.5 sec. pause. Stimuli were presented for 2 sec. followed by a 1 sec. cross fixation interstimulus interval. For each stimulus, the subject

had three seconds to provide a response by clicking on a right (□same□) or a left (□different□) button. Trials were separated by a 7.5 sec. inter-trial interval (ITI), providing a rest period.

## **Subjects**

**Lesion study** (see table 1, giving patient details, and Fig. 2 for structural imaging). Patients were recruited from the Neurosurgery and the Neurovascular Departments of *La Pitié-Salpêtrière Hospital* (Paris, France). Patients included in the study were selected on the basis of the following inclusion criteria: (i) the presence of a single frontal focal lesion, excluding lesions extending to other lobes and confirmed by an anatomical T1 weighted 3D MRI; (ii) the frontal lesion was acquired in adulthood and was not due to an evolving disease (i.e., only patients with a sequellae from an hemorrhage or an ischemic stroke and those with a removal of a low-grade glioma leaving clear margins on post-operative MRI scans were included); (iii) participants were tested at distance (> 1 month) from the onset of the episode responsible for the observable frontal lesion; (iv) participants were able to understand and perform the cognitive tasks; (v) the absence of a prior history of neurological or psychiatric disease. It is important to note that every patient who matched the above criteria was included, regardless of the location of the lesion within the frontal lobes and the pattern of the cognitive deficit. At the time of the inclusion, none of the patients demonstrated sensorimotor or instrumental impairments that would interfere with the n-back tasks.

Statistical analyses for the voxel-by-voxel lesion mapping study required to obtain normative data for the domain n-back tasks from a group of healthy normal subjects matched for age and level of education (Table 1). As a consequence, a group of 48 control subjects was included. Subjects with a history of neurological or psychiatric disease were not included.

**fMRI study.** Twelve right-handed healthy volunteers with no history of neurological or psychiatric disease were included in the study. In order to make comparisons between the regions showing activation in the fMRI study and the results of the lesion study, subjects included in the fMRI study were matched for age and level of education with the patients and normal controls included in the lesion study (Table 1). Therefore, it is important to note that the subjects included in the fMRI study were older than the ones usually included in fMRI studies with normal control subjects. This adaptation of the protocol seemed essential to avoid biases in comparing the fMRI study to the lesion study (where patients and controls were older than in most of the previously published fMRI studies regarding the n-back tasks).

## Data acquisition and analysis of results

### *Lesion study*

The study was performed using a voxel-by-voxel lesion mapping method developed and validated in our laboratory (Anatomo-Clinical Overlapping Maps: AnaCOM; Kinkingnehun et al., 2007). The AnaCOM method allows for statistical analysis to indicate which voxels contribute the most to a given cognitive or behavioral deficit. Inversion recovery three-dimensional fast SPGR contiguous T1-weighted axial slices (thickness: 1.5 mm) were acquired using a 1.5 Tesla scanner. All MRI scans were obtained at the time of evaluation. The T1 images were pre-processed in SPM99 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/>; Wellcome Institute of Cognitive Neurology, London) by spatially normalizing them to the Montreal Neurological Institute (MNI) template. As spatial normalization can be affected by the presence of a brain lesion, each lesion (all signal abnormalities due to the lesion) was manually segmented (using MRICro, <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>) and was used as a mask during the normalization procedure to optimize the brain normalization. This masking procedure was used to weight the normalization to brain rather than non-brain tissue or lesions (Brett M et al., 2001). The spatial normalized images were resliced with a final voxel size of 1.5 x 1.5 x 1.5 mm<sup>3</sup>. The normalized images were then compared to the MNI template to evaluate normalization accuracy. Brain lesions were manually segmented again, this time on the normalized anatomical MRI. For both vascular lesions and surgical removal, the manual segmentation only included damaged areas in which MRI signal abnormalities was close to the CSF signal. This second segmentation, which was used for further statistical analyses, did not include other signal abnormalities at the margin of the infarct or the resection cavity, assuming that these abnormal tissues may remain at least partly functional.

Following these steps, each voxel of each lesion was weighted by the score of the patient in the task of interest (for instance, if a patient scored 28/45 in a given task, all the voxels included in his brain lesion were set at 28), while the rest of the image was set to zero, assuming that the brain lesion was responsible for the patient's deficit. Volumes representing each patient's lesion (n = 37) were then superimposed on a normalized brain, to build the "Maximum Overlap Map". Each voxel value of the map represented the number of patients whose lesion covers the voxel. In these maps, the overlaps of the segmented lesions defined clusters (group of contiguous voxels covered by the same lesions). Statistical analyses were performed in the clusters that were composed of at least three lesions (Kinkingnehun et al. 2007). For these clusters, a Student *t*-test corrected for multiple comparisons (Bonferroni

correction) was performed between the mean performances obtained for each voxel of the cluster and those of the control subjects. Only regions where significance was still present after Bonferroni corrections were considered. It was then possible to obtain statistical maps for each n-back task representing brain regions where the patients' performance statistically differed from that of the control subjects. These statistical maps thus indicated the clusters of voxels within the areas covered by at least three overlaps that contributed the most to a given impairment in the n-back tasks. Regions within the PFC where there were at least three overlaps covered the anterior half of the precentral gyrus (BA 6) including the rolandic operculum, most of the left lateral PFC (BA 8, 9, 44, 45, 46 and part of 47 and lateral 10), the inferior, middle and superior orbital gyri, the anterior insula and subcortical white matter adjacent to the above cortices (Fig. 2 and Fig. 3f). By contrast, the most ventral and medial PFC and a portion of the lateral frontal pole, as well as the right dorsolateral PFC, were poorly covered. Consequently, conclusions are drawn from the analysis of the left lateral frontal cortex. For these areas, statistical maps were generated for each n-back task ( $n = 9$ ) and for each level of complexity ( $n = 3$ ) by pooling tasks from the same level of complexity (1-, 2- and 3-back tasks). These maps identified regions where performances differed significantly from the controls.

### *fMRI*

Visual stimuli were generated by a PC and projected using an active matrix video projector connected to the computer located in the control room and presented on a screen positioned at the foot end of the MRI scanner bore. Subjects viewed the screen through a mirror mounted on the head coil. Subjects' head motion was restricted by using a foam-rubber holder. Subjects responded using two buttons designed for fMRI experiments, connected to the computer and placed in their right and left hand. Imaging was carried out on a 1.5 T scanner (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) using gradient echo-planar imaging, sensitive to blood oxygen level-dependent (BOLD) contrast (repetition time : 2500 ms, echo time : 60 ms, flip angle :  $90^\circ$ , matrix :  $64 \times 64$ , field of view :  $240 \times 240$  mm). Functional images consisted of 16 contiguous axial slices with an in-plane resolution of  $3.75 \times 3.75$  mm and a 5 mm slice thickness that fully covered the frontal lobes. The lower part of the temporal and occipital lobes and the cerebellum were not imaged. For each subject, anatomical high-resolution T1-weighted images were acquired in the same session (inversion-recovery

sequence, inversion time 400 ms, echo time 2 ms, matrix  $256 \times 256$ , field of view  $240 \times 240$  mm<sup>2</sup>, slice thickness 1.5 mm).

Subjects were required to perform six separate runs of eight trials (Fig. 1B). Each trial consisted of an instruction appearing for 5 seconds followed by 15 consecutive stimuli of the n-back tasks (45-s). This latter part (the n-back *per se*) was modeled as an epoch of interest. Other parts were modeled but not analyzed. For each run, 186 volumes of 16 slices were continuously acquired over a total duration of 7 minutes and 45 seconds. The first three images were discarded from further analysis to await a steady state of tissue magnetization.

All analyses were carried out with SPM99 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology; [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)). For each subject, anatomical images were transformed stereotactically with nine linear rigid transformations to the MNI system. Functional imaging data from each run were corrected for motion (six-parameters, rigid-body realignment), normalized to the MNI coordinates and then smoothed with a 5 mm full-width half-maximum (FWHM) Gaussian filter.

Individual (first level) and group (second level) analyses were performed. For both analyses, each voxel was processed using the general linear model. For all individuals, epoch of interest was modeled with a delayed haemodynamic response function (convolution of a standard haemodynamic response with a box-car function). Overall signal differences between runs were also modeled. A temporal cut-off of 230 seconds (i.e., twice the duration of the interval between two similar trials) was applied to filter subject-specific low-frequency drift, mostly related to biological rhythms and to magnetic field drift. Motion effects during scanning were modeled by inclusion of the realignment parameters into the model. To test the hypothesis about regionally specific condition effects, the model estimates associated with the n-back phases were compared using linear contrasts. The resulting set of voxel values for each contrast was used to build SPM {t} maps. The threshold for individual activation was set to  $p < 0.001$  uncorrected.

Individual contrast images of interest were smoothed with a 8mm FWHM Gaussian kernel and used as dependant variables for the random effect group analysis (one-sample-t-test). The threshold for significance was set to  $p < 0.05$ , corrected for multiple comparisons, taking into account the spatial extent of activation based on a cluster-size criterion (i.e., 50 contiguous voxels). Statistical maps were also analyzed at an uncorrected threshold of  $p < 0.001$ .

The main effect of the n-back was obtained by subtracting the 0-back (i.e., the control task) from the 1-, 2-, and 3-back conditions. A linear and parametric contrast of the estimates

was built to isolate brain areas that increasingly vary with complexity (complexity effect). Effects of spatial and verbal domains were assessed by contrasting the letter to the spatial n-back tasks and vice versa.

To analyze the congruency between the fMRI and the lesion studies, statistical maps generated by AnaCOM and those generated by fMRI analysis were coregistered together allowing comparison within the same normalized MNI space. Maps were superimposed on a normalized brain using Anatomist software (<http://brainvisa.info/index.html>) to compare the location of the involved regions. More specifically: (i) ANACOM regions associated with a complexity effect were compared to the fMRI activation as a function of the complexity. These comparisons were aimed at determining the PFC subregions that were complexity-dependent, regardless of the domain of the information being processed; (ii) AnaCOM maps for verbal n-back tasks (1, 2 and 3-back maps) were compared to the fMRI contrasts of the verbal to the spatial n-back tasks for each level of the n-back (for instance, verbal 3-back vs. spatial 3-back), at both the group and the individual levels. These comparisons were aimed at determining whether one or several PFC subregions were oriented toward verbal WM at one or several levels of complexity; (iii) AnaCOM maps for spatial n-back tasks were compared to the fMRI contrasts of the spatial to the verbal n-back tasks for each level of the n-back, at both the group and the individual levels. These comparisons were aimed at determining whether one or several PFC subregions were oriented toward spatial WM at one or several levels of complexity.

## RESULTS

### *Lesion study: Voxel-by-voxel lesion mapping (AnaCOM)*

The mean performance in each task of all the patients taken as a single group is provided in table 2. It should be noted that comparisons between controls and patients (ANOVAs) showed a  $\square$ group effect $\square$  ( $F(1, 83) = 19.31; p = 0.000033$ ; mean performance for n-back tasks of the patient group being inferior to that of the control group), an interaction  $\square$ group x complexity $\square$  ( $F(2,166) = 7.81; p = 0.000573$ ; performance being lower in the group of patients as a function of the increase of the n in the n-back tasks). No interaction was observed for the  $\square$ group x domain $\square$  ( $F(2,166) < 1$ ; NS) and for the  $\square$ group x modality x complexity $\square$  ( $F(4,332) < 1$ ; NS). More importantly, no statistical correlation was found between performance in each

of the n-back tasks and (i) the delay between the onset of the stroke or the surgical procedure and the experimental study, and (ii) the volume of the lesions.

After corrections for multiple statistical comparisons, AnaCOM maps of the 1- and 2-back tasks (for each domain tested) revealed no voxel within the covered PFC regions that showed a statistical difference when compared to the performance of the control subjects. By contrast, AnaCOM maps showed several clusters of voxels significantly associated with a deficit in the 3-back tasks (Fig. 3; Table 3). In particular, we found within the left LPFC (i) regions commonly involved for all domains, and (ii) topographical dissociations according to domain.

Indeed when pooling the spatial, verbal and face 3-back tasks together (Fig. 3a; Table 3), two clusters in the posterior part of the middle frontal gyrus were statistically significant ( $p < 6.12 \times 10^{-5}$ ): one cluster was located in BA 46 and the other in BA 9 and 8. A third cluster was located along the inferior third of the precentral sulcus (from the operculum to the junction between the precentral sulcus and the inferior frontal sulcus).

Areas specifically associated with a deficit in the verbal 3-back task ( $p < 6.56 \times 10^{-5}$ ; Fig. 3b; Table 3) were a subregion of the posterior part of the left inferior frontal gyrus (*pars triangularis*; area 45) and a portion of the middle frontal gyrus (BA 46).

For the spatial 3-back task, areas specifically associated with a deficit ( $p < 6.47 \times 10^{-5}$ ; Fig. 3c; Table 3) were observed within the posterior part of the left superior frontal sulcus and adjacent superior frontal gyrus (BA 8), extending to the surrounding white matter, the posterior part of the middle frontal gyrus (BA 46 and 9), the left cingulate gyrus (BA 32), the medial superior frontal gyrus and adjacent supplementary motor area (BA 8 and 6) and an areas in the left white matter (located between the corona radiata and callosal fibers, above the body and head of the left caudate nucleus).

For the face 3-back task, only a small cluster in the inferior third of the precentral sulcus reached statistical significance ( $p < 8.04 \times 10^{-5}$ ), in an area that overlapped with the other 3-back maps (Fig. 3d; Table 3).

In sum, the voxel-by-voxel lesion study showed that: (i) a portion of the middle frontal gyrus (BA 46 and BA 9/8) and an area located in the inferior third of the precentral sulcus contributed to the deficit observed in the 3-back tasks, irrespective of the domain tested; (ii) a left posterior portion of the inferior frontal gyrus (BA 44/45) contributed to the verbal 3-back deficit; (iii) a posterior portion of the superior frontal gyrus and sulcus (BA 6/8/9) contributed to the deficit in the spatial 3-back task.

### *fMRI study*

Behavioral performances are provided in table 2. ANOVAs performed in healthy fMRI subjects showed no effect of the domain ( $F(1, 11) = 4, 25$ ; NS), but a significant complexity effect ( $F(3, 33) = 55, 21$ ;  $p < 0.001$ ), (i.e., performance decreased as the complexity increased).

The comparison between the performance of healthy subjects included in the fMRI study and that of the control subjects included in AnaCOM study showed no group effect ( $F(1,58) = 0,24$ ; NS), no interaction group x domain ( $F(1,58) = 0,75$ ; NS) but an interaction group x complexity ( $F(2,116) = 8,52$ ;  $p < 0.001$ ; performances in 3-back tasks were lower in the AnaCOM control group than in the fMRI healthy group).

When all the n-back tasks were pooled and compared to the control task (the 0-back), activation was observed bilaterally in parietal, medial and lateral premotor, and lateral prefrontal regions (Fig. 4a).

Regions where the haemodynamic signal varied parametrically with the increase in complexity of the n-back tasks (complexity effect), for both domains of information, included the left and right inferior and superior parietal lobules and the intraparietal sulcus (BA 7 and 40), the left and right lateral premotor cortex (BA 6), supplementary motor area (BA 6/8), , the left and right posterior portions of the middle frontal gyrus (BA 46 and 9/46), and the right frontal pole (BA 10) (Fig. 4b; table 4).

When all the verbal n-back tasks (1-, 2- and 3-back) were compared to all the spatial n-back tasks, activation was found in a large area within the left inferior frontal gyrus that extended to the adjacent inferior precentral gyrus (BA 6, 44 and 45). This area was also found activated when the verbal 3-back task was compared to the spatial 3-back task (Fig. 4c; table 4). Activation was also observed in the right posterior insula, the right posterior superior temporal gyrus and the left posterior cingulate region. The reverse contrast (all spatial vs. all verbal) evidenced bilateral activation in the superior parietal lobules, the intraparietal sulcus and the precuneus. In addition, the comparison of the spatial to the verbal 3-back tasks evidenced a bilateral activation of the posterior half of the superior frontal sulcus (BA 8; Fig. 4d; table 4).

In sum, activation in the LPFC increased in intensity and size along with the increase in complexity in areas usually ascribed to WM. Within the LPFC, an area located in the middle frontal gyrus was found sensitive to the complexity of the task, irrespective of the domain tested, while a relative dissociation was observed in other subregions according to the

domain of the information being processed: the verbal 3-back task specifically activated the left inferior frontal gyrus and the spatial 3-back task specifically activated the superior frontal sulcus.

***Comparison of the voxel-by-voxel lesion and fMRI maps for the 3-back tasks (Fig. 5 and 6)***

Both methods showed regions in the LPFC involved in the n-back tasks in a complexity-dependant manner. Among these regions, some were common to verbal and spatial domains and others were domain-specific.

AnaCOM study showed that a lesion in the left posterior middle frontal gyrus (BA 8/9/46) was associated with an impairment of both verbal and spatial 3-back tasks. When compared to the fMRI study, this AnaCOM region overlapped with the activated area (BA 46) associated with the complexity effect, irrespective of the domain tested. Data from both AnaCOM and fMRI thus indicate that the left and posterior middle frontal gyrus is a complexity-dependant area, regardless of the domain being tested (Fig. 6).

AnaCOM study showed that a lesion in the left posterior inferior frontal gyrus (BA 44/45) was associated with an impairment of the verbal 3-back task. When compared to the fMRI study, this AnaCOM region overlapped with the activated area (BA 44/45) observed when the verbal 3-back task was contrasted to the spatial 3-back tasks (Fig. 4c and 5). Moreover, Fig. 5 shows that for 9 of the 12 subjects, the individual maxima of activation for this contrast overlapped or are located at a very close distance to the AnaCOM region. These converging data from both AnaCOM and fMRI thus indicate that the left and posterior inferior frontal gyrus is preferentially oriented toward verbal WM, in a complexity-dependant manner (Fig. 6).

AnaCOM study showed that a lesion in the left posterior superior frontal gyrus (BA 6/8/9) was associated with an impairment of the spatial 3-back task. The maxima of activation in the fMRI study, when the spatial 3-back task was contrasted to the verbal 3-back task, was also located in the posterior superior frontal gyrus, a few mm caudal to the AnaCOM region (MNI coordinates: -33, 0, 54, for the maxima of activation in the fMRI study; -22, 12, 42 for the AnaCOM region and) (Fig. 4d and 5). It is important to note that, in the fMRI study, 11 out of the 12 subjects showed a maxima of activation that overlapped or are located at a very close distance to the AnaCOM region (Fig.5). Altogether, the combination of the AnaCOM and fMRI data suggests that the left posterior superior frontal gyrus (BA 6/8/9) is preferentially oriented toward spatial WM, in a complexity-dependant manner (Fig. 6).

## DISCUSSION

The present study suggests a topographical organization of the left posterior LPFC that none of the previous models fully depicts. Indeed, the present data argue for a hybrid model of organization in which the posterior half of the left LPFC is only critical for the higher levels of processing in working memory, and where domain-oriented and cross- (or supra-) domain subregions coexist.

### *The posterior LPFC and executive processing*

The fMRI study demonstrates a parametric effect of complexity (i.e., the higher the complexity, the more activated is the WM network) in the intraparietal sulci, the lateral premotor cortex and the LPFC, as previously reported in younger adult subjects (Braver TS et al., 1997; Owen AM et al., 2005). Accordingly, the comparison of frontal patients and control subjects showed a "group x complexity" interaction. Moreover, the data obtained in AnaCOM showed that LPFC lesions only induce a significant decrease in performance in the 3-back tasks, not observed in the 1- and 2-back tasks. These results suggest that the posterior LPFC, although contributing to all aspects of WM processing (as shown by fMRI), is a critical region only for WM operations requiring a high demand in executive processing. This interpretation is supported by lesion (D'Esposito M and BR Postle, 1999; du Boisgueheneuc F et al., 2006; Muller NG et al., 2002) and functional imaging (Braver TS et al., 1997; Manoach DS et al., 1997; Pochon JB et al., 2001; Volle E et al., 2005) studies showing that the LPFC is necessary for tasks involving a high demand on executive processing but not for tasks that only require the simple maintenance of items in short-term memory. The 3-back tasks involve several executive processes such as building the temporal ordering of mental representations and updating them, linking and compressing items in memory, inhibiting distracters, selecting and organizing the forthcoming responses. All these processes have been linked to the LPFC and particularly to the mid-dorsolateral PFC-BA (9/46) (Owen AM et al., 1998; Pochon JB et al., 2001; Postle BR, 2006; Rowe JB et al., 2000; Sakai K et al., 2002; Volle E et al., 2005). Although our study was not designed to specifically determine which of these mechanisms was particularly related to the functions of the LPFC, the fact that a deficit was only observed for the 3-back tasks suggests that the left posterior LPFC is critical for one or several of the executive processes that are necessary to permanently rehearse and update three items or more in short-term memory. In sum, the left posterior LPFC is recruited specifically when processing demand increases, a condition represented in the present study by the 3-back tasks.

### ***The functional heterogeneity of the left posterior LPFC***

Converging data from fMRI and AnaCOM show that the subregion contributing the most to the spatial 3-back deficit is located in the left posterior portion of the superior frontal sulcus and gyrus, encompassing most of BA 8 and the caudal portion of BA 9. From an anatomical and functional point of view, this spatial subregion is rostral to the FEF (Lobel E et al., 2001; Paus T, 1996). The epicenter of activation in the fMRI study for the spatial 3-back task is located a few millimeters caudally to the cluster found in the lesion study and partially overlaps with the FEF. It is, however, unlikely that the foci (lesion or activation) found in our study involve an area whose main function is to control saccadic eye-movements. Indeed, if this was the case, one would also expect the deficit to occur in the spatial 1-back and 2-back tasks that require to control or trigger eye-movements at the same level as in the 3-back task. On the contrary, the deficit suggests that the incriminated area is involved in cognitive rather than in motor control. In support of this interpretation, several studies have shown that an area in the posterior superior frontal gyrus, at coordinates that overlap the loci found in our study, is specialized in spatial cognitive processing including the shift of spatial attention and spatial WM (Awh E et al., 2006 ; Courtney SM et al., 1998; Haxby JV et al., 2000; Husain M and C Rorden, 2003), particularly when the load and complexity increase, as in 3-back tasks (Carlson S et al., 1998; Cohen JD et al., 1997; Nystrom LE et al., 2000). Furthermore, patients whose PFC lesion spares the posterior and lateral superior frontal gyrus performed normally in spatial WM tasks (D'Esposito M and BR Postle, 1999). Interestingly, this area is more activated in the spatial than in the shape n-back tasks (Nystrom LE et al., 2000). In addition, evidence from fiber tracking techniques indicates that the discussed area is part of a parietal-frontal network involved in spatial WM (Klingberg T, 2006; Olesen PJ et al., 2003). The AnaCOM results also showed an extension to the white matter of the foci associated with impairments in the 3-back tasks, suggesting that the subcortical extensions contribute to the impairment by disconnecting several functional subregions involved in spatial WM. The anatomical connectivity in humans between the evidenced subcortical and cortical regions needs further explorations (Schmahmann JD et al., 2007). Altogether, our study and others argue for the existence of a cognitive spatial area located in the posterior portion of the superior frontal gyrus (mostly in BA 8) involved in spatial WM when the executive demand surpasses a certain threshold, such as in the spatial 3-back task.

Converging results from the fMRI and AnaCOM also evidence that the posterior segment of the left inferior frontal gyrus is oriented toward verbal WM. This area is involved

in verbal WM, and particularly in the rehearsal component of the phonological loop (Awh E et al., 1995; Paulesu E et al., 1993). As rehearsal processing is also present in the 1- and 2-back tasks, an alternative and likely explanation for the deficit only occurring in the 3-back task is that, again, this region is sensitive to the increase in executive demand, as previously suggested (Braver TS et al., 1997; Cohen JD et al., 1997). As a whole, these data suggest that the posterior portion of the left inferior frontal gyrus is oriented toward verbal WM when executive demand surpasses a certain threshold of executive control. This involvement in verbal WM share similarities with that of the posterior superior frontal gyrus for spatial WM, suggesting that both regions may perform similar WM processing but for different domains.

In AnaCOM, no cluster was found to be specifically face-oriented. This may be due to a lesser degree of specialization of the left inferior PFC or to a right frontal dominance for face processing in humans not evidenced because of the few overlaps in the right hemisphere in the present study.

Another LPFC region, located in the middle frontal gyrus (in the posterior  $\square$ mid-dorsolateral $\square$  PFC - rostral BA 8, posterior BA 9/46) is found by the two methods to contribute to the 3-back tasks. In the fMRI study, this region is activated by the two domains tested (verbal and spatial), and in AnaCOM, this region contributes to the deficit observed in the spatial, letter and face 3-back tasks. This set of data argues for a supra- or cross-domain involvement of this area for cognitive processing. This finding is in line with functional studies in humans failing to demonstrate a domain-specific segregation within the mid-dorsolateral PFC, but rather suggesting an organization according to processing distinctions (Owen AM et al., 1998; Petrides M, 2005) or a holistic organization in which the dorsolateral PFC plays a global and flexible role in executive control, regardless of any distinctions in terms of processing or domain (Duncan J and AM Owen, 2000; Miller EK and JD Cohen, 2001; Muller NG and RT Knight, 2006). In addition, a subregion located along the inferior portion of the precentral sulcus was also found to be involved in the 3-back tasks, irrespective of the domain being processed. This subregion encompassed an area (the so-called  $\square$ inferior frontal junction $\square$ ) that has recently been found activated in a series of tasks requiring executive control but not specific of one given process or domain (Derrfuss et al., 2005).

In sum, these data show that the involvement of the left posterior LPFC in tasks involving a high level of executive processing is topographically heterogeneous: some subregions are preferentially oriented toward one domain of information, whereas others are sensitive to all domains tested, suggesting for the latter subregions a cross- or supra-domain

involvement in executive control. Finally, these data are of importance to neurologists and neurosurgeons as they provide more precise information on the expected cognitive sequelae following left posterior LPFC lesions.

## REFERENCES

- Awh E, Smith E, Jonides J. 1995. Human rehearsal processes and the frontal lobes: PET evidence. *Ann New York Acad Sci* 769: 97-119.
- Awh E, Vogel EK, Oh SH. 2006. Interactions between attention and working memory. *Neuroscience* 139: 201-208.
- Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC. 1997. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 5: 49-62.
- Brett M, Leff AP, Rorden C, Ashburner J. 2001. Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *Neuroimage* 14: 486-500.
- Carlson S, Martinkauppi S, Rama P, Salli E, Korvenoja A, Aronen HJ. 1998. Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 8: 743-752.
- Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, Nystrom LE, Noll DC, Jonides J, Smith EE. 1997. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 386: 604-608.
- Courtney SM, Petit L, Maisog JM, Ungerleider LG, Haxby JV. 1998. An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science* 279: 1347-1351.
- Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby JV. 1996. Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cereb Cortex* 6: 39-49.
- D'Esposito M, Postle BR. 1999. The dependence of span and delayed-response performance on prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 37: 1303-1315.
- du Boisgueheneuc F, Levy R, Volle E, Seassau M, Duffau H, Kinkingnehun S, Samson Y, Zhang S, Dubois B. 2006. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain* 129: 3315-3328.
- Duncan J, Owen AM. 2000. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 23: 475-483.
- Fuster J. 1997. *The prefrontal cortex*. New York: Raven Press.
- Goldman-Rakic P. 1987. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: *Handbook of physiology*, Mouncastle FPaU, ed. Washington: The American Physiological Society. pp 373-417.

