

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ATTENTION, ACTIVATION ET ENCODAGE
DANS LA MALADIE DE HUNTINGTON

THÈSE DOCTORALE
PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE, PROFIL RECHERCHE (3690)

PAR
MAXIME PHILIBERT

MAI 2015

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.07-2011). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

TABLES DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	v
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	ix
RÉSUMÉ	xi
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I	
PROBLÉMATIQUE.....	3
1.1 La maladie d'Huntington	3
1.1.1 Neuropathologie de la maladie d'Huntington	4
1.1.2 Traitement pharmacologique de la maladie d'Huntington	7
1.2 Symptomatologie cognitive	8
1.2.1 Circuits fronto-striataux et cognition	11
1.2.2 Troubles de l'attention et de sélection des réponses	14
1.2.3 Activation cérébrale dans la MH	17
1.2.4 Troubles mnésiques	25
CHAPITRE II	
OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES.....	33
2.1 Étude 1	33
2.2 Étude 2	34
CHAPITRE III	
MÉTHODOLOGIE.....	35
3.1 Sujets.....	35
3.2 Tâches	36
3.2.1 Étude 1 – Activation et Attention	36
3.2.2 Étude 2 – Distinctivité et Mémoire du contexte	40
CHAPITRE IV	
ARTICLES	43
4.1 Étude 1 – Activation et attention dans la maladie d'Huntington	45
Task-related arousal in early Huntington's disease: A pupillometric study	47
4.2 Étude 2 - Distinctivité et Mémoire du contexte dans la Maladie d'Huntington	67
Distinctiveness interferes with contextual memory in Huntington's disease	69
CHAPITRE V	
DISCUSSION	93

5.1 Étude 1	93
5.2 Étude 2	100
5.3 L'activation dans la prise de décision et dans l'encodage	110
ANNEXE A	
FORMULAIRE DE CONSENTEMENT	113
ANNEXE B	
AMPLITUDE DE LA RÉPONSE PUPILLAIRE	117
ANNEXE C	
RÉFLEXE À LA LUMIÈRE	119
RÉFÉRENCES	121

LISTE DES FIGURES

Figure		Page
1.1	Coupe anatomique de l'hémisphère cérébral gauche d'un individu atteint de la maladie d'Huntington (a) et d'un individu sain (b)	6
1.2	Circuits striataux principaux	13
1.3	Voies sympathiques et parasympathiques responsables de l'activité pupillaire	21
1.4	Schéma des projections du système réticulaire activateur responsable du maintien de la vigilance et de l'attention	24

LISTE DES TABLEAUX

Tableau		Page
1.1	Symptomatologie neuropsychologique de la maladie d'Huntington en phase précoce, de la maladie d'Alzheimer en phase précoce et des lésions frontales	10

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ACmax	Accélération maximale de la constriction pupillaire
EW	Noyau Edinger-Westphal
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LC	Locus coeruleus
MA	Maladie d'Alzheimer
MH	Maladie d'Huntington
Ms	Milliseconde
SNV	Stimulation chronique du nerf vague
UHDRS	Échelle d'évaluation unifiée de la maladie d'Huntington
VMax	Vélocité maximale de la constriction pupillaire

RÉSUMÉ

La maladie de Huntington (MH) produit une atteinte neurodégénérative des systèmes antérieurs du cerveau associée à des troubles cognitifs, moteurs et comportementaux. Une des conséquences de la MH est une hypoactivation du cortex cérébral lors de tâches cognitives. Une première étude a examiné si cette hypoactivation corticale est accompagnée d'une hypoactivité des systèmes d'activation du tronc cérébral reflétée dans la réponse de la pupille dans une tâche cognitive. Des patients atteints de la MH en phase précoce ont été comparés à des contrôles dans une tâche de réponse rapide à des stimuli sonores comportant différents degrés de complexité. Dans les choix plus complexes, les patients ont montré plus d'erreurs que les contrôles, mais pas d'augmentation d'amplitude de la réponse pupillaire telle qu'observée chez les contrôles, suggérant un problème de mobilisation de l'activation cérébrale dans la MH.

Une autre conséquence de la MH est un encodage plus faible des informations en mémoire, en particulier des informations contextuelles. Une deuxième étude a examiné le rôle de la distinctivité dans la mémorisation du contexte dans la MH. Des patients atteints de la MH ont été comparés à des contrôles dans une tâche de reconnaissance d'images distinctives ou non distinctives qui étaient présentées avec l'un de deux arrangements spatiaux (en ligne ou en losange). Les patients étaient moins bons que les contrôles à reconnaître le contexte spatial de présentation des images et la distinctivité des images exacerbait ce problème, ce qui suggère un encodage susceptible à l'interférence dans la MH. Les résultats des deux études sont compatibles avec l'hypothèse que plusieurs difficultés cognitives dans la MH pourraient être associées à des activations incomplètes de réseaux corticaux.