- Haxby JV, Petit L, Ungerleider LG, Courtney SM. 2000. Distinguishing the functional roles of multiple regions in distributed neural systems for visual working memory. *Neuroimage* 11: 380-391.
- Husain M, Rorden C. 2003. Non-spatially lateralized mechanisms in hemispatial neglect. *Nat Rev Neurosci* 4: 26-36.
- Klingberg T. 2006. Development of a superior frontal–intraparietal network for visuo-spatial working memory. *Neuropsychologia* 44: 2171-2177.
- Koechlin E, Ody C, Kouneiher F. 2003. The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science* 302: 1181-1185.
- Levy R, Goldman-Rakic PS. 2000. Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 133: 23-32.
- Lobel E, Kahane P, Leonards U, Grosbras M, Lehericy S, Le Bihan D, Berthoz A. 2001. Localization of human frontal eye fields: anatomical and functional findings of functional magnetic resonance imaging and intracerebral electrical stimulation. *J Neurosurg* 95: 804-815.
- Manoach DS, Schlag G, Siewert B, Darby DG, Bly BM, Benfield A, Edelman RR, Warach S. 1997. Prefrontal cortex fMRI signal changes are correlated with working memory load. *Neuroreport* 8: 545-549.
- Miller EK, Cohen JD. 2001. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24: 167-202.
- Muller NG, Knight RT. 2006. The functional neuroanatomy of working memory: Contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience* 139: 51-58.
- Muller NG, Machado L, Knight RT. 2002. Contributions of subregions of the prefrontal cortex to working memory: evidence from brain lesions in humans. *J Cogn Neurosci* 14: 673-686.
- Nystrom LE, Braver TS, Sabb FW, Delgado MR, Noll DC, Cohen JD. 2000. Working memory for letters, shapes, and locations: fMRI evidence against stimulus-based regional organization in human prefrontal cortex. *Neuroimage* 11: 424-446.
- Olesen PJ, Nagy Z, Westerberg H, Klingberg T. 2003. Combined analysis of DTI and fMRI data reveals a joint maturation of white and grey matter in a fronto-parietal network. *Brain Res Cogn Brain Res* 18: 48-57.

- Owen AM, Doyon J, Petrides M, Evans AC. 1996. Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. *Eur J Neurosci* 8: 353-364.
- Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. 2005. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 25: 46-59.
- Owen AM, Stern CE, Look RB, Tracey I, Rosen BR, Petrides M. 1998. Functional organization of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 7721-7726.
- Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS. 1993. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 362: 342-345.
- Paus T. 1996. Location and function of the human frontal eye-field: a selective review. *Neuropsychologia* 34: 475-483.
- Petrides M. 2005. Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360: 781-795.
- Petrides M, Pandya DN. 1999. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci* 11: 1011-1036.
- Pochon JB, Levy R, Poline JB, Crozier S, Lehericy S, Pillon B, Deweer B, Le Bihan D, Dubois B. 2001. The Role of Dorsolateral Prefrontal Cortex in the Preparation of Forthcoming Actions: an fMRI Study. *Cereb Cortex* 11: 260-266.
- Postle BR. 2006. Distraction-spanning sustained activity during delayed recognition of locations. *Neuroimage*.
- Rorden C, Karnath HO. 2004. Opinion: Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nat Rev Neurosci* 5: 812-819.
- Rowe JB, Toni I, Josephs O, Frackowiak RS, Passingham RE. 2000. The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science* 288: 1656-1660.
- Sakai K, Rowe JB, Passingham RE. 2002. Active maintenance in prefrontal area 46 creates distractor-resistant memory. *Nat Neurosci* 5: 479-484.
- Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, Dai G, D'Arceuil HE, de Crespigny AJ, Wedeen VJ (2007) Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain* 130: 630-653.
- Smith EE, Jonides J. 1999. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283:

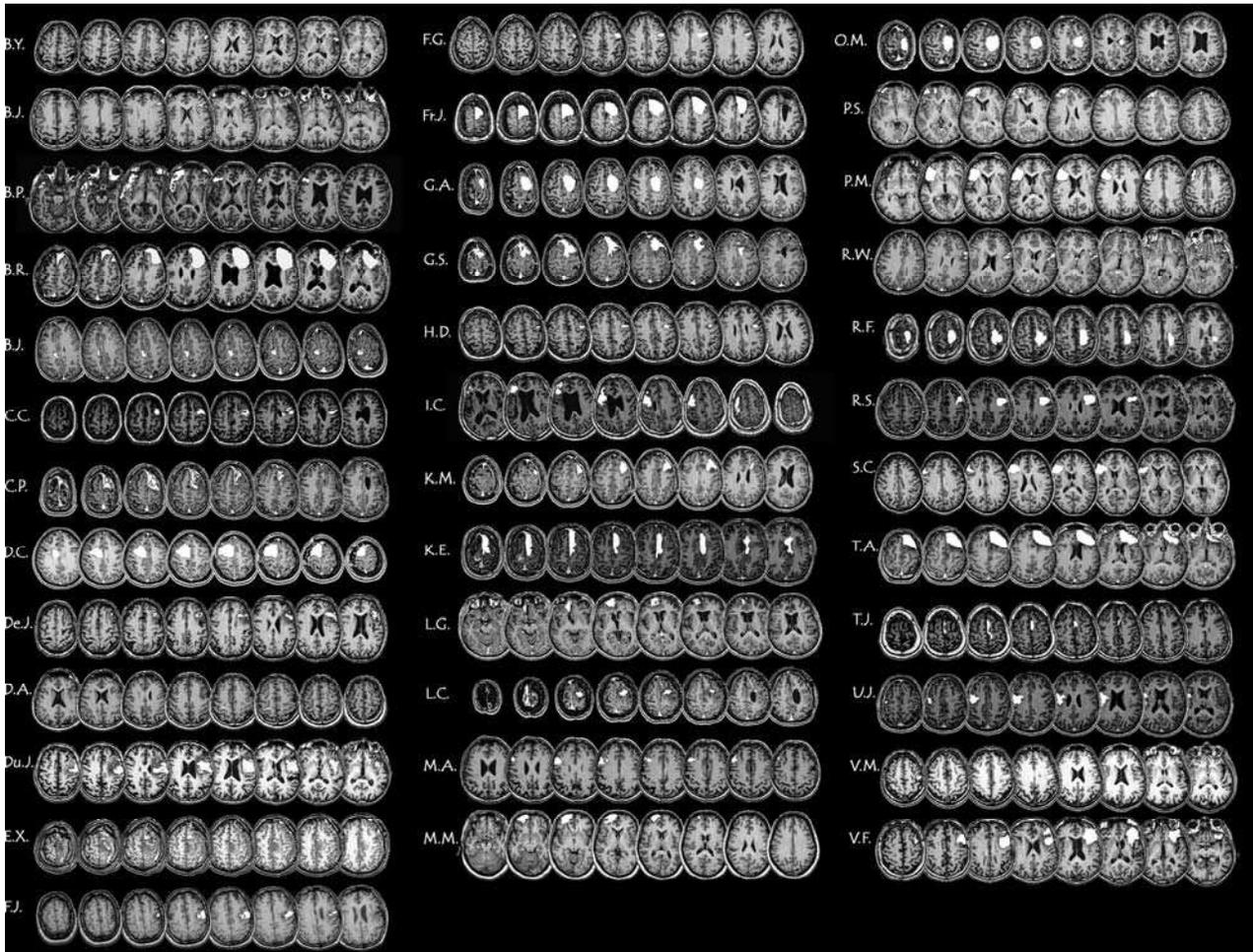
1657-1661.

Ungerleider LG, Haxby JV. 1994. 'What' and 'where' in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 4: 157-165.

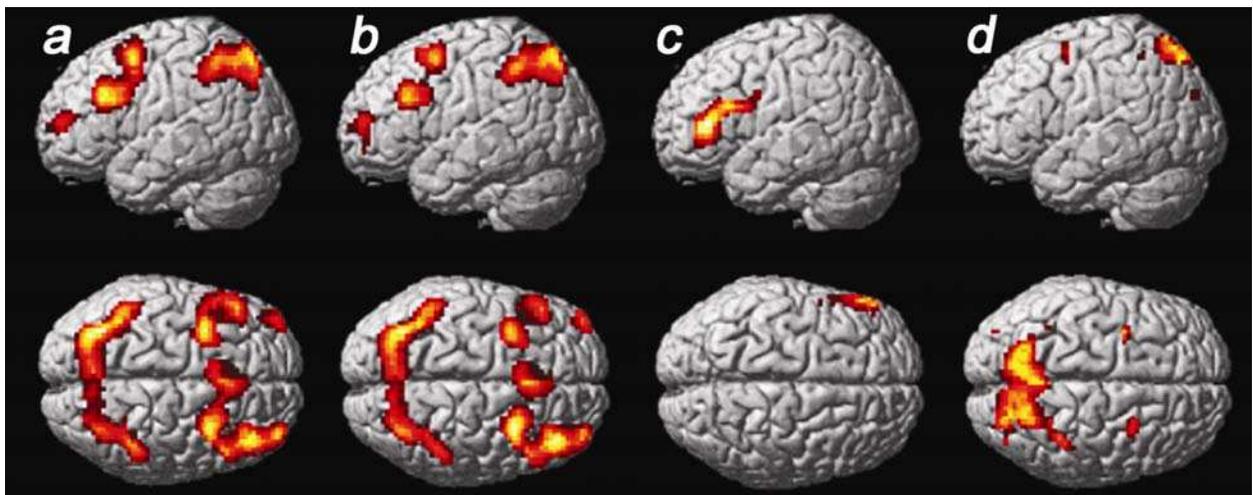
Volle E, Pochon JB, Lehericy S, Pillon B, Dubois B, Levy R. 2005. Specific cerebral networks for maintenance and response organization within working memory as evidenced by the 'double delay/double response' paradigm. *Cereb Cortex* 15: 1064-1074.



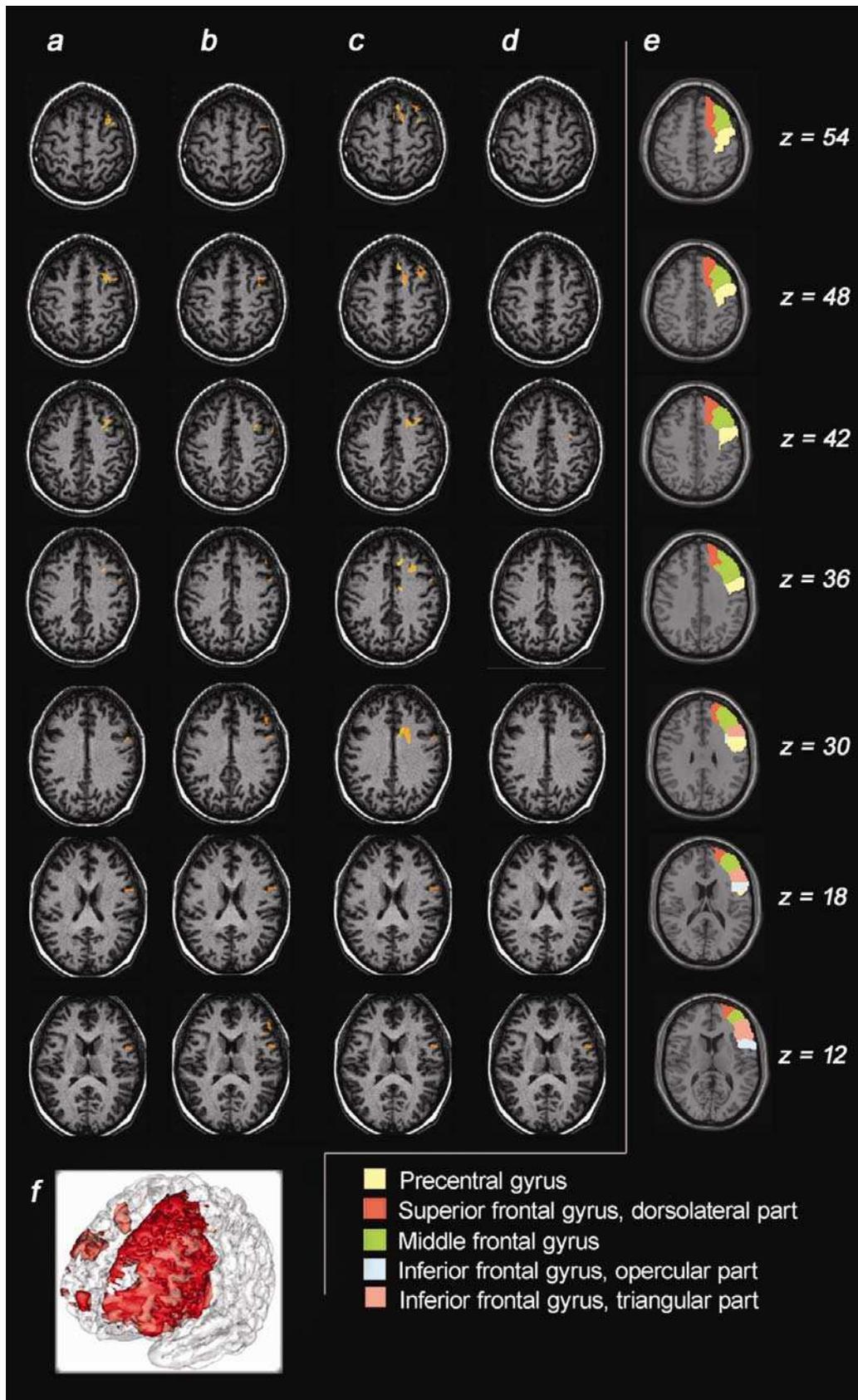
**Figure 2: Lesion diagrams of each of the 37 patients with a focal prefrontal lesion.** The lesion represented in white was reconstructed from native MR scans (according to radiological convention, i.e., left is right).



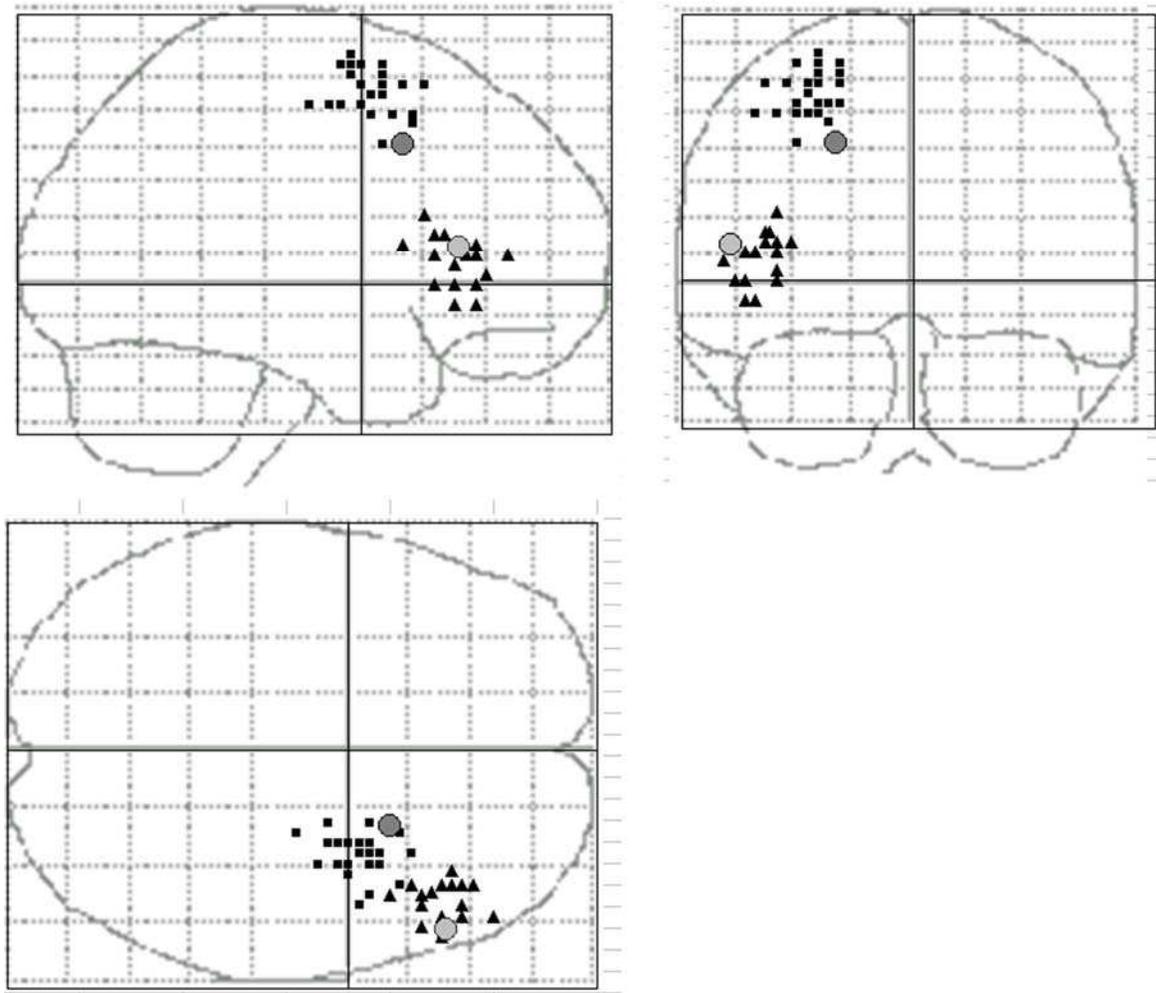
**Figure 3: fMRI activation showing main, complexity and domain effects of the n-back tasks.** Significant activation are superimposed on the surface rendering of a normalized brain (a) Main effect of all n-back tasks compared to the control 0-back task, at a 0.05 threshold corrected for multiple comparisons. (b) Complexity effect showing regions in which the signal increases parametrically with the complexity for both verbal and spatial n-back tasks ( $p < 0.05$  corrected for multiple comparisons). (c) Domain effect (verbal) contrasting the verbal 3-back tasks and the spatial 3-back tasks ( $p < 0.05$  corrected for multiple comparisons). (d) Domain effect (spatial) contrasting the spatial 3-back tasks and the verbal 3-back tasks ( $p < 0.001$  uncorrected).



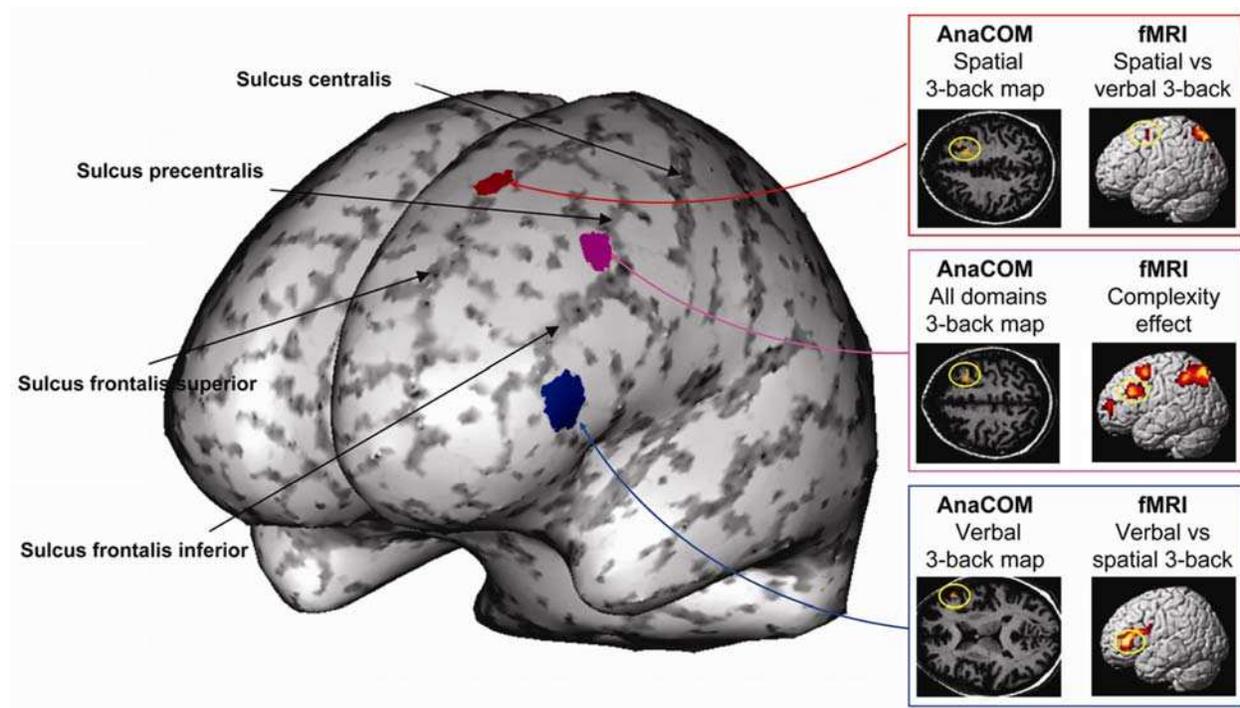
**Figure 4: AnaCOM maps.** Statistical maps of the 3-back tasks for all 3-back tasks pooled together (a), verbal (b) spatial (c) and faces (d) domains, superimposed on serial axial sections of a normalized brain. Significant areas at a Bonferroni threshold are represented in red-yellow. Maps in the right column (e) show the location of the frontal gyri (from Marina toolbox, <http://www.bion.de/>) superimposed on serial axial sections in the same z axis than n-back maps. Left side of the brain is on the right of each section. Surface rendering of a normalized brain showing regions where at least three overlaps of lesions occurred (i.e. where statistical analyses were performed) (f).



**Figure 5: Comparative MNI coordinates of AnaCOM and individual fMRI results for verbal and spatial domain specificity.** Individual maxima of activation were projected on the MNI space. Squares represents the contrast 3-back spatial vs 3-back verbal and triangles the reverse contrast (Individual level:  $p < 0.001$  uncorrected). Circles represent the MNI coordinates of the epicenter of the regions critical for the spatial 3-back (dark circle) and the verbal 3\_back (light circle) tasks in the AnaCOM study.



**Figure 6: Schematic representation of the convergence of fMRI and AnaCOM results.** Regions of interest identified by both methods are visualized on the surface rendering of a normalized, inflated left hemisphere. The purple area corresponds to the region associated with the complexity effect, irrespective to the domain of the tasks (the left middle frontal gyrus). The blue area corresponds to the region specialized for the verbal 3-back task (the posterior part of the left inferior frontal gyrus). The red area corresponds to the region specialized for spatial 3-back (the posterior part of the left superior frontal gyrus and sulcus).



## TABLES

**Table 1: Characteristics of the different populations included in the studies.**

\*Time interval: period of time separating the onset of the pathological event (stroke or surgical resection) from the inclusion in the study.

		<b>N</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b>Min-Max</b>	
<b>Lesion Study</b>	<b>Patients</b>	<b>37</b>			
	<i>Age (years)</i>		45.6 ± 11.3	23 - 72	
	<i>Educational level (years)</i>		13.5 ± 3.7	6 - 20	
	<i>Lesion volume (cm<sup>3</sup>)</i>		26.43 ± 23.54	16.23 - 97.12	
	<i>Time interval (months)*</i>		18.3 ± 16.8	1 - 240	
	<i>Gender</i>	<i>Male</i>	24		
		<i>Female</i>	13		
	<i>Lesion side</i>	<i>Right</i>	12		
		<i>Left</i>	25		
	<i>Etiology</i>	<i>Stroke / Hemorrhage</i>	20		
		<i>Surgery</i>	17		
		<b>Controls</b>	<b>48</b>		
		<i>Age (years)</i>		49.2 ± 10.6	23 - 65
	<i>Educational level (years)</i>		14.1 ± 2.9	4 - 18	
	<i>Gender</i>	<i>Male</i>	18		
		<i>Female</i>	30		
<b>fMRI Study</b>	<b>fMRI subjects</b>	<b>12</b>			
	<i>Age (years)</i>		45.0 ± 6.8	37 - 58	
	<i>Educational level (years)</i>		13.8 ± 3.0	7 - 17	
	<i>Gender</i>	<i>Male</i>	4		
		<i>Female</i>	8		

**Table 2: Performances in the n-back tasks for the three groups of subjects.**

For each task, performances are expressed in percentage of correct responses (mean  $\pm$  standard deviation).

Tasks	All 3-back tasks			Verbal tasks			Spatial tasks			Face tasks		
	1-back	2-back	3-back									
<b>fMRI</b>												
Subjects (n=12)	98.1 $\pm$ 2.4	89.8 $\pm$ 6.6	81.9 $\pm$ 6.8	98.0 $\pm$ 2.2	88.2 $\pm$ 7.5	80.0 $\pm$ 6.6	98.2 $\pm$ 2.7	91.5 $\pm$ 5.4	83.9 $\pm$ 6.8	-	-	-
<b>AnaCOM</b>												
Patients (n=37)	97.1 $\pm$ 3.6	85.4 $\pm$ 14,0	65.4 $\pm$ 15.5	97.5 $\pm$ 3.1	83.8 $\pm$ 15.7	66.8 $\pm$ 15,9	97.7 $\pm$ 2.8	87.7 $\pm$ 13.0	63.8 $\pm$ 17.1	96.0 $\pm$ 4.5	84.6 $\pm$ 12.4	65.6 $\pm$ 12.7
Controls (n=48)	98.9 $\pm$ 2.0	92.5 $\pm$ 7.6	75.2 $\pm$ 12.0	98.8 $\pm$ 2.3	91.8 $\pm$ 7.8	76.0 $\pm$ 10.7	99.4 $\pm$ 1.3	95.0 $\pm$ 6.4	74.4 $\pm$ 13.9	98.4 $\pm$ 2.2	90.7 $\pm$ 8.0	75.0 $\pm$ 11.3

**Table 3: Anatomical regions identified by AnaCOM maps to be significantly associated with a deficit in the different 3-back tasks.** All areas were left-lateralized. (PreC: inferior third of the precentral sulcus, i.e. from the operculum ( $z = 10$ ) to the junction between the precentral sulcus and the inferior frontal sulcus ( $z = 38$ ); MFG: middle frontal gyrus; SFS: superior frontal sulcus; SFG: superior frontal gyrus; SMA: supplementary motor area; WhM: white matter between callosal fibers and corona radiata)

<b>N-back tasks</b>	<b>Anatomical regions</b>	<b>Brodmann areas</b>	<b>MNI coordinates of the epicentre</b>	<b>P values</b>
<b>All 3-back</b>	MFG (posterior part)	46	-30, 16, 39	$2.3 \times 10^{-5}$
	MFG (posterior and superior part)	8/9	-32, 14, 51	$2.16 \times 10^{-5}$
	PreC	6/44	-54 ,4, 18	$< 10^{-7}$
<b>Verbal 3-back</b>	IFG (posterior part)	45	-52, 28, 11	$7.3 \times 10^{-6}$
	PreC	6/44	-54 ,4, 18	$< 10^{-7}$
	MFG (inferior part)	46	-42, 27, 38	$1.8 \times 10^{-6}$
<b>Spatial 3-back</b>	SFS and SFG (posterior part)	8	-22, 12, 42	$1.9 \times 10^{-5}$
	MFG (posterior part)	46/9	-36, 22, 45	$1.8 \times 10^{-7}$
		9	-38, 18, 52	$4.5 \times 10^{-6}$
	Cingulate gyrus	32	-10, 29, 36	$1.5 \times 10^{-5}$
	Medial SFG and adjacent SMA	8/6	-10, 15, 51	$1.0 \times 10^{-6}$
	WhM	-	-20, 4, 31	$1.3 \times 10^{-5}$
	PreC	6/44	-54 ,4, 18	$< 10^{-7}$
<b>Face 3-back</b>	PreC	6/44	-54 ,4, 18	$2.051 \times 10^{-6}$

**Table 4: Coordinates of significant cluster maxima in the fMRI group analysis for the different n-back conditions of interest.** Coordinates are in millimeters, relative to the anterior commissure, in the MNI space. BA = Brodman's area. These maxima were thresholded for significance at 0.05 corrected for multiple comparisons by using a cluster-size criterion of 50 voxels, except for \*, thresholded at  $p < 0.001$  uncorrected.

(MFG: middle frontal gyrus; SFS: superior frontal sulcus; IFG: inferior frontal gyrus; SPL: superior parietal lobule; IPL: inferior parietal lobule; STS: superior temporal sulcus)

<b>N-back tasks</b>	<b>Anatomical regions</b>	<b>BA</b>	<b>LEFT coordinates</b>	<b>Z scores</b>	<b>RIGHT coordinates</b>	<b>Z scores</b>
<b>All n-back</b>	OrbG	10	-42 54 0	3.22		
<b>Parametric effect</b>	MFG anterior	46/10	-39 54 12	3.98	36 54 9	4.14
	SFS posterior	6/9	-33 6 54	4.70	30 6 48	5.17
	MFG posterior	46	-45 27 30	4.57	42 36 24	5.09
	IFG	44	-39 12 27	3.95		
	Cingulum	32	-3 18 48	4.67		
	SPL	7	-33 -66 51	5.32		
	Precuneus	7	-12 -72 54	4.83		
	IPL	40	-48 -48 48	4.97		
<b>3-back</b>	IFG	45	-51 36 6	4.77		
<b>Verbal &gt; spatial</b>	IFG	44/45	-51 18 21	4.29		
	Precuneus	23	-9 -51 24	4.57		
	STS	22			48 -27 6	3.92
	Posterior Cingulum	23/24			9 -3 39	4.53
	Posterior Insula		-35 -6 18	3.30	45 -12 0	3.52
	Putamen		-24 6 15	4.14		
<b>3-back</b>	SFS posterior	6/9	-33 0 54	3.58*	33 6 48	3.38*
<b>Spatial &gt; verbal</b>	SFS posterior	6/9	-33 0 54	3.58*	33 6 48	3.38*
	SPL	7	-27 -53 57	5.32		
	Precuneus	7	-9 -72 54	4.65	3 -57 51	4.33

## DISCUSSION

## Synthèse

Notre paradigme avec double délai sépare artificiellement dans le temps les opérations dites de maintien (délai 1) des opérations liées à la réponse (délai 2), et permet ainsi d'isoler le réseau de préparation d'une réponse motrice séquentielle. Il fait également varier les conditions dans lesquelles sont maintenus les stimuli, en variant la charge en MT. Les résultats confirment nos deux hypothèses testées :

- le CPFDL est impliquée en relation avec la préparation ou la sélection de la réponse à venir (ou à son codage prospectif), plutôt que pour le maintien en MT
- l'activation du CPFDL dépend de la charge en MT, c'est-à-dire de la quantité d'information à maintenir.

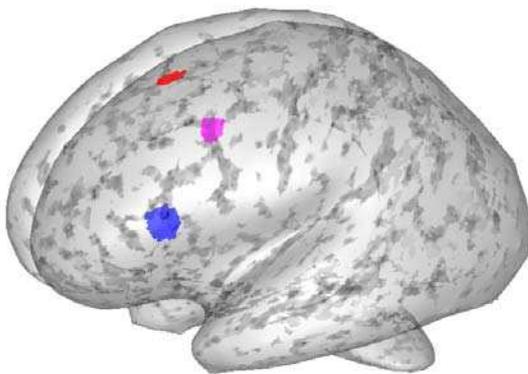
Notre paradigme de n-back multidomaines, couplé à différentes approches chez l'homme permettant de relier une structure anatomique à un ou des processus cognitifs, montre que l'intervention du CPFL dans la MT est complexité-dépendante, et que pour les hauts niveaux de traitement, il existe différentes régions spécialisées pour un domaine d'information (spatial ou verbal) et d'autres régions qui ne le sont pas. Plus qu'un rôle spécifique du CPFL dans la MT, ces études dégagent les principes de recrutement et d'organisation de cette région.

Pris dans leur ensemble, ces résultats suggèrent deux conditions majeures déterminant l'implication du CPFL dans la MT : l'organisation d'une réponse motrice séquentielle, l'augmentation de la charge en MT et/ou du niveau du traitement à effectuer. De plus, ce travail nous amène à proposer un modèle d'organisation, qui tend à réconcilier les données divergentes de la littérature. Nous montrons que l'implication du CPFL est dépendante du niveau de traitement en MT, plus que du maintien en MT, comme l'ont suggéré plusieurs auteurs (Fuster, 1997a; Owen, 2000; Petrides, 2005; Postle, 2005; Stuss, 2006) notamment les partisans du codage adaptatif (Duncan, 2001), du contrôle top-down ou de la sélection attentionnelle (Curtis and D'Esposito, 2003; Miller and Cohen, 2001; Passingham and Sakai, 2004), du SAS (Shallice and Burgess, 1996). Deuxièmement, pour les hauts niveaux de traitement, les régions postérieures du CPFL sont organisées en régions domaine-dépendantes pour les informations spatiales et verbales et en régions communes, non domaine-dépendantes ([Figures 44 et 45](#)).

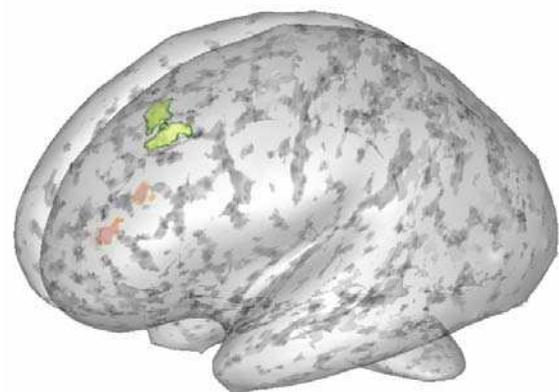
La situation anatomique des aires domaine-dépendantes est cohérente avec les données de la littérature ([Figure 46](#)) portant sur l'exploration de la MT (Courtney, 2004; Sala

and Courtney, 2007), mais aussi celles portant sur le contrôle de l'action (Curtis and D'Esposito, 2003; Rowe et al., 2002), le comportement guidé par des règles (Bunge, 2004; Bunge et al., 2003; Sakai and Passingham, 2003), et avec la connectivité de ces régions avec le cortex associatif postérieur (Goldman-Rakic, 1987; Schmahmann et al., 2007). La région non domaine-dépendante est située dans le gyrus frontal moyen (aire 9 et 9/46). Des processus variés, exposés précédemment, ont été associés à cette région (Bunge et al., 2005; D'Esposito et al., 1995; D'Esposito et al., 2000b; Gruber and von Cramon, 2003; Miller, 2000; Owen, 1997; Passingham and Sakai, 2004; Pochon et al., 2001; Prabhakaran et al., 2000; Sakai et al., 2002).

Après quelques remarques préliminaires concernant les limites et les atouts méthodologiques de nos études, et leur implication clinique, nos trois principaux résultats seront discutés de façon plus globale, et intégrés ou confrontés avec le contexte littéraire actuel : l'organisation domaine-dépendante du CPFL, le rôle du CPFL et de ses sous-régions dans les fonctions complexes, et dans le contrôle de l'action. Ces discussions déborderont le cadre de la MT et s'étendront en quatrième au rôle du CPFL dans le comportement. Enfin, suivra une réflexion plus théorique sur la consistance de la mise en opposition des approches représentationnelles et opérationnelles dans ce champ de recherche.

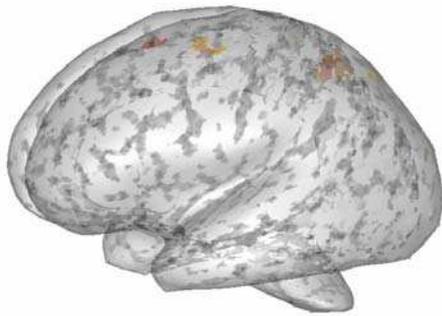


*Résultats aux tâches de n-back par la méthode AnaCOM (en bleu 3-bac verbal, en rouge 3-back spatial, en violet 3-back global)*

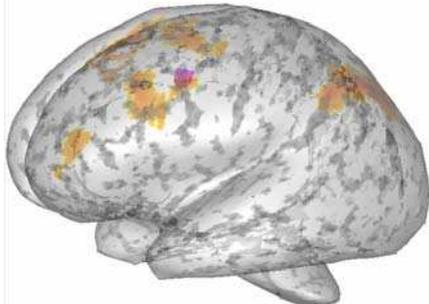


*Résultats en IRM fonctionnelle aux tâches de double délai : en orangé effet charge en maintien, en vert activations liées à la préparation de la réponse.*

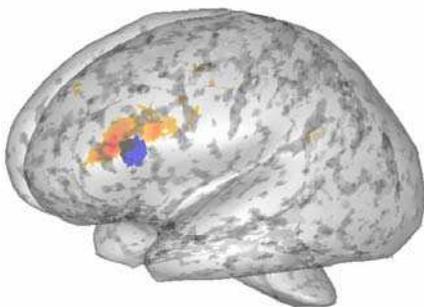
*Figure 44. Représentation schématique de l'ensemble des résultats (parties 1 et 2)*



*Résultats de 3-back spatial, en rouge par la méthode AnaCOM, en orangé activations fonctionnelles de cette tâche contrastée au 3-back verbal*



*Résultats global pour les tâches de 3-back, en violet par la méthode AnaCOM, en orangé activations fonctionnelles complexité dépendantes (effet paramétrique 1-, 2-, 3-back)*



*Résultats de 3-back verbal, en bleu par la méthode AnaCOM, en orangé activations fonctionnelles de cette tâche contrastée au 3-back spatial*

---

*Figure 45. Comparaison des régions associées aux tâches de n-back par la méthode AnaCOM et en IRM fonctionnelle (partie 2)*

---

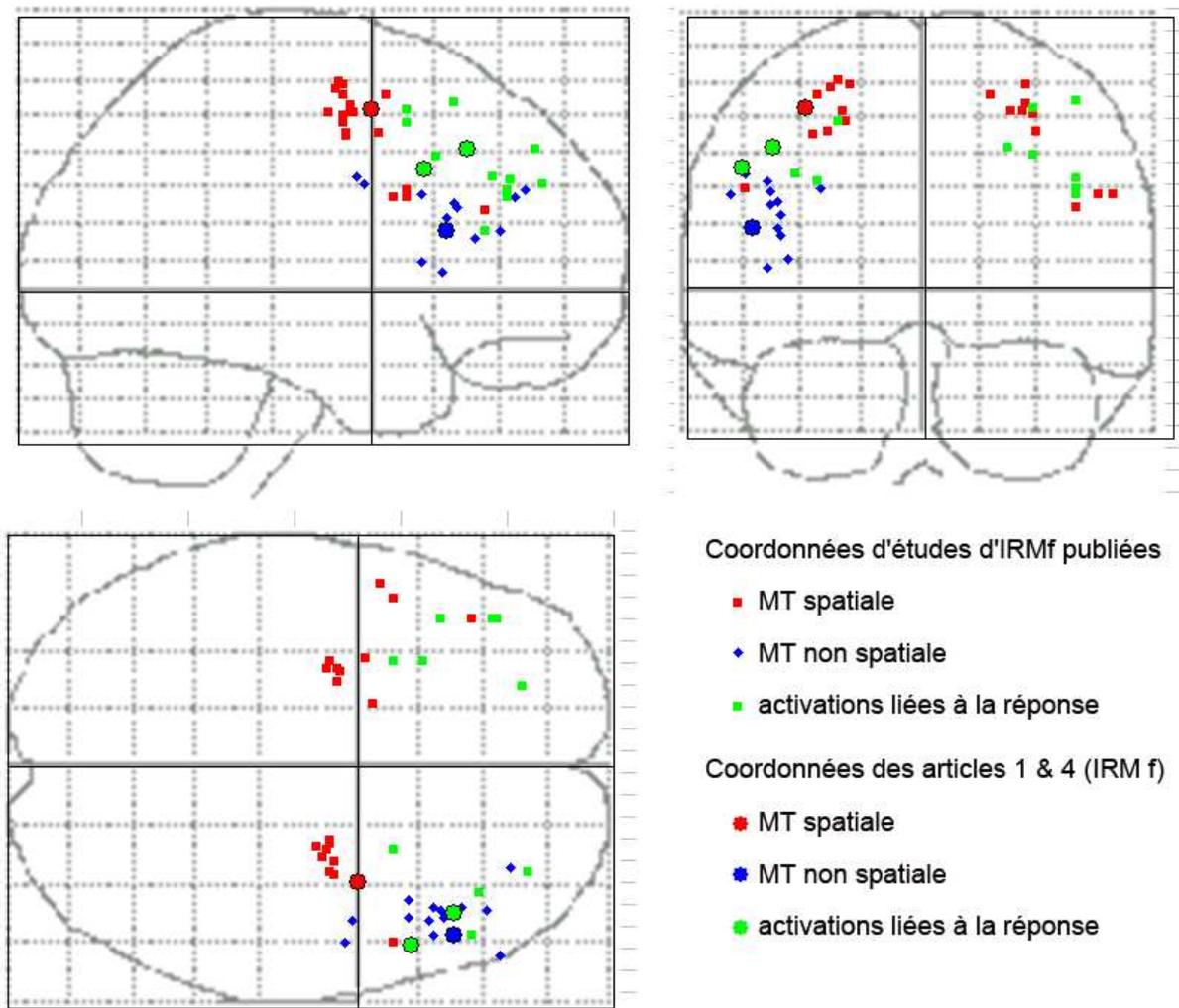


Figure 46. Superposition de coordonnées des maxima d'activité au sein du CPFL pour des épreuves de MT en fonction du domaine spatial/non spatial des stimuli, et pour la préparation de la réponse.

Des activations spécifiques obtenues en IRM fonctionnelle dans les articles 1 et 4 sont superposées avec celles observées dans de nombreuses études de la littérature. Ces études sont sélectionnées car elles tentent de comparer directement la MT spatiale (en rouge) et la MT non spatiale (verbal, visage, maisons, figures abstraites ; en bleu) (Courtney et al., 1998b; Mohr et al., 2006; Munk et al., 2002; Sakai and Passingham, 2003; Sala and Courtney, 2007; Sala et al., 2003; Schumacher et al., 2003), ou bien parce qu'elles tentent d'isoler les activations liées à l'organisation de la réponse motrice par rapport à celles liées au maintien (Curtis et al., 2004; Pochon et al., 2001; Rowe et al., 2002; Rowe and Passingham, 2001; Rowe et al., 2000). Coordonnées non fournies pour 2 études supplémentaires étudiant cette question : (D'Esposito et al., 2000a; Jha et al., 2006).

## **Analyse critique de points méthodologiques et d'interprétation**

Les méthodes utilisées au cours de cette thèse reposent sur le développement de paradigmes expérimentaux couplés à l'IRM fonctionnelle, et aux méthodes de corrélations anatomo-cliniques, approche classique d'une part et développement d'une méthode « voxel-based » d'autre part.

### **1. La tâche du double délai et la signification des activations**

Notre paradigme avec double délai permet d'étudier séparément les réseaux cérébraux des opérations dites de maintien (délai 1), des opérations liées à la réponse (délai 2) et nos deux conditions expérimentales permettent de comparer le réseau de préparation d'une réponse en fonction du caractère mémorisé (tâche memory-guided) ou sensoriel (tâche visually-guided) des stimuli guidant l'action. Le résultat principal est que le CPFDL intervient dans la préparation de la réponse en MT. Cependant, le rôle du CPFDL dans la préparation de réponse doit être discuté en fonction de deux résultats complémentaires : 1) l'organisation de la réponse en MT implique également le CPFM et 2) le CPFDL est aussi activé par l'organisation d'une réponse « visually-guided ».

En effet, le contraste de ces deux tâches montre une activation supplémentaire du CPFM dans la tâche memory-guided. Ceci suggère que le rôle de ces deux régions dans la sélection/préparation de la réponse n'est pas identique.

La présence d'une coactivation du CPFDL et de la partie médiane et/ou cingulaire préfrontale (CPFM) dans de nombreuses tâches a posé la question du rôle différentiel de ces deux régions (Braver and Barch, 2006; Kerns et al., 2004; MacDonald et al., 2000; Matsumoto and Tanaka, 2004; Schumacher et al., 2007; Schumacher and D'Esposito, 2002). Cette question est intéressante à considérer ici étant donné que l'activation relative de ces deux régions est différente dans nos tâches memory- et visually-guided. Mac Donald et collaborateurs (MacDonald et al., 2000) ont montré que l'activation du CPFDL est plus spécifiquement liée à l'instruction avant la réalisation de la tâche (de type Stroop), alors que celle du CCA est plus spécifiquement liée à la réalisation de la tâche. De plus, cette activation est majorée en situation de conflit de réponse (dire la couleur de l'encre plutôt lire que le mot,

mais voir aussi Schumacher et al., 2007 pour une tâche spatiale avec des résultats similaires). Ceci suggère que l'activité du CCA reflète la sélection d'une réponse parmi des réponses concurrentes. Cette hypothèse de « conflit monitoring » généralement associée au CCA n'est pas totalement congruente avec nos données. En effet, l'activation supplémentaire du CCA dorsal (partie cognitive d'après Bush et al., 2000) et du CPF médial adjacent pendant la tâche memory-guided comparée à la tâche visually-guided est observée tout au long du délai 2, avant la réalisation de la réponse, et qu'en outre le taux d'erreur n'est pas significativement différent dans les deux tâches. De plus, Nelson et al (Nelson et al., 2003) ont montré, en manipulant l'effet d'interférence créé par les stimuli et réponses des essais précédents, que le CCA est impliqué pour un conflit portant sur la réponse à réaliser, alors que le CPFL est impliqué pour un conflit créé par la familiarité des items à reconnaître. L'hypothèse alternative que nous avons proposé est de considérer les tâches memory-guided et visually-guided comme des tâches de réponse auto-générée et externally-guided respectivement. La production de mouvements (ou de « task sets ») auto-générés a en effet été associée à l'activation du CPF médian (Cunnington et al., 2002; Deiber et al., 1997; Forstmann et al., 2005; Jenkins et al., 2000; Jueptner et al., 1997; Lau et al., 2004b; Weeks et al., 2001). Cependant, nos tâches memory- et visually-guided diffèrent d'au moins une autre façon. En effet, on peut considérer que la séquence à réaliser est nouvelle à chaque essai pour la tâche memory-guided, mais relativement fixe et répétée dans la tâche visually-guided (seul le point de départ change, la séquence s'effectue dans un ordre horaire). Il est possible que cette différence entre séquence nouvelle et séquence répétée puisse activer le CPFM. En effet, chez le singe, la région médiane a été reliée à l'aspect séquentiel non routinier de la réponse motrice (Procyk et al., 2000).

Pour résumer, le CFPDL et le CPFM sont activés de façon différentielle dans nos deux tâches expérimentales impliquant la «préparation d'une réponse motrice séquentielle », suggérant un rôle différent de ces deux régions dans le comportement moteur. Le caractère internalisé ou le caractère non répétitif de la séquence à réaliser pourraient expliquer l'activation supplémentaire du CPFM.

A l'inverse, notre expérience ne différencie pas l'activation du CFPDL en fonction des conditions de préparation de la réponse. Bien que nous ne puissions pas interpréter l'absence de mise en évidence d'une différence dans le contraste de nos deux tâches expérimentales, les courbes hémodynamiques obtenues dans le CFPDL montrent un profil d'activation similaire dans les tâches de préparation memory-guided et visually-guided. Ceci suggère que cette structure intervient dans la préparation de la réponse différée, que celle-ci

soit basée sur des informations mémorisées ou sur des informations vues. Nos tâches expérimentales ne sont pas conçues pour disséquer les opérations survenant pendant le délai 2 et impliquant le CPFDL. Ces opérations peuvent comporter la sélection de la réponse motrice ou le maintien de représentations motrices, ou encore l'aspect séquentiel et l'ordre sériel de la réponse, comme cela est discuté dans l'article 1. Il est possible également que les activations préfrontales latérales du délai 2 reflètent le rappel, le maintien ou l'implémentation de la règle de comportement donnée par la consigne, que ce comportement soit guidé par des informations vues ou par des informations en mémoire. Dans ce contexte, le comportement est dicté par des règles plutôt que par les stimuli directement. En effet, les tâches de réponse différée et les tâches de préparation/sélection motrice peuvent être considérées comme des tâches de « comportements guidés par des règles », tâches qui impliquent généralement le CPFDL. Ainsi nos résultats peuvent être interprétés selon deux axes théoriques qui seront discutés dans le chapitre suivant : 1) le rôle du CPFDL dans le maintien ou l'activation de représentations motrices et 2) le rôle du CPFL dans les comportements guidés par des règles.

## **2. Approche neuropsychologique et méthode AnaCOM**

Grâce aux progrès de la neuroimagerie et des outils de traitement d'images, la localisation fine de lésions cérébrales est possible de façon concomitante à l'analyse des déficits neuropsychologiques, ce qui permet la mise en relation entre structures cérébrales et fonctions cognitives. Cette mise en relation est réalisée voxel par voxel par les méthodes de corrélation anatomo-clinique dites « voxel-based », telle que celle présentée dans l'article 3. Ces méthodes permettent d'affiner la mise en relation symptôme-lésion et de contourner certaines limites associées aux méthodes plus classiques et exposées dans l'article 3. Pourtant, les méthodes de corrélation anatomo-clinique de type AnaCOM se heurtent encore à plusieurs biais :

1) Elles reposent sur l'hypothèse *a priori* que la lésion observée chez un patient est la cause de son déficit. Cette assomption de causalité, bien que n'étant pas contrôlée dans les études lésionnelles humaines comme elle peut l'être dans l'expérimentation animale, est à la base de la neuropsychologie et ne sera pas discutée ici. Dans notre étude, l'exclusion des patients présentant d'autres pathologies cérébrales, neurologiques ou psychiatriques, et

l'inclusion à distance de la survenue de la lésion ont tenté de diminuer les facteurs confondants.

2) Elles font l'hypothèse que des modules anatomiques distincts sont en relation avec des modules cognitifs distincts (assomption de modularité). Ces méthodes permettent ainsi de détecter une relation « unique » entre un module anatomique (une région) et un module cognitif (évalué par un test). Cependant, il est fréquent en neuropsychologie qu'un test cognitif soit associé à plusieurs régions anatomiques. Ces régions peuvent être soit indépendantes entre elles (situation d'équivalence: plusieurs régions différentes peuvent être associées au même déficit), soit interdépendantes (situation d'association: nécessité de 2 lésions chez un patient pour provoquer un déficit, et situation de sommation : chaque lésion produit un déficit moindre que l'association des deux lésions) (Godefroy et al., 1998). AnaCOM nous permet de détecter plusieurs sites lésionnels possibles associés à différents déficits de MT. Par exemple, la cartographie de 3-back met en évidence différentes régions : partie postérieure du SFS, substance blanche, cortex cingulaire antérieur, cortex prémoteur et GFM. Premièrement, bien qu'AnaCOM montre plusieurs régions associées à un déficit, elle ne préjuge pas de la relation pouvant exister entre ces régions, c'est-à-dire si ces régions sont équivalentes, ou suivent un modèle d'association ou de sommation. Dans ce sens, des analyses de covariance entre les régions significativement associées à un déficit donné seront prochainement implémentés dans AnaCOM. L'hypothèse d'équivalence pourra être retenue si les régions se comportent de façon indépendante.

Deuxièmement, ces différentes régions pourraient être impliquées dans différentes opérations nécessaires pour réaliser cette tâche. L'existence de régions spécifiques à la tâche de 3-back spatial et d'autres qui sont communes à toutes les tâches de 3-back est en faveur de cette hypothèse. Cependant une comparaison directe entre les différentes cartes statistiques serait nécessaire pour confirmer cette hypothèse, par exemple en calculant un coefficient de corrélation entre les t-scores des différentes cartographies. Ainsi, un fort taux de corrélation d'une région entre deux tâches confirmerait que ces tâches partagent un ou des processus communs. Cette option est en cours de développement dans AnaCOM.

3) Ces méthodes ne tiennent pas compte de la variabilité inter-individuelle ni de la plasticité cérébrale qui s'opère après une lésion. Ainsi, chez nos patients testés au moins un mois après la survenue de leur lésion, il est possible que la fonction de certaines régions, bien que lésées, ait été prise en charge par des régions voisines, notamment péri lésionnelles (Leger et al., 2002; Rosen et al., 2000; Saur et al., 2006; Warburton et al., 1999). A ce jour, l'efficacité d'une rééducation spécifique de la MT a pu être montrée (Vallat et al., 2005),

mais aucune donnée précise sur la réorganisation du réseau cérébral de MT n'est disponible. Malgré les difficultés que représente sa mise en œuvre, l'étude des modifications du réseau cérébral de MT après une lésion (ou une interruption expérimentale) le concernant, et parallèlement à l'évaluation des performances, serait une approche puissante pour comprendre le fonctionnement de ce réseau.

4) Toutes les régions cérébrales n'ont pas la même susceptibilité d'être atteintes, en fonction du mécanisme étiologique et donc la répartition des lésions n'est pas aléatoire. Ainsi les régions incriminées pourraient être juste plus fréquemment lésées et non pas responsables du déficit.

Dans notre étude AnaCOM décrite dans article 4, les régions significativement associées à un déficit dans l'une des tâches ne correspondent pas aux zones de plus grand recouvrement de lésions. De plus, la concordance des résultats AnaCOM avec ceux de l'IRM fonctionnelle rendent cette hypothèse peu probable.

5) Certaines régions peuvent être intactes anatomiquement mais non fonctionnelles après une atteinte cérébrale. En effet, certaines régions structurellement intactes peuvent être rendues non fonctionnelles par disconnexion avec des régions distantes qui sont nécessaires au traitement de l'information.

A la différence de l'IRM fonctionnelle, la méthode AnaCOM permet d'explorer aussi bien la substance grise que la substance blanche, et en théorie pourrait détecter aussi bien des lésions de la substance blanche associées à un déficit (Bates et al., 2003). Cependant, des lésions touchant un même faisceau d'association peuvent le toucher à différents endroits de son trajet et donc ne pas se superposer. Dans ce cas, AnaCOM et les autres techniques de superposition de lésions sont mises en défaut. Une façon de contourner ce défaut, et de relier un déficit neuropsychologique à un faisceau d'association, serait d'utiliser non pas le volume lésionnel du patient, mais l'ensemble du faisceau interrompu par cette lésion. Ceci nécessite de reconstruire ce ou ces faisceaux d'intérêt pour chaque patient et de les relier aux scores obtenus. Un tel travail est en cours, utilisant l'imagerie par tenseur de diffusion et un logiciel de tracking de fibres chez le sujet sain (BrainVisa : [http://brainvisa.info/index\\_f.html](http://brainvisa.info/index_f.html)), en collaboration avec Michel Thiebaut (U610).