MOTS-CLÉS : Contrôle cognitif, Maladie neurodégénérative, Striatum, Chorée, pupillométrie

INTRODUCTION

La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative qui, dans ses premières phases, produit une atteinte touchant surtout les portions antérieures du cerveau, les réseaux liant le cortex frontal et le striatum (noyaux gris centraux). Les réseaux fronto-striataux sont responsables des symptômes moteurs, comportementaux et cognitifs associés à la MH. Du point de vue cognitif, la MH est associée à des troubles du contrôle cognitif, de gestion des processus d'attention, d'action et de recouvrement des informations en mémoire. En outre, on observe une baisse de l'activation corticale dans les tâches cognitives dans la MH. Cette thèse se penche sur deux aspects de cette baisse d'activation.

Une première étude explore l'hypothèse que cette baisse d'activation est liée à une baisse de recrutement des systèmes neuromodulateurs du tronc cérébral. Cette question sera examinée par la réponse pupillaire mesurée durant une tâche cognitive. La réponse pupillaire est un indicateur physiologique de l'activation cérébrale sensible à la charge cognitive imposée et aux limites de traitement de l'information des individus. Dans des tâches d'attention, la dilatation pupillaire varie de façon momentanée en fonction de demandes attentionnelles et constitue un indicateur de l'attention déployée (Beatty & Lucero-Wagoner, 2000). Plusieurs études montrent une augmentation de l'activité pupillaire en fonction de la charge d'information à traiter (Karatekin, Couperus, & Marcus, 2004; Porter, Troscianko, & Gilchrist, 2007; Reinhard & Lachnit, 2002a;

Siegle, Steinhauer, & Thase, 2004). La dilatation pupillaire est également sensible aux capacités de traitement du système. En effet, plus les demandes attentionnelles augmentent et plus la dilatation devient importante. Cependant, lorsque les demandes attentionnelles excèdent les ressources attentionnelles disponibles, l'activité pupillaire diminue (Granholm, Asarnow, Sarkin, & Dykes, 1996). Nous utiliserons la réponse pupillaire comme indicateur de l'activation cérébrale dans une tâche cognitive chez des patients atteints de la MH en début d'évolution.

Une deuxième étude explore l'hypothèse que la baisse d'activation cérébrale dans la MH affecte l'encodage du contexte d'une information à retenir. Plusieurs travaux de recherche soulignent l'importance des processus attentionnels dans la formation des souvenirs (Chun & Turk-Browne, 2007). Les stimuli aux caractéristiques distinctives permettent un meilleur encodage de l'information (l'effet de distinctivité) (Craik & Lockhart, 1972; Green, 1958; Schacter & Wiseman, 2006; Schmidt, 1991). Nous étudierons comment l'effet de distinctivité influence la mémorisation des stimuli visuels et de leur contexte dans la MH. Les divers éléments de la problématique seront d'abord présentés, suivis des deux études puis d'une discussion sur les résultats en découlant.

CHAPITRE I

PROBLÉMATIQUE

1.1 La maladie d'Huntington

La maladie d'Huntington (MH) est une affection génétique autosomique dominante entraînant une dégénérescence du striatum et une symptomatologie motrice, cognitive et affective caractéristique. La prévalence de la maladie est de 4 à 10 cas sur 100 000, affectant autant les hommes que les femmes. Les premiers symptômes apparaissent habituellement vers l'âge de 40-50 ans. Chez l'adulte, la MH est associée à des mouvements choréiques involontaires, une atteinte et un ralentissement de la motricité volontaire, une détérioration cognitive et des troubles affectifs. La dégénérescence neuronale associée à la MH entraîne habituellement le décès de l'individu atteint dans les 15 à 20 années suivant l'apparition des premiers symptômes (Lee & Kim, 2006).

La MH est causée par une anomalie du gène IT15 du bras court du chromosome 4. Un nombre anormal de répétitions de trinuécléotides d'acides aminées C, A et G sur ce gène codant pour la protéine huntingtine est à l'origine du développement de la symptomatologie de la MH (Kremer et al., 1994). La fonction exacte de la huntingtine est encore inconnue, mais il semble qu'elle soit impliquée dans la

régulation du transport de facteurs neurotrophiques (Humbert & Saudou, 2005). Sur le plan microscopique, la synthèse anormale de huntingtin est responsable du dysfonctionnement de l'activité énergétique des complexes II et III des mitochondries striatales (Benchoua et al., 2006). En interférant avec le métabolisme énergétique de la cellule, la huntingtine entraînerait la mort neuronale caractéristique de la MH (Tabrizi et al., 1999).