Ainsi, en autorisant l'analyse de l'ensemble des régions corticales et sous corticales, et de leurs relations, AnaCOM est un outil puissant d'étude de la relation structure-fonction. La puissance de cet outil dépend en grande partie du nombre de patients inclus dans cette méthode. Aussi, l'étape suivante de cette démarche est d'augmenter l'effectif des patients

afin de disposer d'un nombre de cas statistiquement satisfaisant. Une solution est apportée grâce à l'émergence et à la maturité actuelle des technologies informatiques et de la mise en réseau de données distribuées et partagées. L'outil AnaCOM, avec les développements qui sont brièvement exposés ci-dessus, est intégré à plusieurs plateformes de ce type, dont l'objectif est de fédérer des ressources (bases de données) et de traiter les données en utilisant la variété des méthodes disponibles. Premièrement, AnaCOM est en relation avec le projet CAC (Centre d'Anatomie Cognitive ; Batrancourt et al. 2002 ; 2003), projet national dont je fais partie, qui vise à constituer une base de données de patients cérébro-lésés à double entrée : l'anatomie lésionnelle (image IRM et description) et le déficit fonctionnel (tests neuropsychologiques et comportementaux). Cette base de données cherche à recueillir de façon standardisée les données comportementales et les données d'imagerie des patients, et à intégrer des outils pour mettre en relation ces données. AnaCOM fait partie de ces outils. L'objectif à terme est de mutualiser les données et les outils avec la communauté scientifique. Parallèlement, AnaCOM fait également partie des outils retenus dans le cadre du consortium NEUROLOG (ANR 2007-2009 ; <http://neurolog.polytech.unice.fr/doku.php>). NEUROLOG est un système en développement, cherchant à fédérer des outils et des bases de données de structures différentes et provenant de centres variés. Il vise à rendre possible le partage des données et des méthodes hétérogènes sans nécessiter l'uniformisation des procédures locales.

### **3. Le paradigme de n-back et la combinaison IRM fonctionnelle et AnaCOM**

Les tâches de n-back sont des tâches dites de « mise à jour » utilisées classiquement pour explorer la MT. Cependant elles ne permettent pas d'identifier et de séparer des processus élémentaires intervenant dans la MT, ni par la méthode d'IRM fonctionnelle, encore moins par étude lésionnelle. L'objectif des études de la partie 2 n'était donc pas de « localiser » des processus spécifiques, mais de dégager un principe d'organisation anatomo-fonctionnelle du CPFL, en faisant varier la nature de informations et le niveau de traitement. Pour réussir ces tâches, il faut est capable de maintenir des informations temporairement, mettre à jour les informations en mémoire à chaque nouvel item, rappeler et appliquer la règle « si identique alors clic droit, si différent alors clic gauche », et à partir du 2-back maintenir à la fois les items et leur ordre temporel dans la série. Notre recherche des activations liées au niveau de n-back (effet paramétrique) reposait sur l'hypothèse a priori

d'une augmentation linéaire du signal avec le n du n-back. Suivant cette hypothèse, nous avons identifié un réseau appartenant au réseau classique de MT et cohérent avec les données de la littérature concernant l'effet charge en MT (Braver et al., 1997; Callicott et al., 1999; Cohen et al., 1997; Jansma et al., 2000; Jonides et al., 1997). Cependant, l'analyse des performances des sujets, aussi bien témoins que patients, montre que celles-ci ne chutent pas de façon linéaire, mais que la baisse des performances est plus importante entre le 2- et le 3-back qu'entre le 1- et le 2-back. Ainsi, nous ne pouvons exclure la possibilité que d'autres régions cérébrales se comportent de façon non linéaire voire non monotone par rapport au niveau de n-back et que notre analyse ne mette pas en évidence toutes les régions sensibles au niveau de traitement en n-back. Cependant, les travaux précédents ayant montré une augmentation des activations dorsolatérales dans les tâches de n-back soit par pallier entre le 1- et le 2-back (Cohen et al., 1997; Jonides et al., 1997), soit linéaire (Braver et al., 1997) montrent tous un réseau similaire à celui que nous observons.

Dans notre étude combinée, nous comparons des résultats de ces deux méthodes, en ayant pris soin d'utiliser des populations appariées et des tâches équivalentes, et en gardant à l'esprit que ces deux techniques ne mesurent pas la même chose. L'analyse de nos données fonctionnelles repose sur le principe de soustraction cognitive, c'est-à-dire que les activations liées à une tâche sont soustraites à celles d'une tâche de référence, afin d'isoler un processus cognitif d'intérêt. Dans l'article 4, la tâche de référence utilisée est la tâche de 0-back, ce qui est classique. Cette tâche est assimilée à une tâche de détection, et fait appel au traitement des stimuli dans chacun des domaines testés, et au maintien à la fois de la consigne et de l'item cible à détecter. Les contrastes réalisés mettent en évidence des activations cérébrales qui veulent refléter les processus supplémentaires d'une tâche par rapport à une autre. A l'inverse, la réalisation d'une tâche par un sujet nécessite le recrutement de tous les processus impliqués dans la tâche. Ainsi, sans pouvoir strictement comparer un à un les résultats obtenus par les deux techniques, il apparaît que le pattern de résultat (domaine-spécificité et effet complexité et leurs corrélats préfrontaux) est cohérent d'une méthode à l'autre, car il permet de dégager un principe d'organisation similaire. Ce principe d'organisation mixte et sa pertinence avec l'ensemble des données de la littérature sont discutés dans le chapitre suivant.

Conscients des limites méthodologiques liées aux paradigmes expérimentaux, à l'interprétation des activations ou à la corrélation lésion-symptôme, mais forts des atouts que nos approches présentent par ailleurs et de la convergence de nos données, nous pouvons déjà

considérer certaines implications cliniques de ces études. Cette parenthèse fermée, nous discuterons de l'interprétation globale de nos résultats selon trois principaux axes : 1) l'organisation en régions domaine-dépendantes au sein du CPFL postérieur, 2) le rôle du CPFDL en tant que région non domaine-dépendante (ou multi-domaines) et son interaction avec les autres régions, 3) son rôle dans le contrôle de l'action. Ceci amène une quatrième partie qui tente d'intégrer ou de valider ces interprétations selon un autre point de vue, celui des comportements guidés par des règles.

## Implications cliniques

*«Je perds souvent le fil de la conversation avec plusieurs personnes □ A la maison, je me dirige vers une pièce pour y faire quelque chose et en chemin, j'oublie ce que je vais y faire □ Je ne sais plus reprendre mon activité après une courte interruption □ Je n'arrive pas à lire s'il y a du va-et-vient dans la pièce □ Je n'arrive plus à faire deux choses en même temps □ Je n'arrive plus à prendre des notes en cours ou en réunion □ »*

*Neuropsychologie de la mémoire de travail, Eds Solal.*

D'un point de vue général, outre leur intérêt théorique indéniable, le concept de mémoire de travail et les travaux expérimentaux qui en dérivent ont une portée clinique considérable. Grâce aux évolutions théoriques permises par les études, des applications des modèles proposés ou émergents sont testés dans la pratique clinique, tant en évaluation qu'en rééducation. Nos travaux pourraient également avoir des implications cliniques plus directes. En effet, nos résultats suggèrent que le CPFL n'est pas indispensable pour les processus de simple maintien en mémoire à court terme, mais est engagé lorsqu'il faut mettre en jeu des opérations cognitives plus complexes, ou que la charge en MT augmente. Ces résultats sont en accord avec la méta-analyse de Desposito et al. 1999, montrant que les lésions du CPFL ne perturbent pas les tâches de maintien simple telles que les tâches d'émpan direct, mais peuvent altérer les performances aux tâches de réponse différée plus complexe. Notre tâche de n-back multimodale permet de solliciter ces opérations plus complexes dépendantes du CPFL.

En pratique neuropsychologique clinique, la MT est généralement évaluée par les tâches d'empans verbal et visuel, endroit et envers. Etant donné que la MT intervient dans nombre d'autres tests neuropsychologiques, notamment dans ceux évaluant les fonctions exécutives, il me paraît utile d'en évaluer plus spécifiquement et plus sensiblement l'altération lors des bilans cliniques. De plus, notre étude montre également l'importance d'évaluer à la fois la MT spatiale et la MT verbale, puisqu'associées à des régions anatomiques différentes. Ceci n'est pas systématiquement réalisé en routine. Ainsi, une évaluation de la sensibilité et spécificité des tâches de n-back multidomaines, par rapport aux tâches plus classiquement utilisées, pourrait confirmer l'intérêt de les intégrer au bilan neuropsychologique.

En dehors du contexte de MT, un argument fort en faveur de la pertinence clinique de cette évaluation réside dans la nature de ces tâches. En effet, les tâches de n-back sont considérées comme des « tâches de mise à jour » car elles nécessitent en permanence de réactualiser le contenu de ce qui est maintenu en MT. La « fonction de mise à jour » est justement l'une des trois principales fonctions exécutives clés, identifiées par Miyake (Miyake et al. 2000). Ces trois fonctions clés constituent la base théorique d'étude récentes des fonctions exécutives en imagerie fonctionnelle (Collette et al. 2005, 2006, 2007). Parmi ces trois principales « fonctions exécutives » proposées par Miyake et al. 2000, la flexibilité est couramment explorée par des tests tels que le Wisconsin, le Trail Making Test, et l'inhibition par le Stroop test (Collette et al. 2005), sachant qu'aucune tâche n'est spécifique d'une fonction et que ces fonctions elles-mêmes ne sont pas indépendantes. Par contre, la fonction de mise à jour n'est pas ou peu couramment explorée spécifiquement.

Ainsi, nos tâches de n-back multidomaines sont un candidat potentiellement puissant à l'évaluation clinique de la MT et des fonctions exécutives. Nos deux études (articles 2 et 4) montrent des niveaux de performances reproductibles chez les témoins (les performances du groupe témoins inclus dans l'article 2 et celui de l'article 4 ne diffèrent pas statistiquement : effet groupe :  $F(1,57) = 0,53$ , NS ; interaction groupe X complexité :  $F(2,114) = 1,05$ , NS ; interaction groupe X domaine :  $F(2,114) = 2,26$  ; NS (voir table ci-dessous). L'utilisation de cet outil en pratique neuropsychologique nécessiterait toutefois la mise en place de normes sur un plus grand nombre de sujets, et en fonction de l'âge et du niveau d'éducation, sur une version raccourcie de ces épreuves. En outre, nos études soulignent l'importance de contrôler

non seulement le niveau de traitement, mais également la réponse motrice effectuée par les sujets, qui tous deux sont des facteurs de recrutement du CPFL.

Groupes Témoins	Age	Niveau éducation	Tâches Verbales			Tâches Spatiales			Tâches figuratives		
			1back	2back	3back	1back	2back	3back	1back	2back	3back
<b>Article 2 (n=11)</b>	47.8 ±16.8	14.5 ±2.7	98.0 ±2.5	93.7 ±7.2	76.8 ±14.6	99.0 ±1.1	96.2 ±5.4	71.9 ±17.3	98.4 ±1.4	88.5 ±8.8	66.7 ±16.5
<b>Article 4 (n=48)</b>	49.2 ±10.6	14.1 ±2.9	98.8 ±2.3	91.8 ±7.8	76.0 ±10.7	99.4 ±1.3	95.0 ±6.4	74.4 ±13.9	98.4 ±2.2	90.7 ±8.0	75.0 ±11.3

*Table des performances (en pourcentage) des sujets témoins dans nos études 2 et 4.*

L'évaluation de la MT est d'autant plus importante d'un point de vue clinique, que premièrement les troubles de la mémoire de travail sont fréquents suite aux atteintes cérébrales, tant acquises (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, tumeur) que dégénératives, et que deuxièmement il existe maintenant des protocoles de rééducation spécifique de la MT, dont au moins deux sont validés (Vallat et al. 2005 ; Vallat et al. 2007, Duval et al. 2007).

## Place de nos travaux dans le contexte scientifique actuel

Nos résultats se réunissent en un modèle dans lequel coexistent des régions domaine-dépendantes et non domaine-dépendantes, toutes sensibles au niveau de traitement en MT. Ce modèle s'inscrit dans la lignée d'une nouvelle orientation des recherches et des théories concernant l'organisation du CPF, qui tend à ne plus considérer cette organisation de façon manichéenne soit domaine-dépendante soit opérations-dépendante, mais tente de les intégrer et d'expliquer les résultats discordants accumulés jusqu'à présent, comme cela a été proposé par Johnson et collaborateurs (Johnson et al., 2003).

### 1. Une organisation domaine-dépendante préfrontale postérieure

Notre modèle partage des points communs avec de nombreux travaux ([Figure 46](#)), et notamment avec le modèle proposé dernièrement par Sala et Courtney (Sala and Courtney, 2007). Par ce modèle, les auteurs tentent d'expliquer pourquoi la dissociation dorsoventrale liée à la nature spatiale/non spatiale des informations n'est pas systématiquement observée. Ils montrent qu'il existe bien un réseau dorsal dédié à la MT spatiale et un réseau ventral dédié à la MT non spatiale, et que le réseau dorsal implique une région préfrontale à la partie postérieure du sillon frontal supérieur (coordonnées -23, -12, 53), et que le réseau ventral implique une région préfrontale à la partie postérieure du gyrus frontal inférieur (coordonnées -40 21 22). L'apport de ce modèle est que cette ségrégation dorsale-ventrale n'est pas absolue mais relative, c'est-à-dire qu'il existerait une balance entre ces deux systèmes en fonction de la pertinence respective des caractéristiques spatiales et non spatiales des stimuli pour la tâche en cours. Ce modèle prévoit donc des connexions entre ces régions permettant de distribuer l'information et éventuellement la connexion à d'autres régions indiquant le type d'information le plus pertinent pour la tâche, c'est-à-dire des régions associées à la règle ou à l'objectif de la tâche. Ce modèle est compatible avec nos résultats, ainsi qu'avec ceux obtenus en TMS par Mottaghy et collaborateurs (Mottaghy, 2005; Mottaghy et al., 2002), indiquant qu'une lésion ou une interruption fonctionnelle touchant les régions dorsale ou ventrale entraînent une difficulté à communiquer l'information spécifique au sein du CPF pour qu'elle puisse être traitée. Ainsi, une atteinte du CPFL supérieur entraînera un déficit si seule la nature spatiale de l'information est pertinente pour la tâche, en empêchant les informations spatiales d'être distribuées dans le CPF. A la différence de notre étude, Sala et

Courtney ne mettent pas en évidence de région préfrontale supplémentaire activée de façon commune aux deux modalités utilisées. Une explication possible réside dans les tâches utilisées : Sala et Courtney analysent les activations pendant le délai d'une tâche de reconnaissance différée, délai qui ne nécessite donc pas de préparation motrice, ni d'opérations complexes en MT. A l'inverse, notre tâche de n-back, analysée en bloc, met en jeu à la fois la réponse des sujets, des opérations complexes telles que l'actualisation des informations maintenues, ou le maintien de la consigne de la tâche qui varie à chaque bloc. Bien que n'observant pas, à la différence de notre étude, de région supplémentaire multidomaine, Sala et Courtney suggèrent que les informations pertinentes sont représentées par les interactions excitatrices et compétitives entre régions préfrontales et sont influencées par les représentations des règles abstraites de la tâche ou de son contexte. Ainsi, les auteurs évoquent la possibilité que d'autres régions préfrontales, non domaine-dépendantes, soient spécifiques des opérations plus ou moins complexes réalisées en MT. Cependant, les résultats de leurs études ne permettent pas directement d'expliquer comment sont créées les représentations ou les signaux de contrôle qui détermineraient comment sont gérées les informations selon la règle ou l'objectif de la tâche en cours. Ces questions ont été abordées par d'autres modèles discutés plus loin, et notamment sous l'angle de deux théories majeures : celle du contrôle top-down et de la sélection attentionnelle, et celle du comportement guidé par des règles.

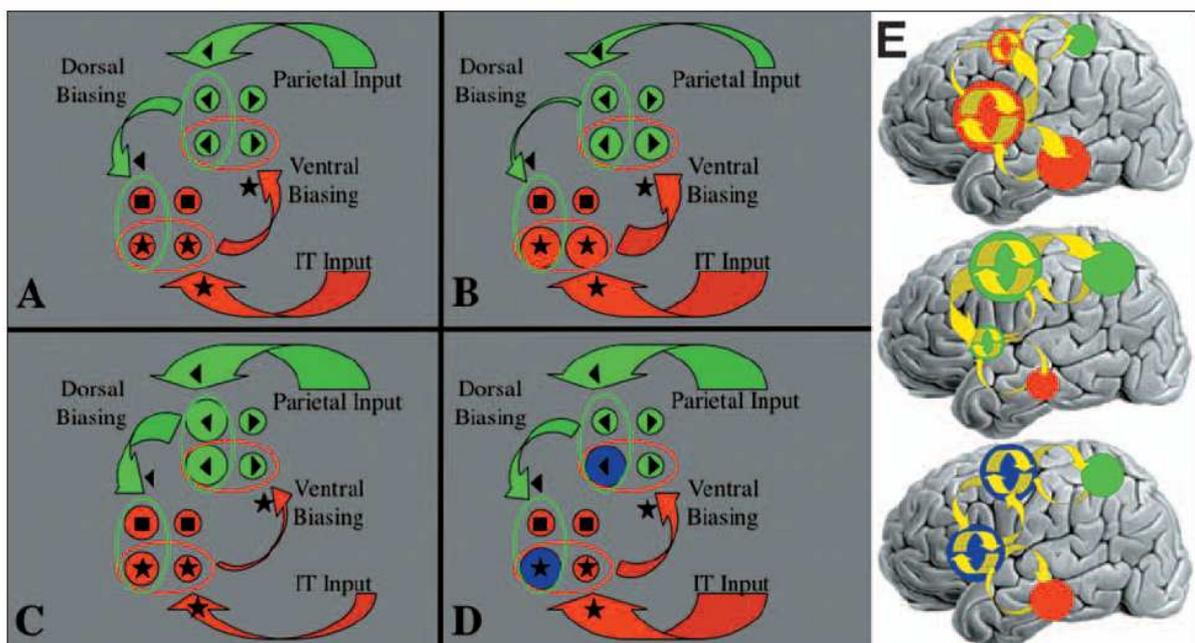
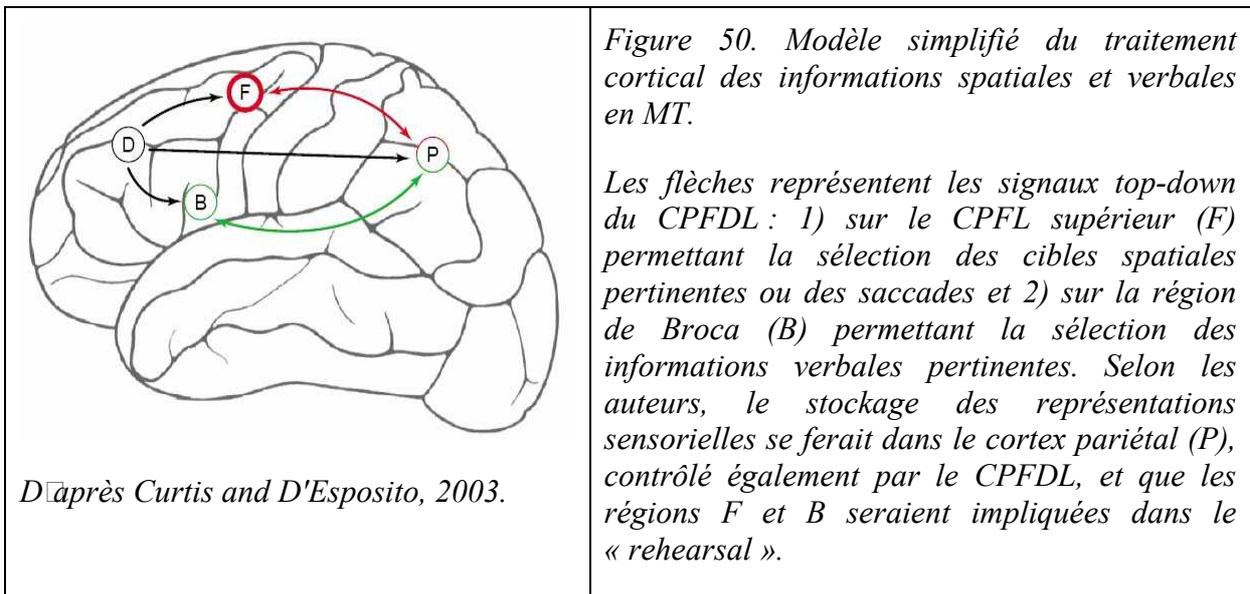
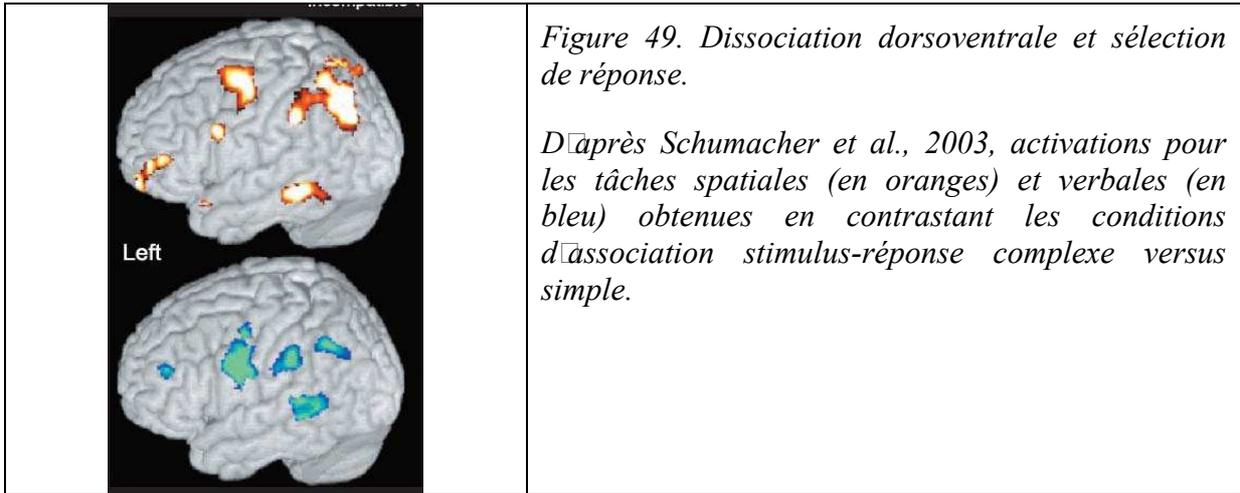
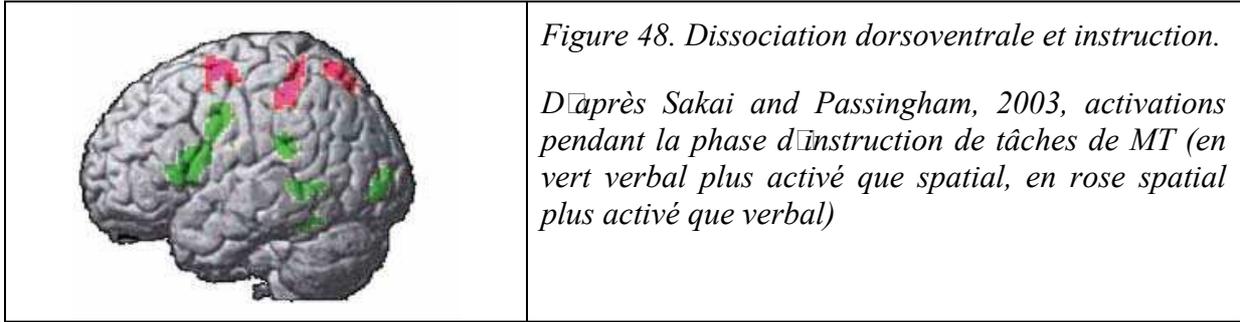


Figure 47 . Le modèle de biais de compétition pour le maintien d'informations en MT.

*A. Les cellules du CPF DL sont représentées en vert, celles du CPF VL en rouge. La connectivité entre ces cellules permet aux cellules traitant l'information spatiale (« left ») d'influencer le traitement d'identification (étoile ou carré) dans les cellules ventrales, et inversement. Dans une région, les cellules interagissent de façon compétitive. B. état du système lorsque des informations non spatiales doivent être représentées. C. Etat du système lorsque des informations spatiales doivent être représentées. D. Etat du système lorsque la conjonction des aspects spatiaux et non spatiaux doit être représentée. E. Illustration de l'activité synaptique et cellulaire prédite par le modèle pendant les tâches « what », « where » et « both/and ». Chaque cercle représente l'activité observée en IRM fonctionnelle dans une région lors d'une tâche spécifique. La couleur du cercle précise le type d'information représentée (rouge= non spatial, vert = spatial et bleu = intégration de deux). La taille des cercles indique la quantité relative d'activité mesurée. Les flèches jaunes indiquent les connexions contribuant à l'échange d'information entre les régions. La taille des flèches précise la quantité relative de ce flux d'information. D'après Sala and Courtney, 2007.*

Avant d'aborder ces théories, il faut noter que la validité de cette organisation en régions orientées vers les domaines spatial ou non spatial (discriminatif ou verbal) est renforcée par le fait qu'il est, d'une certaine façon, généralisable. En effet, une dissociation supéro-inférieure du CPFL postérieure est observée en fonction de la nature des stimuli en tâche de MT, pendant le délai, i.e. la phase de traitement des stimuli, et cette dissociation est retrouvée dans de nombreuses études de MT (Courtney et al., 1998a; Courtney et al., 1998b; Gruber and von Cramon, 2003; McCarthy et al., 1996; Mohr et al., 2006; Munk et al., 2002; Sala et al., 2003; Smith et al., 1996). Mais cette distinction supéro-inférieure est également mise en évidence dans d'autres tâches et à d'autres étapes du comportement. Elle est observée pendant la phase d'instruction d'une tâche (Sakai and Passingham, 2003), [Figure 47](#)), avant même que les stimuli à traiter aient été présentés. Ceci suggère qu'une représentation de la tâche à réaliser est organisée en fonction de ces domaines. Elle est observée en dehors du concept de MT, dans des tâches de préparation/sélection de réponse basée sur des stimuli différents (Schumacher et al., 2003; [Figure 48](#)), et dépend de la complexité de la règle d'association stimuli-action. Il est intéressant de noter qu'elle est également prise en compte dans les modèles complexité-dépendants tels que celui de contrôle top-down proposé par Curtis et collaborateurs (Curtis and D'Esposito, 2003 ; [Figure 49](#)).



## 2. Régions inter-domaines et fonctions complexes

De nombreuses études de la MT en IRM fonctionnelle chez l'homme montrent l'existence de régions non domaine-dépendantes, impliquées dans : la résistance aux

distracteurs et interférences (Postle, 2006b; Sakai et al., 2002), la manipulation mentale des informations et leur mise à jour (Owen et al., 2005; Petrides, 2005), l'effet charge en MT (Braver et al., 1997 ; Manoach et al., 1997 ; Jansma et al., 2000 ; Jha et al., 2000 ; Rypma et al. 1999), la réalisation de tâches duelles (Desposito et al., 1995), la sélection et la préparation de la réponse (Jha et al., 2006; Jiang and Kanwisher, 2003; Pochon et al., 2001; Rowe and Passingham, 2001; Rowe et al., 2000; Schumacher and Jiang, 2003), mais aussi l'intégration (ou la représentation d'association entre) d'informations appartenant à des domaines différents (Fuster et al., 2000; Prabhakaran et al., 2000), la représentation de règles de comportement (Bunge, 2004; Bunge et al., 2003; Bunge et al., 2005; Duncan, 2001; Miller, 2000; Wallis et al., 2001; Wallis and Miller, 2003). Ces opérations multiples impliquant le CPF DL, et notamment le gyrus frontal moyen sont en général reliées à l'administrateur central du modèle de Baddeley, et plus généralement à la notion de « contrôle exécutif ». Jusqu'à présent, la démarche qui consiste à identifier les processus cognitifs plus élémentaires, communs ou spécifiques à ces différentes conditions, n'a pas permis de dessiner une organisation claire du CPF DL. Par exemple, l'effet charge en MT expérimenté dans nos tâches de double délai pourrait mettre en jeu des opérations de « chunking » (Rypma et al., 1999), c'est-à-dire une forme de manipulation mentale des informations visant à leur regroupement, leur association selon un lien choisi, favorisant la mémorisation. Nos tâches de n-back, particulièrement de 3-back, mettent en jeu des sous-fonctions appelées mise à jour, flexibilité, inhibition (Miyake et al., 2000), qui toutes recrutent le CPF DL (Collette et al. 2005), mais également nécessitent la gestion de l'ordre sériel des items, et pourraient aussi faire appel aux stratégies de « chunking ». Ainsi, sans pouvoir identifier un processus cognitif spécifique lié à l'implication du CPF DL, nous mettons en évidence un « principe » déterminant le recrutement de cette région. C'est ce « principe » que nous appelons niveau de traitement ou complexité-dépendant. Reste à savoir comment les différentes régions préfrontales et postérieures sont connectées et interagissent pour permettre l'émergence de ce « principe ». En effet, il semble que les différentes opérations de MT (et encore moins l'administrateur central) ne puissent pas être « localisées » dans une région cérébrale, mais nécessitent l'interaction entre plusieurs régions (Desposito, 2007 ; Vuilleumier and Driver 2007). Les études classiques d'enregistrement unitaire de neurones, ou d'analyse univariée d'activation en IRM fonctionnelle ne tiennent pas compte de cette interaction. Les méthodes récentes de connectivité en imagerie fonctionnelle permettront d'approcher la connectivité intrinsèque et extrinsèque du CPF, et

sans doute de la relier à ces opérations complexes, et plus généralement au concept de contrôle exécutif.

### 3. Interactions et contrôle : sensoriel et moteur

En effet, si pour l'instant l'organisation cérébrale de ces fonctions complexes n'est pas éclaircie, l'attention portée à ces interactions et l'étude de la connectivité fonctionnelle ont déjà enrichi nos connaissances sur les bases cérébrales de la MT. Le modèle représenté dans la figure 50 ci-dessus illustre le fait que le rôle du CPFDL dans la cognition pourrait reposer sur la connectivité entre les différentes régions domaine-dépendantes et non domaine-dépendantes. De plus, bien que divergents sur la notion de « représentation » des informations au sein du CPF, nous pouvons rapprocher le modèle de Sala et Courtney et le notre de ce type de modèles et les concevoir comme complémentaires. Pour Curtis et Desposito (Curtis and D'Esposito, 2003), le signal top-down du CPFDL sur les structures où sont représentées les informations (ou sur les structures permettant leur représentation) permet la sélection et le traitement des informations pertinentes. En outre, le contrôle du CPFDL pourrait s'exercer soit sur les représentations des stimuli, soit sur les représentations de l'action à réaliser. Rowe et collaborateurs (Rowe et al., 2002; Rowe et al., 2005) ; [Figure 50](#)) ont montré que lors d'une tâche motrice simple, « l'attention portée à l'action » augmente l'activité du CPFDL, du cortex prémoteur et pariétal, par rapport à l'absence d'attention portée à l'action. Mais surtout, l'attention portée à l'action augmente la cohérence fonctionnelle entre le CPFDL et le cortex prémoteur, alors que l'attention portée à des stimuli sensoriels la diminue. Ce résultat suggère un rôle supramodal du CPFDL, contrôlant l'attention sélective portée sur des représentations motrices. Ainsi le contrôle top-down ou de sélection du CPFDL s'exerce sur les représentations des réponses possibles. Pour Curtis (Curtis et al., 2005), le codage prospectif (moteur) des informations serait plus efficace que le codage rétrospectif sensoriel.

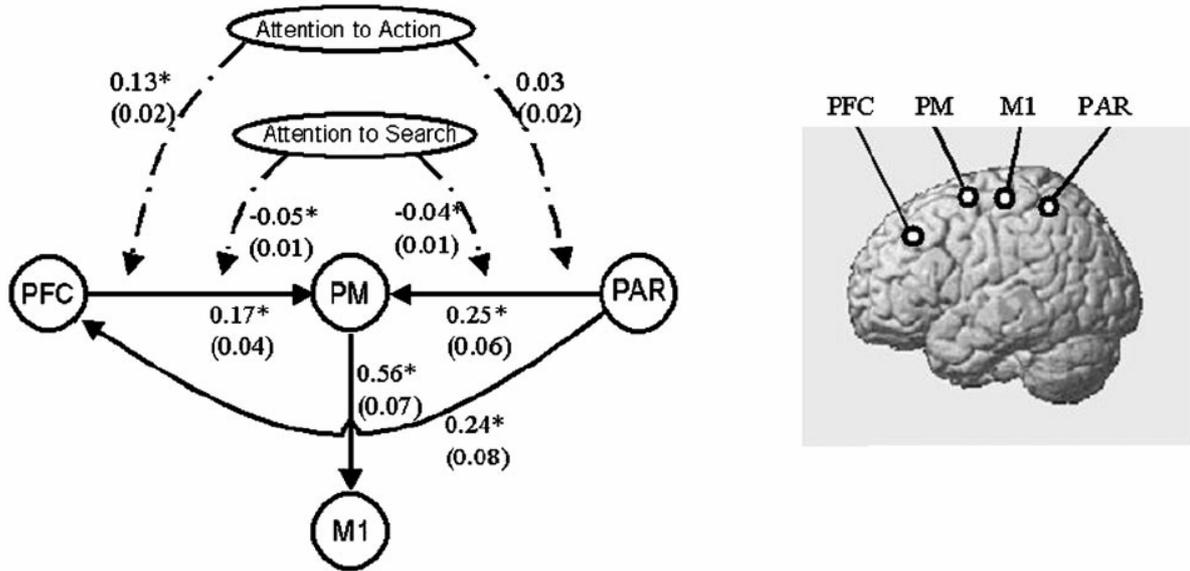


Figure 51 : Etude de connectivité du CPFDL avec les cortices pariétal et prémoteur.

Rowe et al. ont montré, par des études de connectivité effective, que le processus de sélection peut s'effectuer via des changements de connectivité entre le CPFDL (aire 46) et des régions modalité-dépendantes plus postérieures, sensorielles ou prémotrices selon les besoins de la tâche (Rowe et al., 2002).

Ces données sont intéressantes à considérer par rapport à nos résultats pour deux raisons différentes. Premièrement, elles illustrent comment l'étude de la connectivité permet de réenvisager le rôle et l'organisation du CPFL dans la MT, et d'intégrer les modèles existants. Deuxièmement, elles soulignent l'importance du CPFL pour l'organisation de la réponse dans les tâches de réponse différée. Comment intégrer nos activations liées aux tâches à double délai à ces données ?

Notre paradigme de double délai isole artificiellement le réseau associé à la préparation de la réponse à venir motrice, permettant de mettre en évidence l'activation du CPFDL spécifiquement en rapport avec cette réponse. Ces résultats sont en accord avec les autres études de la MT ayant exploré cette question, représentés sur la [figure 46](#). En dehors du concept de MT, l'implication du CPFDL (et non du CPFVL) dans la sélection de réponse motrice a été montrée en IRM fonctionnelle (Lau et al., 2004a; Schumacher and D'Esposito, 2002). Dans le domaine spatial, schumacher et collaborateurs (Schumacher et al., 2007) montrent que le même réseau frontopariétal, incluant le CPFDL est activé en relation avec les phases de préparation et de sélection de réponse manuelle, et que ce réseau est similaire à celui associé à la MT spatiale. L'étude de Heekeren et collaborateurs (Heekeren et al., 2006) utilisant une tâche d'association sensorimotrice de nature spatiale, montre que la même

région au sein du CPFDL postérieur (sillon frontal supérieur) est impliquée, que la réponse soit oculomotrice ou manuelle. Pour Schumacher (Schumacher and Jiang, 2003), la sélection de réponse basée sur une information spatiale et sur une information non spatiale implique des réseaux fronto-pariétaux distincts incluant le CPFDL, mais les résultats de Yiang et collaborateurs (Jiang and Kanwisher, 2003) sont contradictoires. Ainsi reste en suspens une question relativement nouvelle dans le domaine de la MT : si le CPFL, et plus précisément le CPFDL est dirigé vers la réponse à venir, existe-t-il en son sein une spécialisation en fonction du type de réponse à réaliser (comme dans les régions motrices et prémotrices) et/ou est-ce une région supramodale responsable du contrôle ou de la sélection des représentations sensorielles et motrices dans les régions postérieures, comme tendent à le suggérer les études de connectivité sus-citées (Curtis et al., 2004; Curtis et al., 2005; Rowe et al., 2002; 2005)? Une possibilité est que les domaines spatial (localisation) et non spatial (identification) influencent l'organisation des régions postérieures du CPFL aussi bien pour les informations sensorielles que pour les « représentations motrices », et que d'autres régions connectées avec elles assurent l'intégration, la coordination et le traitement de l'ensemble.

#### **4. Du contrôle des stimuli et des réponses aux règles de comportement**

Les résultats des études de connectivité sont interprétés en termes de contrôle du CPFL sur d'autres structures, contrôle qui dépend du contexte et des conditions de la tâche. L'interprétation alternative, ou complémentaire, se réfère à la notion de règles de comportements. Pour certains auteurs, la propriété élémentaire du CPFL est sa capacité de former des associations contingentes ou/et temporelles entre des stimuli et des actions (Fuster, 1997a; Miller and Cohen, 2001). Plus précisément, la capacité du CPFL de maintenir une activité soutenue en absence de stimuli ou d'action, lui permettrait de créer des associations entre des événements séparés dans le temps, c'est à dire entre des représentations de stimuli différents, entre des représentations de stimuli et d'actions. Des associations stables entre ces représentations, et la régularité de ces associations définissent des règles. De nombreuses données suggèrent que les comportements guidés par de telles règles dépendent du CPFL (Brass et al., 2005; Brass and von Cramon, 2004; Bunge, 2004; Bunge et al., 2003; Bunge et al., 2005; Duncan, 2001; Miller, 2000; Sakai and Passingham, 2003; Wallis et al., 2001; Wallis and Miller, 2003). En effet, chez le singe, les données électrophysiologiques montrent que les neurones du CPFDL sont associés à un codage non seulement des

informations rétrospectives sensorielles et les informations prospectives motrices (Hasegawa et al., 1998; Quintana and Fuster, 1999), mais également la conjonction de ces deux codes (Asaad et al., 2000; Fuster, 2000; Fuster, 2001), et de règles plus abstraites (Wallis et al., 2001; Wallis and Miller, 2003). Chez l'homme en IRM fonctionnelle, une activation du CPFDL gauche, liée à l'instruction et maintenue jusqu'à la réalisation de la tâche a été mise en évidence de façon reproductible (Brass and von Cramon, 2002; Bunge, 2004; Bunge et al., 2003; MacDonald et al., 2000; Sakai and Passingham, 2003; Sakai and Passingham, 2006 ; mac donald 2000 ; Sakai 2003 ; 2006 ; wallis 2001). Pour schumacher et collaborateurs (Schumacher et al., 2007), les activations liées à la sélection de réponse, et observées pendant la phase préparatoire de la réponse, pourraient refléter le maintien en représentation de la règle d'association stimulus-réponse servant à choisir la réponse adaptée. Ainsi, si le CPFDL est lié au processus de sélection de réponse, il serait également associé aux règles permettant de sélectionner cette réponse (c'est-à-dire des associations stimulus-réponse plus ou moins complexes). L'organisation du CPFDL pour la sélection de réponse, la représentation et l'implémentation des règles est intéressante à considérer par rapport à nos questions, car l'activation du CPFDL dans des épreuves de type MT pourrait être en partie le reflet d'une « représentation » des règles ou des objectifs de la tâche (Bunge et al., 2003; Miller, 2000; Wallis and Miller, 2003). Plus précisément, la consigne précédant le délai 2 fournit l'information contextuelle nécessaire au choix de la tâche à réaliser (si symbole X, faire la tâche « memory-guided », si symbole Y faire la tâche « visually-guided »). Ce type d'adaptation comportementale basée sur des informations contextuelles implique le CPFDL (Koechlin et al. 2003).

Encore une fois, il semble que ces règles pourraient être créées et/ou mises à exécution *via* les interactions de cette région avec les régions domaine-dépendantes. Sakai et Passingham (Sakai and Passingham, 2003) ont cherché à enregistrer en IRM fonctionnelle, les régions activées non pas en relation avec la réalisation de telle ou telle tâche utilisant des stimuli différents, mais en relation avec l'instruction prédisant la tâche à réaliser ([Figure 51](#)). Ainsi, ce qui est étudié n'est pas comment les sujets traitent telle ou telle information, mais comment ils prévoient de le faire, c'est-à-dire les règles de la tâche à réaliser (« task set »). Dans une première étude de connectivité fonctionnelle, ils montrent que l'activation du CPFVL antérieur (aire 10 latérale) est corrélée avec l'activation de différentes régions préfrontales plus postérieures, en fonction de l'instruction de la tâche à réaliser : le CPFVL postérieur pour la tâche de MT verbale, le SFS postérieur pour la tâche de MT spatiale. De la même façon, dans une autre étude (Sakai and Passingham, 2006) ils montrent l'interaction du CPFVL

antérieur avec deux régions différentes du CPFVL en fonction de la nature phonologique ou sémantique de la tâche indiquée par la consigne.

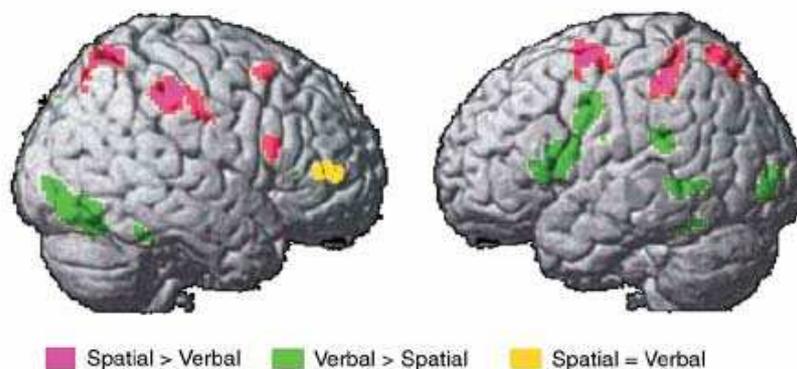


Figure 52 : Régions montrant une activation soutenue pendant la phase d'instruction.

D'après Sakai and Passingham, 2003

Ainsi, il semble que le CPF antérieur soit aussi une région supramodale qui joue un rôle dans la représentation la tâche à réaliser, permettant de se préparer même en l'absence des stimuli spécifiques à traiter. Plusieurs régions préfrontales latérales différentes ont été associées aux comportements guidés par des règles, notamment dans les BA 46, 9 et 44/46. A ce jour, le principe de leur architecture n'est pas élucidé. L'une des hypothèses est qu'il existe une organisation postero-antérieure en fonction du degré d'abstraction de ces règles (Bunge et al., 2003; Bunge et al., 2005; Christoff and Gabrieli, 2000; Christoff et al., 2003; Green et al., 2006; Holyoak and Kroger, 1995; Wallis et al., 2001). Par exemple, la règle « go si la couleur est verte » peut être considérée comme concrète. La règle « go si les deux couleurs sont identiques » contient un premier degré d'abstraction et recruterait des régions plus antérieures. Dans ce cas, le stimulus n'est plus le déterminant de l'action, mais c'est la sous-règle «si identique » qui détermine la réponse. Selon une autre approche proposée par EK, celle du contrôle cognitif, il existerait une représentation hiérarchique au sein du CPFL en fonction de la quantité d'information nécessaire pour déterminer la règle (Koechlin et al., 2003). Ainsi pour Koechlin et collaborateurs, une association fixe stimulus-réponse serait implémentée dans le cortex prémoteur, le CPFVL (BA 44) postérieur intervient lorsque la règle d'association change en fonction du contexte présent (la tâche est de nature verbale), et le CPFDL (BA 46) lorsque la règle d'association dépend en plus d'un épisode passé.

Au total, les différentes approches concernant l'étude des règles de comportement montrent qu'il existe différentes sous-régions préfrontales critiques pour différents types de règles (concrètes, abstraites, simples ou hiérarchiques) ou de contingence entre stimulus et réponse. Le modèle récent proposé par Bunge et collaborateurs (Bunge, 2004) (Figure 52) permet d'intégrer une grande partie des données en un ensemble cohérent à rapprocher des modèles de MT. Il émet également des hypothèses quand à savoir si les activations observées sont le reflet de l'établissement, du maintien, du rappel ou de l'implémentation comportementale des règles.

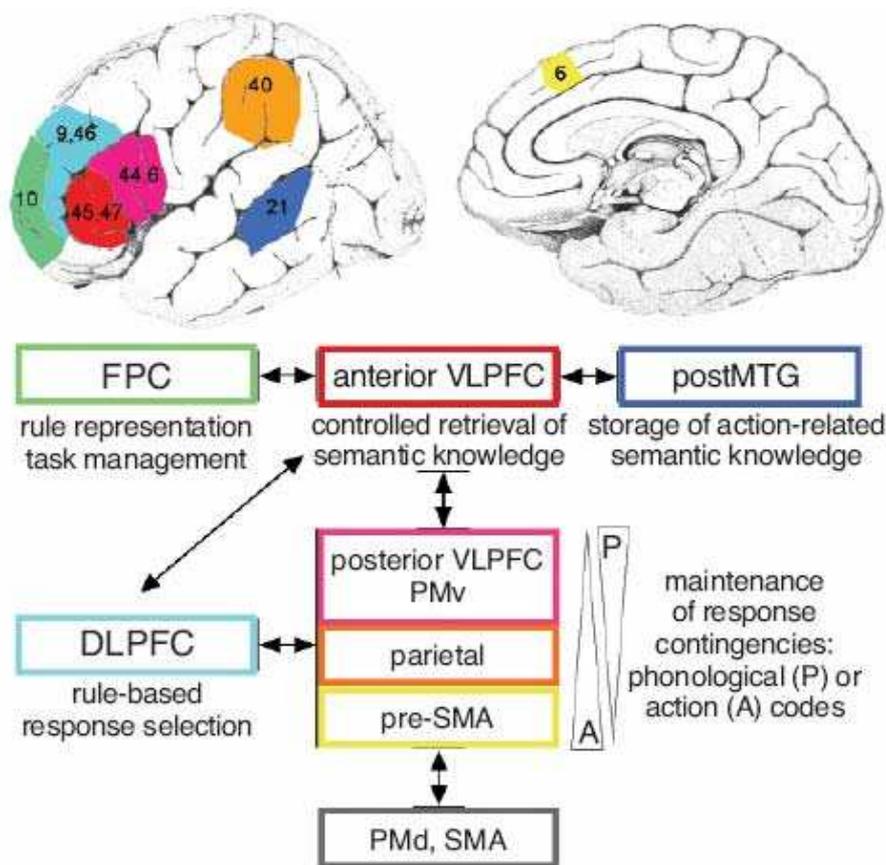


Figure 53. Modèle d'interaction entre les régions impliquées dans les comportements guidés par des règles.

Selon les hypothèses de ce modèle, les schémas d'action possibles associés à des objets ou des symboles sont appris via l'interaction entre le CPFVL et le gyrus temporal moyen postérieur (postMTG). Ces associations sont stockées en mémoire à long terme au sein du postMTG et rappelées grâce à l'intervention du CPFVL. Les associations surappries sont rappelées automatiquement par l'activation bottom-up du postMTG. Le CPF antérieur interagit avec le CPFVL et élabore la signification des règles. Une fois que les règles sont rappelées, elles peuvent être transformées en réponses possibles qui sont maintenues on line pendant le délai, via l'interaction entre le CPFVL, le cortex prémoteur (PMv), pariétal et la pré-AMS (pré-SMA). Les sujets peuvent aussi maintenir ces possibilités de réponse dans un code phonologique (P) ou se préparer à répondre avec tel ou tel effecteur en maintenant une

*représentation (relativement abstraite) de l'action. Le CPFVL, le cortex prémoteur ventral (PMv), pariétal et la pré-AMS contribue à la représentation du code phonologique ou moteur de l'action. Ces régions interagissent avec le cortex prémoteur dorsal (PMd) et l'AMS (SMA) et les autres structures motrices pour activer les représentations motrices. Le CPFDL reçoit des informations du CPFVL sur la règle pertinente et est connecté aux régions codant la représentation motrice de l'action. Cet input du CPFDL active les représentations de la réponse pertinente, assurant une sélection de réponse appropriée en cas de compétition entre réponses possibles ou quand des réponses automatiques doivent être inhibées. La validation de ce modèle nécessite d'autres investigations. D'après Bunge, 2004*

De façon globale, ces données peuvent être rassemblées dans un modèle dans lequel les points de consensus sont les suivants:

Il existe une organisation domaine-dépendante dans les régions postérieures du CPFL, en fonction des informations à traiter.

Il est possible que des règles d'associations simples et directes stimulus-réponse puissent être implémentées dans ces régions postérieures (BA 6/8 et BA 6/44).

Ces régions postérieures sont en interaction avec d'autres régions, inter-domaine, principalement identifiées dans le gyrus frontal moyen, qui sont capables d'intégrer plusieurs types d'informations pour établir et implémenter des règles de comportement et qui sont connectés aux structures ou sont « représentées » les actions.

Plusieurs régions du CPFL ont été associées à l'implémentation ou à la représentation de règles de comportement (BA 46 et BA10). Il existerait une forme hiérarchique d'organisation de ces régions en fonction du lien plus ou moins direct entre les stimuli et l'action à réaliser, ou du caractère plus ou moins abstrait de la règle à implémenter.

## **Pertinences et impertinences des modèles**

D'un point de vue global, l'organisation du CPF latéral en fonction de la nature des représentations traitées en MT ou en fonction du type d'opération effectuée sur ces représentations est un débat central dans la littérature « préfrontale », et à l'origine de la seconde partie de nos travaux. Les représentations sont des codes symboliques maintenus transitoirement ou de façon permanente dans des réseaux neuronaux. Les opérations sont les traitements ou calculs effectués sur ces représentations. D'un point de vue cognitif, ces deux aspects participent au modèle de fonctionnement de la MT (Baddeley, 2003; Repovs and

Baddeley, 2006). Les modèles anatomo-fonctionnels actuels de MT varient essentiellement selon l'importance relative accordée aux représentations et aux opérations cognitives. Les études électrophysiologiques chez le singe ont suggéré un rôle du CPFL dans le maintien en représentations des informations sensorielles pertinentes pour la tâche en cours (code rétrospectif), et/ou des informations motrices relatives à la réponse à réaliser (code prospectif). Cette fonction de représentation du CPFDL peut s'étendre à la représentation sous forme intégrée des éléments nécessaires à une tâche, aux règles de la tâche, mêmes abstraites, et au but de la tâche. Cette notion n'est pas éloignée de l'hypothèse de Fuster selon laquelle le CPFL est responsable de l'intégration temporelle d'événements séparés l'un de l'autre dans le temps mais contingents. D'autres modèles proposent que le rôle de CPF n'est pas représentationnel mais de contrôle actif « top-down » sur les régions plus postérieures qui maintiennent les informations. Ainsi l'activité du CPF ne refléterait pas le stockage de représentations, mais le contrôle « top-down » qu'il exerce sur les structures représentant l'information, permettant de sélectionner quels aspects de l'environnement interne et externe doivent être maintenus. En outre, les arguments avancés habituellement en faveur d'un rôle de mise en représentation maintenue du CPFL (sensibilité à la charge en MT, à la durée du délai) sont aussi compatibles avec la théorie des opérations.

Cependant, les résultats de nos travaux et les données de la littérature suggèrent que non seulement des régions domaine-dépendantes et des régions opérations-dépendantes coexistent au sein du CPFL mais aussi que le terme région domaine-dépendante ne signifie pas région de représentation, pas plus qu'une opération n'est localisable dans une région. Ces deux façons de concevoir l'organisation du CPFL sont encore mises en opposition d'un point de vue théorique, mais les données tendent à les réconcilier.

## 1. Approche représentationnelle

*Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*  
2004, 4 (4), 501-516

# Attention and cognitive control as emergent properties of information representation in working memory

SUSAN M. COURTNEY  
*Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland*

Dans cette revue, Courtney (Courtney, 2004) montre que l'activation du CPFL est associée à des représentations actives de nature différente : celles des stimuli pertinents pour la tâche (Funahashi et al., 1993; Quintana and Fuster, 1999), de la réponse à réaliser (Pochon et al., 2001; Volle et al., 2005), d'une forme intégrée de différents stimuli, (Munk et al., 2002; Prabhakaran et al., 2000; Rao et al., 1997), ou de leur intégration à des épisodes passés, celles de l'ordre temporel des stimuli (Baddeley, 2003; Fuster, 1997a; Postle et al., 1999), celles des règles de comportement (Sakai and Passingham, 2003; Sakai and Passingham, 2006; Wallis et al., 2001; Wallis and Miller, 2003), même présentées inconsciemment (Lau and Passingham, 2007), des objectifs (Miller, 2000) qui permettent de déterminer quelles informations sont pertinentes pour l'action en cours et lesquelles ne le sont pas, et des abstractions (Christoff and Keramatian, 2006). Les informations pouvant être représentées au sein du CPF sont non seulement dépendantes des stimuli sensoriels, et des actions à réaliser, mais également plus complexes et abstraites, et indépendantes des stimuli (Burgess et al., 2007a; Burgess et al., 2007b; Christoff and Gabrieli, 2000; Christoff et al., 2003; Gilbert et al., 2005) comme un contexte, une règle de comportement, un but, une motivation.

L'ensemble de ces représentations permet au CPF de regrouper toutes les informations nécessaires à la réalisation d'une tâche. Ainsi, le concept de MT en tant que représentation temporaire active peut être élargi à toute forme d'information pertinente pour une tâche. Pour Courtney (Courtney, 2004), ce concept élargi de MT permet de revisiter entièrement le modèle domaine-dépendant de la MT. Ainsi, ces différentes représentations constituent des domaines d'informations concrets et abstraits, et sont différemment réparties au sein du CPF. Ainsi, les régions préfrontales sont organisées en fonction des informations qui y sont représentées, et les opérations se font par l'interaction entre ces représentations régionales. Cette hypothèse n'exclut pas une organisation également opération-dépendante, puisque les opérations implémentées peuvent varier en fonction des représentations concernées. Selon cette approche, le terme d'opération est plutôt vu comme l'activation de représentations pendant une période de temps, leur sélection, leur modification et la mise en relation des représentations entre elles.

## 2. Approche « opérationnelle »

*Neuroscience* 139 (2006) 23–38

### WORKING MEMORY AS AN EMERGENT PROPERTY OF THE MIND AND BRAIN

B. R. POSTLE

The evolution of a standard model of working

---

Selon la théorie de Postle (Postle, 2006c), le maintien d'informations en MT est associée à l'activité soutenue dans les mêmes régions cérébrales qui sont engagées dans la représentation de ces informations hors de la MT (régions sensorielles associatives, telles que les régions perceptives, ou bien sémantiques, prémotrices, de compréhension et de production du langage). De plus, pour maintenir un stimulus en MT, le cerveau humain recrute autant de codes mentaux que ceux possiblement évoqués par un stimulus (ce qui rejoint l'hypothèse de « compétition biaisée » de Courtney). Le maintien de d'informations en MT émergerait de la capacité d'activer temporairement un réseau cérébral engagé dans la représentation de ces informations. Ainsi le CPF n'est pas le substrat cérébral du stockage temporaire d'informations. L'activité soutenue des neurones préfrontaux, reproductible quelque soit la technique utilisée, peut refléter des mécanismes non mnésiques. Ces mécanismes concernent notamment le contrôle attentionnel et la sélection des représentations pertinentes (Curtis and D'Esposito, 2003; Sakai and Passingham, 2003), le codage de l'ordre temporel d'un stimulus dans une séquence (Fuster, 2001), l'inhibition des interférences et des réponses prépotentes non pertinentes pour la tâche (Jonides and Nee, 2005; Postle, 2006b), des distracteurs (Sakai et al., 2002), le contrôle flexible des associations stimulus-réponse (Duncan, 2001; Miller and Cohen, 2001), tout cela en fonction de récompenses attendues (Watanabe, 2007).

Au total, cette théorie propose que les fonctions de MT émergent du contrôle attentionnel flexible dirigé vers des systèmes responsables des fonctions sensorielles, représentationnelles ou motrices.

### 3. Evolution des concepts

*« It is our belief that process and representation are flip sides of the same mental coin. »*

*Christoff K.*

Pris dans leur ensemble, des années de recherche montrent que l'organisation du CPFL est probablement mixte, à la fois domaine-dépendante et opérations-dépendante. Cette dissociation est issue des recherches dans ce domaine qui s'articulent autour de deux questions fondamentales, de façon croisée : 1) celle du QUOI : qu'est ce qui est représenté au sein du CPFL ? Que fait le CPFL ? Et 2) celle du OU : où sont représentées et transformées les différentes formes d'informations, sensorielles, motrices, abstraites ? La lecture de la littérature montre que ces deux questions sont indissociables car interdépendantes, et que de l'interaction entre les « ou » (les régions cérébrales) pourrait naître le « quoi » (les opérations) pas nécessairement localisables, et inversement. Le modèle de MT se doit d'intégrer les deux visions opposées auxquelles il a donné naissance, l'approche représentationnelle, et l'approche opérationnelle. Le terme « représentation » par différentes régions du CPFL, ne signifie bien sûr pas que ces régions les « stockent » temporairement, et n'exclut pas la possibilité que des opérations en soient la source, en interaction avec d'autres régions. Au même titre que dire que l'activation de l'hippocampe reflète la mémorisation à long terme ne veut pas dire que nous rangeons nos souvenirs dans l'hippocampe. Ainsi, il apparaît que les fonctions de contrôle et les fonctions de maintien actif sont intimement liées.

Ceci étant, chacune de ces approches présente ses avantages propres. L'approche basée sur les opérations semble plus efficace pour analyser comment les informations sont extraites de l'environnement, comment le CPF interagit avec les régions associatives postérieures, et comment le recrutement incrémental du CPFL est effectué d'arrière en avant lorsqu'un processus supplémentaire est nécessaire (comme par exemple dans les paradigmes de raisonnement et de résolution de problèmes (Christoff et al., 2001). En somme, elle décrit mieux les interactions entre les régions. L'approche basée sur les représentations quant à elle, semble plus efficace pour étudier quels types d'informations sont traitées au sein du CPF et semble dégager une organisation anatomofonctionnelle. Quand la question est ciblée sur l'organisation d'une région comme le CPFL, les fonctions d'une sous-région pourraient être plus facilement comprises en terme de « ce qui est représenté » dans cette sous-région (une

information spatiale, une règle d'association, une règle abstraite, un contexte, etc.). De plus, elle permet d'exprimer et d'étudier la possibilité d'idées générales, de pensées abstraites, et l'émergence de nouvelles associations créatives entre ces représentations.

CONCLUSIONS  
PERSPECTIVES

*« De ce qu'il sait, il se méfie, ce qu'il ignore tient son esprit suspendu »*

*Italo Calvino*

### ***Pour conclure***

Le CPF est une région cruciale pour l'adaptation comportementale, autrement dit pour les actions dirigées vers un but. La pierre angulaire de cette adaptation comportementale est la capacité à lier dans le temps un stimulus (et par extension une situation) à une réponse (et par extension un comportement), et il est démontré que le CPFL possède les propriétés anatomiques, physiologiques, et fonctionnelles pour établir et ajuster ce lien. L'une des théories permettant de conceptualiser et d'étudier ce lien est le modèle de MT, ou plutôt les modèles de MT car il existe des divergences d'interprétation concernant le rôle du CPF dans la MT. Ce sont ces modèles que nous avons choisi d'étudier, en utilisant différentes approches (IRM fonctionnelle et corrélations anatomo-fonctionnelles) couplées à des paradigmes expérimentaux spécifiques. Il se dégage de l'ensemble des travaux réalisés plusieurs grands principes d'organisation anatomique et fonctionnelle du CPFL. Nos résultats s'intègrent à ceux issus de multiples autres approches et perspectives, ce qui nous a permis de les discuter dans un contexte plus global, celui de la place du CPF dans la cognition et le comportement.

Premièrement, nos données suggèrent que le rôle du CPFDL serait de sélectionner et d'organiser la réponse motrice en fonction des informations en représentation mentale. Le CPFDL intervient aussi lorsque la charge en MT augmente, possiblement pour mettre en œuvre des stratégies plus efficaces de maintien (Halford et al., 2007), et plus généralement lorsque le niveau de traitement est élevé et fait intervenir des opérations complexes. Ainsi, bien que l'activité soutenue des neurones préfrontaux lors des tâches avec délai serait liée à « l'activation », à la sélection des informations maintenues, à leur manipulation, leur intégration entre elles, à leur couplage avec une action. Ces opérations s'intègrent à de nombreuses données de la littérature, et ont été interprétées en terme de contrôle du CPFDL sur des structures plus postérieures. Elles découlent en partie d'une propriété fondamentale générale du CPF : la capacité de créer des associations nouvelles et des contingences entre stimuli et actions (règles de comportement, apprentissage conditionnel associatif), et/ou entre stimuli et contexte, mais également entre stimuli (intégration intra ou interdimensionnelle, « chunking »), ou entre stimuli et concepts (intégration relationnelle) et entre stimuli et

récompense. Cette interprétation a une pertinence neuronale, mais aussi comportementale et théorique dans la plupart des modèles. On peut également la relier aux capacités de raisonnement analogique, de raisonnement conditionnel, de pensée symbolique, d'abstraction et de créativité (Holyoak and Kroger, 1995). Cette capacité de créer et maintenir des associations naît de la connectivité intrinsèque et extrinsèque du CPF et il semble exister une organisation sous-régions préfrontales déterminée par la nature de ces associations ou contingences.

Deuxièmement, nos travaux montrent avec d'autres une organisation dorso-ventrale en CPFL postérieur en fonction de la nature spatiale ou non-spatiale des informations traitées en MT. L'étape suivante est de déterminer si ces régions préfrontales spécifiques des domaines verbal et spatial sont également connectées à des régions sensorielles associatives traitant séparément ces domaines. En d'autres termes, la partie postérieure du sillon frontal supérieur est-elle connectée à des régions rétrorolandiques, notamment pariétales, responsables du traitement spatial ? La partie inférieure du gyrus frontal inférieur est-elle connectée à des régions postérieures différentes, dédiées au traitement verbal. Ces voies de connexions sont-elles cruciales pour les opérations de MT ? Ces faisceaux d'associations, étudiés chez le singe, n'ont pas été identifiés chez l'homme, ni reliés aux fonctions cognitives. Grâce à la nouvelle technique en pleine extension qui est le tenseur de diffusion et le tracking de fibres (Catani, 2006; Catani et al., 2005; Thiebaut de Schotten et al., 2005), nous pouvons tester ces hypothèses. Ce travail est actuellement en cours de réalisation. Des études de connectivité anatomique sont cruciales pour valider notre modèle d'organisation fonctionnelle du CPFL, car elles l'intègrent dans un réseau de traitement des informations et permettent de définir d'où viennent les informations qui sont traitées dans le CPFL.

Au delà des multiples dissociations informations-dépendantes évoquées au sein du CPFL (Postle, 2006c), il existe vraisemblablement une organisation différente du cerveau et du CPF pour la cognition spatiale et pour la cognition non spatiale. Ainsi, il est peu probable, comme le souligne Postle, 2006c après Fuster, qu'une région aussi intégrée que le CPF soit subdivisé en fonction de multiples modalités sensorielles (visuelles, auditives, olfactives...) comme le sont les régions associatives. Par contre, il existe indiscutablement un corrélât cérébral au traitement différencié des informations du milieu extérieur spatiales servant à localiser les stimuli et non spatiales servant à les identifier. D'un point de vue théorique, on sépare également un raisonnement de nature spatiale (mise en relation spatiale des items) et de nature non spatiale (par exemple propositionnel) (Holyoak and Kroger, 1995). Ainsi, il est

possible que le réseau préfrontal impliqué dans une tâche dépende du style de traitement cognitif (spatial ou non spatial) appliqué sur ces stimuli, plutôt que des stimuli eux-mêmes.

Enfin, reste à préciser à nouveau que l'ensemble des données, bien qu'ayant permis des avancées considérables dans ce champ de recherche, sont basées pour la plupart sur une vision modulaire et hiérarchique du fonctionnement du cerveau pour la cognition. En d'autres termes, nous tendons à segmenter les fonctions en processus organisés en série et/ou en parallèle dans des modèles cognitifs, ainsi que la recherche de leurs corrélats cérébraux. Il est probable que cette vision, formatée par notre propre capacité à concevoir et à observer ce fonctionnement, n'explique pas l'intégralité des fonctions étudiées et donne lieu à des contradictions. Dans ce sens, une vision plus moderne de la recherche sur le fonctionnement du cerveau (par exemple via les modèles de connectivité neuronale, ou les réseaux neuronaux), vise à considérer que les régions spécifiques sont des nœuds au sein de réseaux dynamiques, qui interagissent par modulations, et que certaines propriétés ou fonctions pourraient naître de ces interactions.

### *A suivre*

L'émergence de modèles postéro-antérieurs du fonctionnement du CPFL, souvent hiérarchiques, posent la question du rôle spécifique du cortex frontopolaire par rapport aux régions plus postérieures. Situé à la portion la plus antérieure des lobes frontaux, le cortex frontopolaire (approximativement BA 10) serait au sommet de cette hiérarchie, et critique pour les fonctions cognitives humaines les plus élaborées. En effet, sa taille est considérablement plus grande chez l'homme que chez les autres primates, et sa maturation développementale est tardive, la plus tardive de toutes les régions du cerveau. La présentation clinique des patients avec une lésion frontopolaire est marquée par des capacités préservées dans les tests neuropsychologiques formels évaluant la mémoire, la perception, l'intelligence, contrastant avec une désorganisation du comportement dans les situations les plus complexes de la vie quotidienne, liée à une incapacité à réaliser des actions planifiées (pour revue Burgess et al., 2007b). Par ailleurs, les propriétés cellulaires et anatomiques de cette région témoignent de grandes capacités computationnelles et d'intégration des informations, et il est interconnecté quasi exclusivement avec les autres aires préfrontales multimodales.

Des travaux récents d'imagerie fonctionnelle montrent que le cortex frontopolaire est impliqué dans des tâches diverses, nécessitant la coordination et l'intégration de plusieurs

tâches, objectifs ou pensées abstraites simultanément (Braver and Bongiolatti, 2002; Burgess et al., 2000; 2001; Christoff and Gabrieli, 2000 ; 2001; 2003; Gilbert et al., 2005; Green et al., 2006; Halford et al., 2007 ; Koechlin et al., 1999 ; Koechlin and Summerfield, 2007; Kroger et al., 2002; Reynolds et al., 2006; Sakai and Passingham, 2003). L'ensemble de ces données ne permet pas de proposer un modèle univoque de fonctionnement du cortex frontopolaire (voir revue de Ramnani et Owen 2004), d'autant plus que les tâches impliquant le cortex frontopolaire activent également d'autres régions du CPFL telles que sa portion dorsolatérale ou/et ventrolatérale. Il est probable que ces différentes fonctions émergent de la connectivité du cortex frontopolaire avec les autres régions plus postérieures. Cette question fera l'objet de mon travail post doctoral.

## REFERENCES

- Alexander, G.E., DeLong, M.R. and Strick, P.L. (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, 9, 357-381.
- Anderson, S.W., Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D. and Damasio, A.R. (1999) Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 2, 1032-1037.
- Andres, P. (2003) Frontal cortex as the central executive of working memory: time to revise our view. *Cortex*, 39, 871-895.
- Asaad, W.F., Rainer, G. and Miller, E.K. (2000) Task-specific neural activity in the primate prefrontal cortex. *J Neurophysiol*, 84, 451-459.
- Awh, E., Anllo-Vento, L. and Hillyard, S.A. (2000) The role of spatial selective attention in working memory for locations: evidence from event-related potentials. *J Cogn Neurosci*, 12, 840-847.
- Awh, E. and Jonides, J. (2001) Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends Cogn Sci*, 5, 119-126.
- Awh, E., Jonides, J. and Reuter-Lorenz, P.A. (1998) Rehearsal in spatial working memory. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 24, 780-790.
- Awh, E., Smith, E. and Jonides, J. (1995) Human rehearsal processes and the frontal lobes: PET evidence. *Ann. New York Acad. Sci.*, 769, 97-119.
- Awh, E., Vogel, E.K. and Oh, S.H. (2006) Interactions between attention and working memory. *Neuroscience*, 139, 201-208.
- Baddeley, A. (1996) The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 13468-13472.
- Baddeley, A. (1998) Recent developments in working memory. *Curr Opin Neurobiol*, 8, 234-238.
- Baddeley, A. (2000) The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, 4, 417-423.
- Baddeley, A. (2003) Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, 4, 829-839.

- Baker, S.C., Frith, C.D., Frackowiak, R.S. and Dolan, R.J. (1996) Active representation of shape and spatial location in man. *Cereb Cortex*, 6, 612-619.
- Barch, D.M., Braver, T.S., Nystrom, L.E., Forman, S.D., Noll, D.C. and Cohen, J.D. (1997) Dissociating working memory from task difficulty in human prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 35, 1373-1380.
- Bates, E., Wilson, S.M., Saygin, A.P., Dick, F., Sereno, M.I., Knight, R.T. and Dronkers, N.F. (2003) Voxel-based lesion-symptom mapping. *Nat Neurosci*, 6, 448-450.
- Batrancourt B, Beato R, Hahn-Barma V, Levy R, Dubois B, Bonnevey S, Lamure M (2003). Modélisation et outils logiciels pour une connaissance anatomo-fonctionnelle du cerveau In Base de connaissances anatomofonctionnelles application au cerveau et au coeur, Bonnevey Stéphane, Lamure Michel, Santé et systémique Vol. 7 N° 3-4 -pp.9-45, © Lavoisier.
- Batrancourt B, Lévy R, Lehericy S, Hasboun D, Samson Y, Lavallée I, Lamure M, Dubois B. (2002). Création d'une base de données sur le cerveau pour une synthèse anatomo-fonctionnelle. *C. R. Biologies* 325, 1□17. © Académie des sciences / Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS.
- Bechara, A., Damasio, H. and Damasio, A.R. (2000) Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*, 10, 295-307.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D. and Anderson, S.W. (1998) Dissociation Of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *J Neurosci*, 18, 428-437.
- Brass, M., Derrfuss, J., Forstmann, B. and von Cramon, D.Y. (2005) The role of the inferior frontal junction area in cognitive control. *Trends Cogn Sci*, 9, 314-316.
- Brass, M. and von Cramon, D.Y. (2002) The role of the frontal cortex in task preparation. *Cereb Cortex*, 12, 908-914.
- Brass, M. and von Cramon, D.Y. (2004) Selection for cognitive control: a functional magnetic resonance imaging study on the selection of task-relevant information. *J Neurosci*, 24, 8847-8852.
- Braver, T.S. and Barch, D.M. (2006) Extracting core components of cognitive control. *Trends Cogn Sci*.

- Braver, T.S. and Bongiolatti, S.R. (2002) The role of frontopolar cortex in subgoal processing during working memory. *Neuroimage*, 15, 523-536.
- Braver, T.S., Cohen, J.D., Nystrom, L.E., Jonides, J., Smith, E.E. and Noll, D.C. (1997) A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5, 49-62.
- Brett, M., Leff, A.P., Rorden, C. and Ashburner, J. (2001) Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *Neuroimage*, 14, 486-500.
- Buckner, R.L. (2003) Functional-anatomic correlates of control processes in memory. *J Neurosci*, 23, 3999-4004.
- Bunge, S.A. (2004) How we use rules to select actions: a review of evidence from cognitive neuroscience. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 4, 564-579.
- Bunge, S.A., Kahn, I., Wallis, J.D., Miller, E.K. and Wagner, A.D. (2003) Neural circuits subserving the retrieval and maintenance of abstract rules. *J Neurophysiol*, 90, 3419-3428.
- Bunge, S.A., Wallis, J.D., Parker, A., Brass, M., Crone, E.A., Hoshi, E. and Sakai, K. (2005) Neural circuitry underlying rule use in humans and nonhuman primates. *J Neurosci*, 25, 10347-10350.
- Burgess, P.W., Dumontheil, I. and Gilbert, S.J. (2007a) The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends Cogn Sci*.
- Burgess, P.W., Gilbert, S.J. and Dumontheil, I. (2007b) Function and localization within rostral prefrontal cortex (area 10). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 362, 887-899.
- Burgess, P.W., Quayle, A. and Frith, C.D. (2001) Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography. *Neuropsychologia*, 39, 545-555.
- Burgess, P.W. and Shallice, T. (1996) Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 34, 263-272.
- Burgess, P.W., Veitch, E., de Lacy Costello, A. and Shallice, T. (2000) The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking. *Neuropsychologia*, 38, 848-863.
- Bush, G., Luu, P. and Posner, M.I. (2000) Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 4, 215-222.

- Cabeza, R. and Nyberg, L. (2000) Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, 12, 1-47.
- Callicott, J.H., Mattay, V.S., Bertolino, A., Finn, K., Coppola, R., Frank, J.A., Goldberg, T.E. and Weinberger, D.R. (1999) Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex*, 9, 20-26.
- Carlson, S., Martinkauppi, S., Rama, P., Salli, E., Korvenoja, A. and Aronen, H.J. (1998) Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex*, 8, 743-752.
- Carlson, S., Rama, P., Tanila, H., Linnankoski, I. and Mansikka, H. (1997) Dissociation of mnemonic coding and other functional neuronal processing in the monkey prefrontal cortex. *J Neurophysiol*, 77, 761-774.
- Catani, M. (2006) Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders. *Curr Opin Neurol*, 19, 599-606.
- Catani, M., Howard, R.J., Pajevic, S. and Jones, D.K. (2002) Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*, 17, 77-94.
- Catani, M., Jones, D.K. and ffytche, D.H. (2005) Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol*, 57, 8-16.
- Chafee, M.V. and Goldman-Rakic, P.S. (1998) Matching patterns of activity in primate prefrontal area 8a and parietal area 7ip neurons during a spatial working memory task. *J Neurophysiol*, 79, 2919-2940.
- Chieffi, S., Allport, D.A. and Woodin, M. (1999) Hand-centred coding of target location in visuo-spatial working memory. *Neuropsychologia*, 37, 495-502.
- Chow, T. and Cummings, B. (2007) Frontal-subcortical circuits. In Cummings, B.M.a.J. (ed.), *The human frontal lobes: functions and disorders*. The Guilford Press, New York, pp. 25-43.
- Christoff, K. and Gabrieli, J.D. (2000) The frontopolar cortex and human cognition: Evidence for a rostrocaudal hierarchical organization within the human prefrontal cortex. *Psychobiology*, 28, 168-186.

- Christoff, K. and Keramatian, K. (2006) Abstraction of mental representations: Theoretical considerations and neuroscientific evidence. In Wallis., S.B.a.J. (ed.), *The Neuroscience of Rule-Guided Behavior.*, Oxford University Press.
- Christoff, K., Prabhakaran, V., Dorfman, J., Zhao, Z., Kroger, J.K., Holyoak, K.J. and Gabrieli, J.D. (2001) Rostrolateral prefrontal cortex involvement in relational integration during reasoning. *Neuroimage*, 14, 1136-1149.
- Christoff, K., Ream, J.M., Geddes, L.P. and Gabrieli, J.D. (2003) Evaluating self-generated information: anterior prefrontal contributions to human cognition. *Behav Neurosci*, 117, 1161-1168.
- Cohen, J.D., Perlstein, W.M., Braver, T.S., Nystrom, L.E., Noll, D.C., Jonides, J. and Smith, E.E. (1997) Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386, 604-608.
- Cohen, L., Angladette, L., Benoit, N. and Pierrot-Deseilligny, C. (1999) A man who borrowed cars. *Lancet*, 353, 34.
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E. and Van der Linden, M. (2006) Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, 139, 209-221.
- Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Arigoni, F., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A. and Salmon, E. (2007) Mapping the updating process: common and specific brain activations across different versions of the running span task. *Cortex*, 43, 146-158.
- Constantinidis, C., Williams, G.V. and Goldman-Rakic, P.S. (2002) A role for inhibition in shaping the temporal flow of information in prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 5, 175-180.
- Corbetta, M., Kincade, J.M. and Shulman, G.L. (2002) Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *J Cogn Neurosci*, 14, 508-523.
- Courtney, S.M. (2004) Attention and cognitive control as emergent properties of information representation in working memory. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 4, 501-516.
- Courtney, S.M., Petit, L., Haxby, J.V. and Ungerleider, L.G. (1998a) The role of prefrontal cortex in working memory: examining the contents of consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 353, 1819-1828.

- Courtney, S.M., Petit, L., Maisog, J.M., Ungerleider, L.G. and Haxby, J.V. (1998b) An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science*, 279, 1347-1351.
- Courtney, S.M., Ungerleider, L.G., Keil, K. and Haxby, J.V. (1996) Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cereb Cortex*, 6, 39-49.
- Courtney, S.M., Ungerleider, L.G., Keil, K. and Haxby, J.V. (1997) Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*, 386, 608-611.
- Cummings, J.L. (1995) Anatomic and behavioral aspects of frontal-subcortical circuits. *Ann N Y Acad Sci*, 769, 1-13.
- Cunnington, R., Windischberger, C., Deecke, L. and Moser, E. (2002) The preparation and execution of self-initiated and externally- triggered movement: a study of event-related fMRI. *Neuroimage*, 15, 373-385.
- Curtis, C.E. (2006) Prefrontal and parietal contributions to spatial working memory. *Neuroscience*, 139, 173-180.
- Curtis, C.E. and D'Esposito, M. (2003) Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci*, 7, 415-423.
- Curtis, C.E. and D'Esposito, M. (2004) The effects of prefrontal lesions on working memory performance and theory. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 4, 528-539.
- Curtis, C.E., Rao, V.Y. and D'Esposito, M. (2004) Maintenance of spatial and motor codes during oculomotor delayed response tasks. *J Neurosci*, 24, 3944-3952.
- Curtis, C.E., Sun, F.T., Miller, L.M. and D'Esposito, M. (2005) Coherence between fMRI time-series distinguishes two spatial working memory networks. *Neuroimage*, 26, 177-183.
- Curtis, C.E., Zald, D.H. and Pardo, J.V. (2000) Organization of working memory within the human prefrontal cortex: a PET study of self-ordered object working memory. *Neuropsychologia*, 38, 1503-1510.
- Damasio, A. (1994) *Descartes' error: emotion, reason, and the human brain.*, New York.

- Deiber, M.P., Wise, S.P., Honda, M., Catalan, M.J., Grafman, J. and Hallett, M. (1997) Frontal and parietal networks for conditional motor learning: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol*, 78, 977-991.
- Desimone, R. (1995) Multiple memory systems in the human cortex. In M. Gazzaniga, e. (ed.), *The Cognitive Neurosciences*. MIT press, pp. 475-486.
- D'Esposito, M., Aguirre, G.K., Zarahn, E., Ballard, D., Shin, R.K. and Lease, J. (1998) Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Res Cogn Brain Res*, 7, 1-13.
- D'Esposito, M., Ballard, D., Zarahn, E. and Aguirre, G.K. (2000a) The role of prefrontal cortex in sensory memory and motor preparation: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, 11, 400-408.
- D'Esposito, M., Detre, J.A., Alsop, D.C., Shin, R.K., Atlas, S. and Grossman, M. (1995) The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 378, 279-281.
- D'Esposito, M. and Grossman, M. (1996) The physiological basis of executive function and working memory. *The Neuroscientist*, 2, 345-352.
- D'Esposito, M. and Postle, B.R. (1999) The dependence of span and delayed-response performance on prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 37, 1303-1315.
- D'Esposito, M., Postle, B.R. and Rypma, B. (2000b) Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res*, 133, 3-11.
- D'Esposito, M. (2007). "From cognitive to neural models of working memory." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 362(1481): 761-72.
- du Boisgueheneuc, F., Levy, R., Volle, E., Seassau, M., Duffau, H., Kinkingnehun, S., Samson, Y., Zhang, S. and Dubois, B. (2006) Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain*.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I. and Pillon, B. (2000) The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55, 1621-1626.

- Dubois, B., Verin, M., Teixeira-Ferreira, C., Sirigu, A. and Pillon, B. (1994) How to study frontal lobe functions in humans. In al., A.-M.T.e. (ed.), *Motor and cognitive functions of the prefrontal cortex*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp. 1-13.
- Duncan, J. (2001) An adaptive coding model of neural function in prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci*, 2, 820-829.
- Duncan, J. and Owen, A.M. (2000) Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci*, 23, 475-483.
- Duvernoy, H. (1991) *The human brain*. Springer-Verlag, New York.
- Duval J, Coyette F, Seron X (2007). Programme multifactoriel, cognitif et écologique de rééducation de l'administrateur central de la mémoire de travail. In *Neuropsychologie de la mémoire de travail*. Editions Solal.
- Ferreira, C.T., Verin, M., Pillon, B., Levy, R., Dubois, B. and Agid, Y. (1998) Spatio-temporal working memory and frontal lesions in man. *Cortex*, 34, 83-98.
- Fiez, J.A. (2001) Bridging the gap between neuroimaging and neuropsychology: using working memory as a case-study. *J Clin Exp Neuropsychol*, 23, 19-31.
- Finke, K., Bublak, P. and Zihl, J. (2006) Visual spatial and visual pattern working memory: Neuropsychological evidence for a differential role of left and right dorsal visual brain. *Neuropsychologia*, 44, 649-661.
- Fletcher, P.C., Shallice, T., Frith, C.D., Frackowiak, R.S. and Dolan, R.J. (1998) The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. II. Retrieval. *Brain*, 121, 1249-1256.
- Forstmann, B.U., Brass, M., Koch, I. and von Cramon, D.Y. (2005) Internally generated and directly cued task sets: an investigation with fMRI. *Neuropsychologia*, 43, 943-952.
- Funahashi, S. (2001) Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci Res*, 39, 147-165.
- Funahashi, S. (2006) Prefrontal cortex and working memory processes. *Neuroscience*, 139, 251-261.
- Funahashi, S., Chafee, M.V. and Goldman-Rakic, P.S. (1993) Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature*, 365, 753-756.
- Fuster, J. (1997a) *The prefrontal cortex*. Raven Press, New York.

- Fuster, J.M. (1995) Memory and planning. Two temporal perspectives of frontal lobe function. *Adv Neurol*, 66, 9-19.
- Fuster, J.M. (1997b) Network memory. *Trends Neurosci*, 20, 451-459.
- Fuster, J.M. (2000) Executive frontal functions. *Exp Brain Res*, 133, 66-70.
- Fuster, J.M. (2001) The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron*, 30, 319-333.
- Fuster, J.M. (2004) Upper processing stages of the perception-action cycle. *Trends Cogn Sci*, 8, 143-145.
- Fuster, J.M., Bodner, M. and Kroger, J.K. (2000) Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex. *Nature*, 405, 347-351.
- Gerardin, E., Sirigu, A., Lehericy, S., Poline, J.B., Gaymard, B., Marsault, C., Agid, Y. and Le Bihan, D. (2000) Partially overlapping neural networks for real and imagined hand movements. *Cereb Cortex*, 10, 1093-1104.
- Gilbert, S.J., Frith, C.D. and Burgess, P.W. (2005) Involvement of rostral prefrontal cortex in selection between stimulus-oriented and stimulus-independent thought. *Eur J Neurosci*, 21, 1423-1431.
- Glahn, D.C., Kim, J., Cohen, M.S., Poutanen, V.P., Therman, S., Bava, S., Van Erp, T.G., Manninen, M., Huttunen, M., Lonnqvist, J., Standertskjold-Nordenstam, C.G. and Cannon, T.D. (2002) Maintenance and manipulation in spatial working memory: dissociations in the prefrontal cortex. *Neuroimage*, 17, 201-213.
- Godefroy, O. (2003) Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol*, 250, 1-6.
- Godefroy, O., Cabaret, M., Petit-Chenal, V., Pruvo, J.P. and Rousseaux, M. (1999) Control functions of the frontal lobes. Modularity of the central- supervisory system? *Cortex*, 35, 1-20.
- Godefroy, O., Duhamel, A., Leclerc, X., Saint Michel, T., Henon, H. and Leys, D. (1998) Brain-behaviour relationships. Some models and related statistical procedures for the study of brain-damaged patients. *Brain*, 121 ( Pt 8), 1545-1556.
- Goldberg, T.E., Berman, K.F., Randolph, C., Gold, J.M. and Weinberger, D.R. (1996) Isolating the mnemonic component in spatial delayed response: a controlled PET

- 15O-labeled water regional cerebral blood flow study in normal humans. *Neuroimage*, 3, 69-78.
- Goldman-Rakic, P. (1987) Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In Mouncastle, F.P.a.U. (ed.), *Handbook of physiology*. The American Physiological Society, Washington, Vol. 5, pp. 373-417.
- Goldman-Rakic, P.S. (1995) Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Ann N Y Acad Sci*, 769, 71-83.
- Green, A.E., Fugelsang, J.A., Kraemer, D.J., Shamosh, N.A. and Dunbar, K.N. (2006) Frontopolar cortex mediates abstract integration in analogy. *Brain Res.*
- Gruber, O. and von Cramon, D.Y. (2003) The functional neuroanatomy of human working memory revisited. Evidence from 3-T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks. *Neuroimage*, 19, 797-809.
- Halford, G.S., Cowan, N. and Andrews, G. (2007) Separating cognitive capacity from knowledge: a new hypothesis. *Trends Cogn Sci*, 11, 236-242.
- Hasegawa, R., Sawaguchi, T. and Kubota, K. (1998) Monkey prefrontal neuronal activity coding the forthcoming saccade in an oculomotor delayed matching-to-sample task. *J Neurophysiol*, 79, 322-333.
- Haxby, J.V., Petit, L., Ungerleider, L.G. and Courtney, S.M. (2000) Distinguishing the functional roles of multiple regions in distributed neural systems for visual working memory. *Neuroimage*, 11, 380-391.
- Heekeren, H.R., Marrett, S., Ruff, D.A., Bandettini, P.A. and Ungerleider, L.G. (2006) Involvement of human left dorsolateral prefrontal cortex in perceptual decision making is independent of response modality. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 10023-10028.
- Holyoak, K.J. and Kroger, J.K. (1995) Forms of reasoning: insight into prefrontal functions? *Ann N Y Acad Sci*, 769, 253-263.
- Hoshi, E. (2006) Functional specialization within the dorsolateral prefrontal cortex: A review of anatomical and physiological studies of non-human primates. *Neurosci Res*, 54, 73-84.

- Husain, M. and Rorden, C. (2003) Non-spatially lateralized mechanisms in hemispatial neglect. *Nat Rev Neurosci*, 4, 26-36.
- Jansma, J.M., Ramsey, N.F., Coppola, R. and Kahn, R.S. (2000) Specific versus nonspecific brain activity in a parametric N-back task. *Neuroimage*, 12, 688-697.
- Jenkins, I.H., Jahanshahi, M., Jueptner, M., Passingham, R.E. and Brooks, D.J. (2000) Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain*, 123, 1216-1228.
- Jha, A.P. and McCarthy, G. (2000) The influence of memory load upon delay-interval activity in a working-memory task: an event-related functional MRI study. *J Cogn Neurosci*, 12 Suppl 2, 90-105.
- Jha, A.P., Ranucci, M.B. and Giuliani, N.R. (2006) Organization of mnemonic and response operations within prefrontal cortex. *Brain Res*, 1097, 133-141.
- Jiang, Y. and Kanwisher, N. (2003) Common neural substrates for response selection across modalities and mapping paradigms. *J Cogn Neurosci*, 15, 1080-1094.
- Johnson, M.K., Raye, C.L., Mitchell, K.J., Greene, E.J. and Anderson, A.W. (2003) FMRI evidence for an organization of prefrontal cortex by both type of process and type of information. *Cereb Cortex*, 13, 265-273.
- Jonides, J. and Nee, D.E. (2005) Brain mechanisms of proactive interference in working memory. *Neuroscience*.
- Jonides, J., Schumacher, E., Smith, E., Lauber, E., Awh, E., Minoshima, S. and Koeppe, R. (1997) Verbal working memory load affects regional brain activation as measured by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 462-475.
- Jonides, J., Smith, E.E., Koeppe, R.A., Awh, E., Minoshima, S. and Mintun, M.A. (1993) Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature*, 363, 623-625.
- Jueptner, M., Stephan, K.M., Frith, C.D., Brooks, D.J., Frackowiak, R.S. and Passingham, R.E. (1997) Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. *J Neurophysiol*, 77, 1313-1324.
- Kaufer, D. (2007) The dorsolateral and cingulate cortex. In Cummings, B.M.a.J. (ed.). *The Guilford Press*, New York, pp. 44-58.

- Kerns, J.G., Cohen, J.D., MacDonald, A.W., 3rd, Cho, R.Y., Stenger, V.A. and Carter, C.S. (2004) Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, 303, 1023-1026.
- Kikuchi-Yorioka, Y. and Sawaguchi, T. (2000) Parallel visuospatial and audiospatial working memory processes in the monkey dorsolateral prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 3, 1075-1076.
- Klingberg, T. (2006) Development of a superior frontal-intraparietal network for visuospatial working memory. *Neuropsychologia*, XX, XX.
- Koechlin, E., Basso, G., Pietrini, P., Panzer, S. and Grafman, J. (1999) The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*, 399, 148-151.
- Koechlin, E., Ody, C. and Kouneiher, F. (2003) The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science*, 302, 1181-1185.
- Koechlin, E. and Summerfield, C. (2007) An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn Sci*.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M. and Miyashita, Y. (1999) Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain*, 122, 981-991.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Sekihara, K. and Miyashita, Y. (1998) No-go dominant brain activity in human inferior prefrontal cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *Eur J Neurosci*, 10, 1209-1213.
- Kroger, J.K., Sabb, F.W., Fales, C.L., Bookheimer, S.Y., Cohen, M.S. and Holyoak, K.J. (2002) Recruitment of anterior dorsolateral prefrontal cortex in human reasoning: a parametric study of relational complexity. *Cereb Cortex*, 12, 477-485.
- Laplane, D. and Dubois, B. (2001) Auto-Activation deficit: a basal ganglia related syndrome. *Mov Disord*, 16, 810-814.
- Lau, H.C. and Passingham, R.E. (2007) Unconscious activation of the cognitive control system in the human prefrontal cortex. *J Neurosci*, 27, 5805-5811.
- Lau, H.C., Rogers, R.D., Haggard, P. and Passingham, R.E. (2004a) Attention to intention. *Science*, 303, 1208-1210.

- Lau, H.C., Rogers, R.D., Ramnani, N. and Passingham, R.E. (2004b) Willed action and attention to the selection of action. *Neuroimage*, 21, 1407-1415.
- Leger, A., Demonet, J.F., Ruff, S., Aithamon, B., Touyeras, B., Puel, M., Boulanouar, K. and Cardebat, D. (2002) Neural substrates of spoken language rehabilitation in an aphasic patient: an fMRI study. *Neuroimage*, 17, 174-183.
- Leung, H.C., Gore, J.C. and Goldman-Rakic, P.S. (2002) Sustained mnemonic response in the human middle frontal gyrus during on-line storage of spatial memoranda. *J Cogn Neurosci*, 14, 659-671.
- Levy, R. (2004) [The neuroanatomy of motivation in man]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2, 241-255.
- Levy, R. and Dubois, B. (2006) Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex*, 16, 916-928.
- Levy, R. and Goldman-Rakic, P.S. (1999) Association of storage and processing functions in the dorsolateral prefrontal cortex of the nonhuman primate. *J Neurosci*, 19, 5149-5158.
- Levy, R. and Goldman-Rakic, P.S. (2000) Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res*, 133, 23-32.
- Lhermitte, F. (1986) Human autonomy and the frontal lobes. Part II: Patient behavior in complex and social situations: the "environmental dependency syndrome". *Ann Neurol*, 19, 335-343.
- Lhermitte, F., Pillon, B. and Serdaru, M. (1986) Human autonomy and the frontal lobes. Part I: Imitation and utilization behavior: a neuropsychological study of 75 patients. *Ann Neurol*, 19, 326-334.
- Lobel, E., Kahane, P., Leonards, U., Grosbras, M., Lehericy, S., Le Bihan, D. and Berthoz, A. (2001) Localization of human frontal eye fields: anatomical and functional findings of functional magnetic resonance imaging and intracerebral electrical stimulation. *J Neurosurg*, 95, 804-815.
- Luria, A. (1966) *Higher cortical functions in Man.*, New York: Basic books.

- MacDonald, A.W., 3rd, Cohen, J.D., Stenger, V.A. and Carter, C.S. (2000) Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288, 1835-1838.
- Manoach, D.S., Schlaug, G., Siewert, B., Darby, D.G., Bly, B.M., Benfield, A., Edelman, R.R. and Warach, S. (1997) Prefrontal cortex fMRI signal changes are correlated with working memory load. *Neuroreport*, 8, 545-549.
- Matsumoto, K. and Tanaka, K. (2004) The role of the medial prefrontal cortex in achieving goals. *Curr Opin Neurobiol*, 14, 178-185.
- McCarthy, G., Puce, A., Constable, R.T., Krystal, J.H., Gore, J.C. and Goldman-Rakic, P. (1996) Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. *Cereb Cortex*, 6, 600-611.
- Mellet, E., Tzourio, N., Crivello, F., Joliot, M., Denis, M. and Mazoyer, B. (1996) Functional anatomy of spatial mental imagery generated from verbal instructions. *J Neurosci*, 16, 6504-6512.
- Mesulam, M.M. (2002) The human frontal lobes: transcending the default mode through contingent encoding. In Knight, S.T.S.a.R.T. (ed.), *Principles of frontal lobe function*, Oxford, pp. 8-30.
- Miller, E.K. (2000) The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci*, 1, 59-65.
- Miller, E.K. and Cohen, J.D. (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 167-202.
- Miller, E.K., Erickson, C.A. and Desimone, R. (1996) Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *J Neurosci*, 16, 5154-5167.
- Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A. and Wager, T.D. (2000) The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognit Psychol*, 41, 49-100.
- Mohr, H.M., Goebel, R. and Linden, D.E. (2006) Content- and task-specific dissociations of frontal activity during maintenance and manipulation in visual working memory. *J Neurosci*, 26, 4465-4471.
- Mori, S., Wakana, S., Nagele-Poetscher, L. and vanZijl, P. (2005) *MRI Atlas of Human White Matter*. Elsevier.

- Mottaghy, F.M. (2005) Interfering with working memory in humans. *Neuroscience*.
- Mottaghy, F.M., Gangitano, M., Sparing, R., Krause, B.J. and Pascual-Leone, A. (2002) Segregation of areas related to visual working memory in the prefrontal cortex revealed by rTMS. *Cereb Cortex*, 12, 369-375.
- Muller, N.G. and Knight, R.T. (2006) The functional neuroanatomy of working memory: Contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience*, 139, 51-58.
- Muller, N.G., Machado, L. and Knight, R.T. (2002) Contributions of subregions of the prefrontal cortex to working memory: evidence from brain lesions in humans. *J Cogn Neurosci*, 14, 673-686.
- Munk, M.H., Linden, D.E., Muckli, L., Lanfermann, H., Zanella, F.E., Singer, W. and Goebel, R. (2002) Distributed cortical systems in visual short-term memory revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex*, 12, 866-876.
- Nelson, J.K., Reuter-Lorenz, P.A., Sylvester, C.Y., Jonides, J. and Smith, E.E. (2003) Dissociable neural mechanisms underlying response-based and familiarity-based conflict in working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 11171-11175.
- Niki, H. and Watanabe, M. (1976) Prefrontal unit activity and delayed response: relation to cue location versus direction of response. *Brain Res*, 105, 79-88.
- Norman, D. and Shallice, T. (1986) Attention to action: willed and automatic control of behaviour. In Shapiro, G.S.a.D. (ed.), *Consciousness and self-regulation*. Plenum press, New York, Vol. 4.
- Nyberg, L., Marklund, P., Persson, J., Cabeza, R., Forkstam, C., Petersson, K.M. and Ingvar, M. (2003) Common prefrontal activations during working memory, episodic memory, and semantic memory. *Neuropsychologia*, 41, 371-377.
- Nystrom, L.E., Braver, T.S., Sabb, F.W., Delgado, M.R., Noll, D.C. and Cohen, J.D. (2000) Working memory for letters, shapes, and locations: fMRI evidence against stimulus-based regional organization in human prefrontal cortex. *Neuroimage*, 11, 424-446.
- Olesen, P.J., Nagy, Z., Westerberg, H. and Klingberg, T. (2003) Combined analysis of DTI and fMRI data reveals a joint maturation of white and grey matter in a fronto-parietal network. *Brain Res Cogn Brain Res*, 18, 48-57.

- Ongur, D. and Price, J.L. (2000) The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex*, 10, 206-219.
- O'Scalaidhe, S., Wilson, F. and Goldman-Rakic, P. (1997) A real segregation of face-processing neurons in prefrontal cortex. *science*, 278, 1135-1138.
- Owen, A.M. (1997) The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci*, 9, 1329-1339.
- Owen, A.M. (2000) The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. *Exp Brain Res*, 133, 33-43.
- Owen, A.M., Doyon, J., Petrides, M. and Evans, A.C. (1996a) Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. *Eur J Neurosci*, 8, 353-364.
- Owen, A.M., Evans, A.C. and Petrides, M. (1996b) Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study. *Cereb Cortex*, 6, 31-38.
- Owen, A.M., Herrod, N.J., Menon, D.K., Clark, J.C., Downey, S.P., Carpenter, T.A., Minhas, P.S., Turkheimer, F.E., Williams, E.J., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., Petrides, M. and Pickard, J.D. (1999) Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex. *Eur J Neurosci*, 11, 567-574.
- Owen, A.M., McMillan, K.M., Laird, A.R. and Bullmore, E. (2005) N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, 25, 46-59.
- Owen, A.M., Morris, R.G., Sahakian, B.J., Polkey, C.E. and Robbins, T.W. (1996c) Double dissociations of memory and executive functions in working memory tasks following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Brain*, 119 ( Pt 5), 1597-1615.
- Owen, A.M., Stern, C.E., Look, R.B., Tracey, I., Rosen, B.R. and Petrides, M. (1998) Functional organization of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 7721-7726.
- Passingham, D. and Sakai, K. (2004) The prefrontal cortex and working memory: physiology and brain imaging. *Curr Opin Neurobiol*, 14, 163-168.

- Passingham, R.E., Toni, I. and Rushworth, M.F. (2000) Specialisation within the prefrontal cortex: the ventral prefrontal cortex and associative learning. *Exp Brain Res*, 133, 103-113.
- Paulesu, E., Frith, C.D. and Frackowiak, R.S. (1993) The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362, 342-345.
- Paus, T. (1996) Location and function of the human frontal eye-field: a selective review. *Neuropsychologia*, 34, 475-483.
- Petit, L., Orssaud, C., Tzourio, N., Crivello, F., Berthoz, A. and Mazoyer, B. (1996) Functional anatomy of a prelearned sequence of horizontal saccades in humans. *J Neurosci*, 16, 3714-3726.
- Petrides, M. (1995) Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *J Neurosci*, 15, 359-375.
- Petrides, M. (2000a) Dissociable roles of mid-dorsolateral prefrontal and anterior inferotemporal cortex in visual working memory. *J Neurosci*, 20, 7496-7503.
- Petrides, M. (2000b) The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp Brain Res*, 133, 44-54.
- Petrides, M. (2005) Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360, 781-795.
- Petrides, M., Alivisatos, B., Evans, A.C. and Meyer, E. (1993a) Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90, 873-877.
- Petrides, M., Alivisatos, B., Meyer, E. and Evans, A.C. (1993b) Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90, 878-882.
- Petrides, M. and Milner, B. (1982) Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 20, 249-262.
- Petrides, M. and Pandya, D.N. (1999) Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci*, 11, 1011-1036.

- Petrides, M. and Pandya, D.N. (2002) Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *Eur J Neurosci*, 16, 291-310.
- Ploner, C.J., Gaymard, B., Rivaud, S., Agid, Y. and Pierrot-Deseilligny, C. (1998) Temporal limits of spatial working memory in humans. *Eur J Neurosci*, 10, 794-797.
- Pochon, J.B., Levy, R., Fossati, P., Lehericy, S., Poline, J.B., Pillon, B., Le Bihan, D. and Dubois, B. (2002) The neural system that bridges reward and cognition in humans: an fMRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 5669-5674.
- Pochon, J.B., Levy, R., Poline, J.B., Crozier, S., Lehericy, S., Pillon, B., Deweer, B., Le Bihan, D. and Dubois, B. (2001) The Role of Dorsolateral Prefrontal Cortex in the Preparation of Forthcoming Actions: an fMRI Study. *Cereb Cortex*, 11, 260-266.
- Postle, B.R. (2005) Delay-period activity in the prefrontal cortex: one function is sensory gating. *J Cogn Neurosci*, 17, 1679-1690.
- Postle, B.R. (2006a) Distraction-spanning sustained activity during delayed recognition of locations. *Neuroimage*.
- Postle, B.R. (2006b) Distraction-spanning sustained activity during delayed recognition of locations. *Neuroimage*, 30, 950-962.
- Postle, B.R. (2006c) Working memory as an emergent property of the mind and brain. *Neuroscience*, 139, 23-38.
- Postle, B.R., Berger, J.S. and D'Esposito, M. (1999) Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, 12959-12964.
- Postle, B.R. and D'Esposito, M. (1999) "What"-Then-Where" in visual working memory: an event-related fMRI study. *J Cogn Neurosci*, 11, 585-597.
- Postle, B.R., Druzgal, T.J. and D'Esposito, M. (2003) Seeking the neural substrates of visual working memory storage. *Cortex*, 39, 927-946.
- Postle, B.R., Ferrarelli, F., Hamidi, M., Feredoes, E., Massimini, M., Peterson, M., Alexander, A. and Tononi, G. (2006a) Repetitive transcranial magnetic stimulation dissociates working memory manipulation from retention functions in the prefrontal, but not posterior parietal, cortex. *J Cogn Neurosci*, 18, 1712-1722.

- Postle, B.R., Idzikowski, C., Sala, S.D., Logie, R.H. and Baddeley, A.D. (2006b) The selective disruption of spatial working memory by eye movements. *Q J Exp Psychol (Colchester)*, 59, 100-120.
- Postle, B.R., Stern, C.E., Rosen, B.R. and Corkin, S. (2000a) An fMRI investigation of cortical contributions to spatial and nonspatial visual working memory. *Neuroimage*, 11, 409-423.
- Postle, B.R., Zarahn, E. and D'Esposito, M. (2000b) Using event-related fMRI to assess delay-period activity during performance of spatial and nonspatial working memory tasks. *Brain Res Brain Res Protoc*, 5, 57-66.
- Prabhakaran, V., Narayanan, K., Zhao, Z. and Gabrieli, J.D. (2000) Integration of diverse information in working memory within the frontal lobe. *Nat Neurosci*, 3, 85-90.
- Procyk, E., Tanaka, Y.L. and Joseph, J.P. (2000) Anterior cingulate activity during routine and non-routine sequential behaviors in macaques. *Nat Neurosci*, 3, 502-508.
- Ptak, R. and Schneider, A. (2004) Disorganised memory after right dorsolateral prefrontal damage. *Neurocase*, 10, 52-59.
- Quintana, J. and Fuster, J.M. (1999) From perception to action: temporal integrative functions of prefrontal and parietal neurons. *Cereb Cortex*, 9, 213-221.
- Rainer, G., Asaad, W.F. and Miller, E.K. (1998) Memory fields of neurons in the primate prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 15008-15013.
- Ramnani, N. and Owen, A.M. (2004) Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat Rev Neurosci*, 5, 184-194.
- Ranganath, C. (2005) Working memory for visual objects: complementary roles of inferior temporal, medial temporal, and prefrontal cortex. *Neuroscience*.
- Ranganath, C. and D'Esposito, M. (2005) Directing the mind's eye: prefrontal, inferior and medial temporal mechanisms for visual working memory. *Curr Opin Neurobiol*, 15, 175-182.
- Ranganath, C., Johnson, M.K. and D'Esposito, M. (2003) Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. *Neuropsychologia*, 41, 378-389.
- Rao, S.C., Rainer, G. and Miller, E.K. (1997) Integration of what and where in the primate prefrontal cortex. *Science*, 276, 821-824.

- Repovs, G. and Baddeley, A. (2006) The multi-component model of working memory: Explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*.
- Reynolds, J.R., McDermott, K.B. and Braver, T.S. (2006) A direct comparison of anterior prefrontal cortex involvement in episodic retrieval and integration. *Cereb Cortex*, 16, 519-528.
- Rolls, E.T. (2000) *Precis of The brain and emotion*. *Behav Brain Sci*, 23, 177-191; discussion 192-233.
- Rorden, C. and Karnath, H.O. (2004) Opinion: Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nat Rev Neurosci*, 5, 812-819.
- Rosen, H.J., Petersen, S.E., Linenweber, M.R., Snyder, A.Z., White, D.A., Chapman, L., Dromerick, A.W., Fiez, J.A. and Corbetta, M.D. (2000) Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. *Neurology*, 55, 1883-1894.
- Rowe, J., Friston, K., Frackowiak, R. and Passingham, R. (2002) Attention to action: specific modulation of corticocortical interactions in humans. *Neuroimage*, 17, 988-998.
- Rowe, J.B. and Passingham, R.E. (2001) Working memory for location and time: activity in prefrontal area 46 relates to selection rather than maintenance in memory. *Neuroimage*, 14, 77-86.
- Rowe, J.B., Stephan, K.E., Friston, K., Frackowiak, R.S. and Passingham, R.E. (2005) The prefrontal cortex shows context-specific changes in effective connectivity to motor or visual cortex during the selection of action or colour. *Cereb Cortex*, 15, 85-95.
- Rowe, J.B., Toni, I., Josephs, O., Frackowiak, R.S. and Passingham, R.E. (2000) The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science*, 288, 1656-1660.
- Rushworth, M. and Owen, A. (1998) The functional organization of the lateral prefrontal cortex: conjecture or conjuncture in the electrophysiology literature. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 46-53.
- Rushworth, M.F., Buckley, M.J., Behrens, T.E., Walton, M.E. and Bannerman, D.M. (2007) Functional organization of the medial frontal cortex. *Curr Opin Neurobiol*.

- Rypma, B. and D'Esposito, M. (1999) The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects of memory load and individual differences. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, 6558-6563.
- Rypma, B., Prabhakaran, V., Desmond, J.E., Glover, G.H. and Gabrieli, J.D. (1999) Load-dependent roles of frontal brain regions in the maintenance of working memory. *Neuroimage*, 9, 216-226.
- Sakai, K. and Passingham, R.E. (2003) Prefrontal interactions reflect future task operations. *Nat Neurosci*, 6, 75-81.
- Sakai, K. and Passingham, R.E. (2006) Prefrontal set activity predicts rule-specific neural processing during subsequent cognitive performance. *J Neurosci*, 26, 1211-1218.
- Sakai, K., Rowe, J.B. and Passingham, R.E. (2002) Active maintenance in prefrontal area 46 creates distractor-resistant memory. *Nat Neurosci*, 5, 479-484.
- Sala, J.B. and Courtney, S.M. (2007) Binding of what and where during working memory maintenance. *Cortex*, 43, 5-21.
- Sala, J.B., Rama, P. and Courtney, S.M. (2003) Functional topography of a distributed neural system for spatial and nonspatial information maintenance in working memory. *Neuropsychologia*, 41, 341-356.
- Sarazin, M., Pillon, B., Giannakopoulos, P., Rancurel, G., Samson, Y. and Dubois, B. (1998) Clinicometabolic dissociation of cognitive functions and social behavior in frontal lobe lesions. *Neurology*, 51, 142-148.
- Saur, D., Lange, R., Baumgaertner, A., Schraknepper, V., Willmes, K., Rijntjes, M. and Weiller, C. (2006) Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain*, 129, 1371-1384.
- Sawaguchi, T. and Yamane, I. (1999) Properties of delay-period neuronal activity in the monkey dorsolateral prefrontal cortex during a spatial delayed matching-to-sample task. *J Neurophysiol*, 82, 2070-2080.
- Schmahmann, J.D., Pandya, D.N., Wang, R., Dai, G., D'Arceuil, H.E., de Crespigny, A.J. and Wedeen, V.J. (2007) Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*, 130, 630-653.

- Schultz, W., Tremblay, L. and Hollerman, J.R. (2000) Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb Cortex*, 10, 272-284.
- Schumacher, E.H., Cole, M.W. and D'Esposito, M. (2007) Selection and maintenance of stimulus-response rules during preparation and performance of a spatial choice-reaction task. *Brain Res.*
- Schumacher, E.H. and D'Esposito, M. (2002) Neural implementation of response selection in humans as revealed by localized effects of stimulus-response compatibility on brain activation. *Hum Brain Mapp*, 17, 193-201.
- Schumacher, E.H., Elston, P.A. and D'Esposito, M. (2003) Neural evidence for representation-specific response selection. *J Cogn Neurosci*, 15, 1111-1121.
- Schumacher, E.H. and Jiang, Y. (2003) Neural mechanisms for response selection: representation specific or modality independent? *J Cogn Neurosci*, 15, 1077-1079.
- Shallice, T. and Burgess, P. (1996) The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351, 1405-1411; discussion 1411-1402.
- Shallice, T. and Burgess, P.W. (1991) Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114 ( Pt 2), 727-741.
- Smith, E.E. and Jonides, J. (1997) Working memory: a view from neuroimaging. *Cognit Psychol*, 33, 5-42.
- Smith, E.E. and Jonides, J. (1998) Neuroimaging analyses of human working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 12061-12068.
- Smith, E.E. and Jonides, J. (1999) Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283, 1657-1661.
- Smith, E.E., Jonides, J. and Koeppel, R.A. (1996) Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cereb Cortex*, 6, 11-20.
- Smith, E.E., Jonides, J., Marshuetz, C. and Koeppel, R.A. (1998) Components of verbal working memory: evidence from neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 876-882.
- Stuss, D. and Benson, D. (1987) The frontal lobes and control of cognition and memory. In *The Frontal Lobes Revisited*. IRNB Press, pp. 141-158.

- Stuss, D.T. (2006) Frontal lobes and attention: processes and networks, fractionation and integration. *J Int Neuropsychol Soc*, 12, 261-271.
- Stuss, D.T. (2007) New approaches to prefrontal lobe testing. In Cummings, B.M.a.J. (ed.), *The human frontal lobes. Functions and disorders*. The Guilford Press, New York, pp. 292-305.
- Stuss, D.T. and Alexander, M.P. (1994) Functional and anatomical specificity of frontal lobe functions. In Laird S. Cermak, P.P.P. (ed.), *Neuropsychological explorations of memory and cognition: essays en honor of Nelson Butters.*, New York.
- Takeda, K. and Funahashi, S. (2002) Prefrontal task-related activity representing visual cue location or saccade direction in spatial working memory tasks. *J Neurophysiol*, 87, 567-588.
- Takeda, K. and Funahashi, S. (2004) Population vector analysis of primate prefrontal activity during spatial working memory. *Cereb Cortex*, 14, 1328-1339.
- Thiebaut de Schotten, M., Urbanski, M., Duffau, H., Volle, E., Levy, R., Dubois, B. and Bartolomeo, P. (2005) Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. *Science*, 309, 2226-2228.
- Todd, J.J. and Marois, R. (2004) Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature*, 428, 751-754.
- Tremblay, L. and Schultz, W. (1999) Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature*, 398, 704-708.
- Ungerleider, L.G., Courtney, S.M. and Haxby, J.V. (1998) A neural system for human visual working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 883-890.
- Ungerleider, L.G. and Haxby, J.V. (1994) 'What' and 'where' in the human brain. *Curr Opin Neurobiol*, 4, 157-165.
- Vallar, G., Di Betta, A.M. and Silveri, M.C. (1997) The phonological short-term store-rehearsal system: patterns of impairment and neural correlates. *Neuropsychologia*, 35, 795-812.
- Vallat, C., Azouvi, P., Ardisson, H., Meffert, R., Tessier, C. and Pradat-Diehl, P. (2005) Rehabilitation of verbal working memory after left hemisphere stroke. *Brain Injury*.

- van Asselen, M., Kessels, R.P., Neggers, S.F., Kappelle, L.J., Frijns, C.J. and Postma, A. (2005) Brain areas involved in spatial working memory. *Neuropsychologia*.
- Verin, M., Partiot, A., Pillon, B., Malapani, C., Agid, Y. and Dubois, B. (1993) Delayed response tasks and prefrontal lesions in man--evidence for self generated patterns of behaviour with poor environmental modulation. *Neuropsychologia*, 31, 1379-1396.
- Volle, E., Beato, R., Levy, R. and Dubois, B. (2002) Forced collectionism after orbitofrontal damage. *Neurology*, 58, 488-490.
- Volle, E., Pochon, J.B., Lehericy, S., Pillon, B., Dubois, B. and Levy, R. (2005) Specific cerebral networks for maintenance and response organization within working memory as evidenced by the 'double delay/double response' paradigm. *Cereb Cortex*, 15, 1064-1074.
- Vuilleumier, P. and Driver (2007). "Modulation of visual processing by attention and emotion: windows on causal interactions between human brain regions." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 362(1481): 837-55.
- Wagner, A.D., Maril, A., Bjork, R.A. and Schacter, D.L. (2001) Prefrontal contributions to executive control: fMRI evidence for functional distinctions within lateral Prefrontal cortex. *Neuroimage*, 14, 1337-1347.
- Wallis, J.D., Anderson, K.C. and Miller, E.K. (2001) Single neurons in prefrontal cortex encode abstract rules. *Nature*, 411, 953-956.
- Wallis, J.D. and Miller, E.K. (2003) From rule to response: neuronal processes in the premotor and prefrontal cortex. *J Neurophysiol*, 90, 1790-1806.
- Warburton, E., Price, C.J., Swinburn, K. and Wise, R.J. (1999) Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66, 155-161.
- Watanabe, M. (2007) Role of anticipated reward in cognitive behavioral control. *Curr Opin Neurobiol*.
- Weeks, R.A., Honda, M., Catalan, M.J. and Hallett, M. (2001) Comparison of auditory, somatosensory, and visually instructed and internally generated finger movements: a PET study. *Neuroimage*, 14, 219-230.

Wilson, F.A., Scaidhe, S.P. and Goldman-Rakic, P.S. (1993) Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science*, 260, 1955-1958.

Wood, J.N. and Grafman, J. (2003) Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nat Rev Neurosci*, 4, 139-147.

Zarahn, E., Aguirre, G.K. and D'Esposito, M. (1999) Temporal isolation of the neural correlates of spatial mnemonic processing with fMRI. *Brain Res Cogn Brain Res*, 7, 255-268.

# ANNEXES

### Forced collectionism after orbitofrontal damage

**Abstract**—The authors report a patient who collected specifically household electrical appliances following a bilateral damage of orbito- and polaroprefrontal cortex. The patient had involuntary irrepressible collecting that was goal-directed and selective. This “forced collectionism” is different from that of the usual collectionism encountered in patients with frontal lobe lesions, as the latter is in no way a planned process directed toward specific items.

NEUROLOGY 2002;58:488–490

E. Volle, MD; R. Beato, MD; R. Levy, MD, PhD; and B. Dubois, MD

A collector is a person who collects things on purpose, either as a hobby or business, or for personal satisfaction, e.g., stamp, coin, or art collector. In such instances, the act of collecting things represents voluntary, controlled, goal-directed, selective searching. Pathologic patterns of collecting have been observed following brain damage, particularly frontal lobe damage, ranging from a tendency to grasp (prehension behavior) to an irrepressible need to seize surrounding objects and store them (hoarding behavior). These abnormal behaviors express an excessive adherence to environmental stimuli but in no way express a planned process directed toward specific items. In this article, we describe an unusual pattern of pathologic collecting behavior due to frontal lobe damage: involuntary irrepressible collecting that is goal-directed and selective.

**Case report.** A 40-year-old man underwent surgical resection of an olfactory meningioma in 1988. He remained disease free until 1993, when the tumor recurred. He underwent surgery again in 1995. The postoperative CT scan showed two large porencephalic frontal defects with no tumor residue.

The pathologic collecting behavior was first noticed in 1997, when he began searching out domestic appliances such as television sets, telephones, refrigerators, vacuum cleaners, washing machines, or videocassette recorders. He developed logical and efficient strategies to get what he wanted. Twice a month, he roamed the town and brought appliances, mainly television sets, back home. He stocked them first in his living room, but when 35 television sets were stored there, he placed additional televisions in his daughter's bedroom, then in the corridors, in the bathroom, and in his three cellars. In the end, when there was no empty space left in the cellars, he put them in ventilation shafts. He also amassed worn-out objects such as papers, carrier bags, and empty bottles and packets. In contrast, according to his wife, he was apragmatic: he could stand by the sink, a glass in one hand, doing nothing; he could stay for hours in his bathtub or in his parked car.

There was, thus, a striking contrast between a marked inertia in his everyday life and his preserved ability to elaborate and exhibit goal-directed strategies for finding, collecting, and storing specific items.

Neurologic examination was normal except for anosmia. Neuropsychological testing revealed no deficits of language, visuospatial functions, memory, or attention. Performance in tests assessing executive functions, including the Trail Making Test, the Wisconsin Card-Sorting test, the test of lexical generation, and the Delis card-classification test, was normal except for a marked inertia. No imitation, utilization, or prehension behaviors were noted. An MRI of the brain showed two large porencephalic defects involving the frontal poles and the orbitalis medial gyri bilaterally (figure). On the left, the lesion extended over the anterior two-thirds of the superior frontal gyrus and the anterior third of the medial frontal gyrus. On the right, the lesion involved the anterior third of the superior frontal gyrus and a larger part of the medial frontal gyrus. A PET scan revealed bilateral orbitofrontal hypometabolism.

**Discussion.** The term “collectionism,” a well-known and classic syndrome of frontal lobe damage, is currently used to characterize the tendency to grasp all the objects present in the physical environment. In fact, as will be discussed, the term seems inappropriate because it does not describe a true collector behavior, but corresponds to an exaggerated form of prehension behavior. This disorder has been known for a long time<sup>1</sup> and Lhermitte<sup>2</sup> recently revisited the syndrome in the 1980s. He interpreted the syndrome as the expression of a physical adherence to external stimuli and a loss of autonomy of subjects from their environment. According to this view, the prefrontal cortex provides an inhibitory control on the automatic activation of more basic behaviors induced by sensory and environmental stimulation. Evidence in humans suggests that the posterior parietal cortex (Brodmann areas 5 and 7 in superior parietal gyrus; and Brodmann areas 39 and 40 in inferior parietal gyrus) plays a role in creating multiple space representations to seize or handle objects under visual control.<sup>3</sup> Conversely, the prefrontal cortex, especially its dorsolateral part, is involved in the meaning of events and external stimuli. Therefore, it intervenes when more elaborate responses to a given stimulus are needed. This conception accounts for the fact that a stimulus situation

From the Fédération de Neurologie et INSERM E 007, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France.

Received August 3, 2001. Accepted in final form October 15, 2001.

Address correspondence and reprint requests to Prof. Bruno Dubois, Fédération de Neurologie et INSERM E 007, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France; e-mail: b.dubois@psl.ap-hop-paris.fr

488 Copyright © 2002 by AAN Enterprises, Inc.

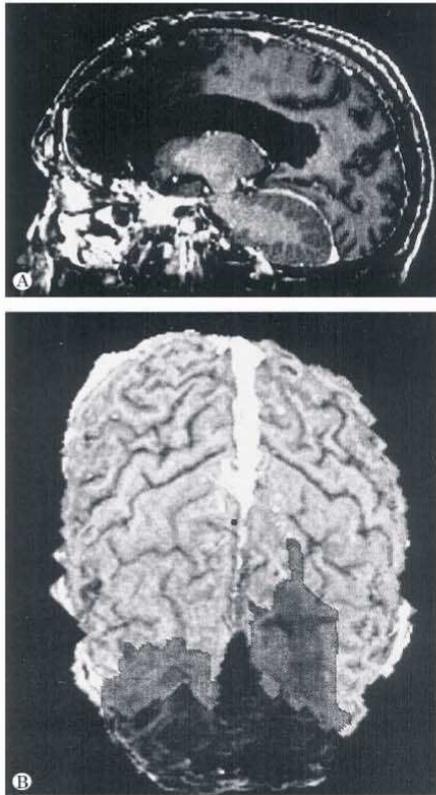


Figure. (A) T1-weighted sagittal MRI showing the postoperative prefrontal cavity. (B) Three-dimensional reconstruction (Voxtool, volume analysis, GE Medical Systems) of the bilateral cortical (dark) and subcortical (gray) frontopolar defect.

can lead to various reactions depending on the context and the subject's experience.<sup>4</sup> Besides—and because of—this inhibitory control, the prefrontal cortex also allows the elaboration of goal-directed and adaptative behaviors<sup>5</sup> that may take into account both environmental contingencies (information from associative sensory areas processed in the dorsolateral prefrontal cortex) and the subject's internal state (information from limbic regions processed in the paralimbic orbitofrontal cortex).<sup>6</sup> According to this concept, there is a dynamic interaction between frontal and parietal activation of behavioral sets, in normal conditions, that depends on contextual parameters. In patients with prefrontal lesions, automatic behaviors triggered by parietal cortex stimulation are released, whereas more specific behaviors are not elaborated further. Thus, if this inhibitory control is impaired after damage to the frontal lobes, the visual stimulation or the tactile perception of an object may be sufficient to activate a prehension or an imitation behavior.

The word “collectionism” is currently used to describe an exaggeration of prehension behavior. This usage may not be adequate, as true collectors are looking for specific objects. Besides the tendency to amass worn-out objects, our patient behaved as a true collector: he selected specific items and planned his actions to achieve his goal. Despite severe inertia in his everyday life, he was able to activate goal-directed actions and specific strategies, although their consequences were inappropriate and disturbed his daily life. A second argument for a basic difference between prehension behavior and the behavior observed in our patient is the fact that he had no abnormal frontal behaviors (i.e., imitation, prehension, and utilization). Such frontal behaviors are typically reported after lesions of the dorsolateral prefrontal region<sup>2</sup>—regions that were respected in the present case. A recent PET study has shown a correlation between these behaviors and low metabolism in dorsolateral prefrontal areas bilaterally.<sup>7</sup> In our patient, a lack of involvement of the dorsolateral prefrontal regions may also explain the persistence of planning abilities. Absence of deficit on neuropsychological and cognitive assessments has already been reported after damage of orbitofrontal and anteromedial prefrontal cortex. Eslinger and Damasio<sup>8</sup> described a patient with damage mainly involving orbitofrontal and medial regions bilaterally who had significant behavior changes with no obvious cognitive changes or dysexecutive syndrome.

Recent reports have emphasized the possibility of hoarding behavior that suggests an obsessive-compulsive behavior<sup>9</sup> or impulse control disorder<sup>10</sup> after the rupture of an aneurysm of the anterior communicating artery. Interestingly, some patients with obsessive-compulsive disorders may exhibit a collecting behavior and tend to amass objects. Our patient did not present with either obsessional or compulsive traits. Hoarding behavior has also been observed in degenerative disorders and belongs to the diagnostic criteria for frontotemporal dementia. However, in these cases, patients tend to gather usual objects without specific selection or planning and thus cannot be considered true collectors.

Our case clarifies the distinction between hoarding, prehension, and compulsive behaviors and a true collectionism. Collectionism or “forced collectionism” consists of an excessive goal-directed or item-driven behavior of searching, collecting, and storing that may result from inefficient frontal inhibitory control in some cases. It is uncommonly observed after brain damage because it implies a lesion that 1) does not impair motivation and mental representations of specific goals, 2) does not cause a severe planning deficit, and 3) releases a searching behavior.

#### Acknowledgment

The authors thank Prof. Martin Albert for helpful comments and revision of the manuscript.

## References

1. Denny-Brown D. The nature of apraxia. *J Nerv Ment Dis* 1958;126:9–32.
2. Lhermitte F, Pillon B, Serdaru M. Human autonomy and the frontal lobes. Part I: imitation and utilization behavior: a neuropsychological study of 75 patients. *Ann Neurol* 1986;19:326–334.
3. Jeannerod M. The representing brain: neural correlates of motor intention and imagery. *Behav Brain Sci* 1994;17:187–245.
4. Mesulam MM. Frontal cortex and behavior. *Ann Neurol* 1986;19:320–325.
5. Dubois B, Levy R, Verin M, Teixeira C, Agid Y, Pillon B. Experimental approach to prefrontal functions in humans. *Ann NY Acad Sci* 1995;769:41–60.
6. Dubois B, Pillon B, Sirigu A. Fonctions intégratrices et cortex préfrontal chez l'homme. In: Seron X, Jeannerod JM, eds. *Traité de neuropsychologie humaine*. Bruxelles: Mardaga, 1994:453–469.
7. Sarazin M, Pillon B, Giannakopoulos P, Rancurel G, Samson Y, Dubois B. Clinicometabolic dissociation of cognitive functions and social behavior in frontal lobe lesions. *Neurology* 1998;51:142–148.
8. Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology* 1985;35:1731–1741.
9. Cohen L, Angladette L, Benoit N, Pierrot-Deseilligny C. A man who borrowed cars. *Lancet* 1999;353:34.
10. Hahn DS, Kang Y, Cheong SS, Na DL. A compulsive collecting behavior following an A-com aneurysmal rupture. *Neurology* 2001;56:398–400.

## False lateralization of language cortex on functional MRI after a cluster of focal seizures

**Abstract**—fMRI can define language cortex but its limitations are not yet fully understood. This article describes a child in whom fMRI falsely lateralized language cortex when performed after a cluster of left temporal lobe seizures. Multiple language tasks revealed no activation over the left temporal lobe despite a normal neurologic exam at the time of the study. A second fMRI performed 2 weeks later activated sites predominantly over the left, which were confirmed by extra-operative functional language mapping. fMRI may be unhelpful after frequent seizures.

NEUROLOGY 2002;58:490–492

Prasanna Jayakar, MD, PhD; Byron Bernal, MD; L. Santiago Medina, MD, MPH; and Nolan Altman, MD

Hemispheric dominance for language function often is established by WADA test and precise localization within the hemisphere by functional mapping through electrical stimulation of cortex. Both of these techniques are invasive and entail discomfort and potential morbidity. More recently, fMRI that detects local hemodynamic responses associated with neuronal activation has been used to define motor and language sites. Several studies have validated fMRI results compared with WADA test or functional mapping.<sup>1–4</sup>

We describe the results of fMRI language cortex lateralization in a child after a cluster of partial seizures.

**Case report.** A 14-year-old, right-handed boy presented with history of intractable seizures and learning disabilities. Seizures began at 3 years of age. They were stereotyped, characterized by altered consciousness associated with orolimentary and gestural automatisms. At 14 years of age, seizures lasted 1 to 2 minutes and occurred approximately once a week and were resistant to medications including phenobarbital, carbamazepine, and topiramate.

Birth history, early development, and family history were unremarkable except that the biologic father was left-handed. The boy now attends regular school under a learning disability program. Neuropsychologic testing showed a full-scale IQ of 83, verbal IQ of 84, and performance IQ of 83.

He was admitted to the hospital for presurgical evaluation. Anti-epileptic medications were rapidly tapered off before admission. Video-EEG telemetry revealed interictal sharp/slow wave discharges over the left anterior quadrant. The patient had a cluster of 10 seizures during a span of 24 hours. Ictal manifestations and EEG discharges were consistent with a left mesial temporal focus, although frenetic automatisms and rapid frontal spread suggested an anterior extension of the epileptogenic region as well. An ictal SPECT study with injection within 30 seconds of seizure onset showed increased radiopharmaceutical uptake (HMPAO technetium-99m) in the entire left temporal lobe, the operculum and insula. An MRI scan revealed left hippocampal sclerosis associated with anterior temporal cortical dysplasia involving the parahippocampal and inferior temporal gyrus up to 5 cm from the temporal tip.

A fMRI was performed immediately after the SPECT/MRI scan. The results of the routine neurologic exam showed no overt deficits of language function. The patient was studied on a 1.5-T scanner (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) equipped with Echo-Planar Imaging software. A head coil was used and the head was taped to minimized head motion. fMRI was done using blood oxygen level-dependent (BOLD) technique. Echoplanar BOLD fMRI parameters included the following: echo time (TE) = 60 milliseconds; repetition time (TR) = 3750 milliseconds; flip

From the Department of Neurology (Dr. Jayakar) and Radiology (Drs. Bernal, Medina, and Altman), Miami Children's Hospital, Miami, FL. Received June 7, 2001. Accepted in final form October 22, 2001.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Prasanna Jayakar, Neuroscience Center, Miami Children's Hospital, 3100 SW 62nd Avenue, Miami, FL 33155; e-mail: prasanna.jayakar@mch.com

490 Copyright © 2002 by AAN Enterprises, Inc.

## Index des figures

Figure 1 : pourcentage de surface corticale occupée par le CPF dans différentes espèces animales.....	13
Figure 2 : Principales structures anatomiques des circuits sous-cortico-frontaux.....	21
Figure 3 : Vue latérale de l'anatomie sulcogyrale du cerveau centrée sur le CPFL (adapté de Duvernoy, 1991).....	23
Figure 4 : Cartes cytoarchitectoniques.....	24
Figure 5 : Schéma résumé des connexions du CPF avec les autres structures.....	26
Figure 6 : Connectivité des cortex préfrontal et pariétal. D'après Goldman-Rakic, 1987.....	27
Figure 7 : le SLF I.....	28
Figure 8 : le SLF II.....	29
Figure 9 : le SLF III.....	29
Figure 10 : le AF.....	30
Figure 11 : le FOF.....	30
Figure 12 : le ExC.....	31
Figure 13 : le UF.....	31
Figure 14 . Les Faisceaux d'association identifiés par tractographie. D'après Catani et al., 2005.....	32
Figure 15. Schéma de la connectivité intrinsèque du CPF.....	33
Figure 16. Séparation schématique chez l'homme entre le CPFDL (en bleu) et le CPFVL (en vert).....	35
Figure 17 : Représentation schématique des tâches de réponse différée.....	36
Figure 18 : Représentation schématique des tâches de réponse différée, d'alternance différée, et de « matching to sample ».....	37
Figure 19 : Représentation schématique des différentes réponses neuronales durant des épreuves de RD. D'après Fuster, 1997a.....	38
Figure 20 : Le modèle cognitif de Baddeley (d'après Baddeley, 2003).....	44
Figure 21 : Différentes régions corticales impliquées dans le délai de tâches de MT, en fonction de la nature des informations à traiter.....	49
Figure 22 : Tentative de localisation corticale des composants du modèle de Baddeley.....	51
Figure 23 : Le réseau du maintien (en rouge) et le réseau de préparation (en vert).....	55
Figure 24: Organisation fonctionnelle du CPF en régions modalités dépendantes et complexité dépendantes.....	58
Figure 25 : Représentation schématique des tâches de réponse différée.....	61
Figure 26 : Représentation schématique des tâches de saccades mémorisées.....	62
Figure 27 : Représentation schématique des tâches de saccades et antisaccades mémorisées.....	63
Figure 28 : Activité pendant le délai dépendante de la localisation de l'indice indépendamment du côté de la saccade à effectuer.....	64
Figure 29 : Activité pendant le délai dépendante de la direction de la saccade à réaliser indépendamment du côté de l'indice mémorisé.....	66
Figure 30 : Cellules spécifiques de la couleur, de la direction de réponse ou de la certitude de la réponse.....	68
Figure 31 : Aspects temporels des activités cellulaires liées au délai.....	69
Figure 32. Changements de direction des vecteurs de population au cours du temps.....	70
Figure 33 : Activité dans le CPFDL du singe et de l'homme durant le délai d'une tâche de réponse différée oculomotrice.....	72
Figure 34. Représentation schématique des tâches de reconnaissance différée (MAT) et de reproduction différée (REP).....	73

Figure 35. Activations relatives au délai des tâches de reconnaissance et de reproduction.....	74
Figure 36 : Expérience de différenciation des opérations de maintien et de préparation de réponse. D'après D'Esposito et al., 2000a .....	76
Figure 37 : Comparaison des pics d'activations pour des tâches de conditionnement associatif visuel (O) et pour des tâches de préparation motrice ou d'auto-sélection (X).....	77
Figure 38 : Représentation schématique des tâches de réponse différée classique, comparativement aux tâches dites à double délai .....	80
Figure 39 : Représentation schématique de la dissociation anatomique et fonctionnelle du traitement spatial et non-spatial de l'information.....	99
Figure 40 : Comparaison des activations liées aux conditions de « jugement de familiarité » et de « monitoring ».....	100
Figure 41 : Méta-analyse imagerie fonctionnelle, montrant une dissociation ventrodorsale en fonction des processus mis en jeu : maintien ou maintien + manipulation. D'après D'Esposito et al., 1998 .....	101
Figure 42 : Régions frontales et postérieures mises en jeu dans différentes tâches de MT, en fonction de la nature des informations à traiter .....	102
Figure 43 : Schéma d'après Johnson et al., 2003, illustrant les hypothèses concernant l'organisation du CPFL pour la MT. ....	105
Figure 44. Représentation schématique de l'ensemble des résultats (parties 1 et 2) .....	174
Figure 45. Comparaison des régions associées aux tâches de n-back par la méthode AnaCOM et en IRM fonctionnelle (partie 2).....	175
Figure 46. Superposition de coordonnées des maxima d'activité au sein du CPFL pour des épreuves de MT en fonction du domaine spatial/non spatial des stimuli, et pour la préparation de la réponse.....	176
Figure 47 . Le modèle de biais de compétition pour le maintien d'informations en MT.....	188
Figure 48. Dissociation dorsoventrale et instruction.....	190
Figure 49. Dissociation dorsoventrale et sélection de réponse. ....	190
Figure 50. Modèle simplifié du traitement cortical des informations spatiales et verbales en MT.....	190
Figure 51 : Etude de connectivité du CPFDL avec les cortices pariétal et prémoteur.....	193
Figure 52 : Régions montrant une activation soutenue pendant la phase d'instruction.....	196
Figure 53. Modèle d'interaction entre les régions impliquées dans les comportements guidés par des règles.....	197

## Abbreviations

BA	Aire de Brodmann
BOLD	Blood Oxygen Level Dependant
CCA	Cortex cingulaire antérieur
CPF	Cortex préfrontal
CPFL	Cortex préfrontal latéral
CPFDL	Cortex préfrontal dorsolatéral
CPFOM	Cortex orbitofrontal médian et latéral
CPFM	Cortex préfronta médial
CPFVL	Cortex préfrontal ventrolatéral
CPM	Cortex prémoteur
DMS	Delayed matching to sample
DNMS	Delayed non matching to sample
FEF	Frontal eyes field (champ oculomoteur frontal)
FOV	Field of view
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MT	Mémoire de travail
RA	Réponses alternées
RD	Réponses différées
ROI	Région d'intérêt
SAS	Système Attentionnel Superviseur
SEF	Supplementary eyes field (champ oculomoteur supplémentaire)
SIP	Sillon intrapariétal
SMA	Aire motrice supplémentaire
SPM	Statistical parametric mapping
TEP	Tomographie par émission de positions
TR	Temps de répétition