1.1.1 Neuropathologie de la maladie d'Huntington

Dans la MH, la dégénérescence neuronale est initialement prédominante dans le striatum (Aylward et al., 2000; Cicchetti, Prensa, Wu, & Parent, 2000; Harris et al., 1992). La figure 1.1 présente un exemple de la pathophysiologie du cerveau d'un individu atteint de la MH. Les neurones épineux moyens du striatum sont préférentiellement touchés dans la MH, parce que la huntingtine anormale interagit avec la protéine Rhes, protéine surtout présente dans le striatum (Subramaniam, Sixt, Barrow, & Snyder, 2009). Cette protéine affecte entre autres la modulation de l'activité neuronale par la dopamine. La dégénérescence du striatum et un amincissement du cortex sont même observés chez des porteurs du gène encore asymptomatiques (van den Bogaard et al., 2010). Une étude longitudinale chez des sujets asymptomatiques montre que la dégénérescence striatale précède l'apparition des atteintes corticales (Kipps et al., 2005). Avec le temps, l'évolution de la maladie

entraîne des pertes cellulaires qui s'étendent à l'ensemble des structures cérébrales. Des études volumétriques chez des patients atteints de la MH rapportent une dégénérescence neuronale du cortex cérébral (Bamford, Caine, Kido, Cox, & Shoulson, 1995; Rosas et al., 2002), de l'hippocampe (Rosas et al., 2003), du thalamus (Backman, Robins-Wahlin, Lundin, Ginovart, & Farde, 1997), du cervelet (Rosas et al., 2003) et de l'hypothalamus (Kassubek et al., 2004). Dans la MH, les atteintes hypothalamiques sont progressives et présentes avant le début des symptômes moteurs. Ces atteintes pourraient être liées à des perturbations du système nerveux autonome ainsi qu'à des troubles du sommeil, de l'humeur, des variations du poids et de la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien contrôlant la réponse cortisolaire au stress (Petersen & Gabery, 2012).

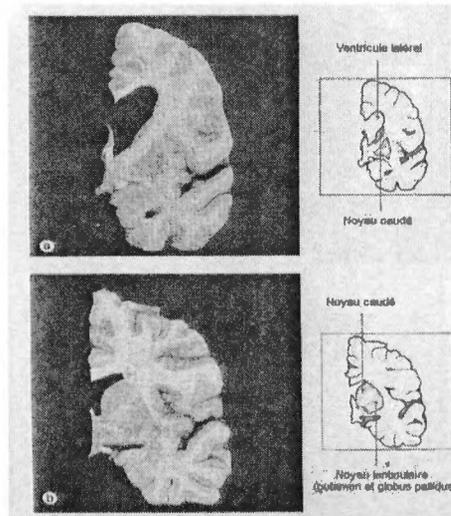


Figure 1.1 Coupe anatomique de l'hémisphère cérébral gauche d'un individu atteint de la maladie d'Huntington (a) et d'un individu sain (b). Images du Harvard Brain Tissue Resource Center.

Le tronc cérébral semble également touché dans la MH (Koeppen, 1989; Masucci, Borts, & Kurtzke, 1990; Leigh et al., 1985; Rosas et al., 2003; Rüb et al., 2014; Zweig et al., 1992), et ce, même dans les stades précoces (Hobbs et al., 2010; Rosas et al., 2003). Les résultats d'une étude en imagerie sur un large échantillon de patients atteints de la MH précise que la dégénérescence des structures du tronc cérébral n'est pas visible au premier stade de la maladie, mais accompagne l'atrophie générale de l'ensemble des structures cérébrales (van den Bogaard et al., 2011). Il ne semble pas y avoir de corrélation significative entre la dégénérescence du tronc et le score d'évaluation fonctionnelle ou le score de dysfonction motrice de l'UHDRS. On a en outre documenté une atteinte des systèmes réticulaires activateurs du tronc

cérébral dans la MH, mesurée par une anomalie dans la composante P50 du potentiel évoqué auditif qui semble originer au moins en partie des noyaux tegmentaires cholinergiques de la formation réticulée (Uc, Skinner, Rodnitzky, & Garcia-Rill, 2003). Dans cette étude, aucune corrélation n'est observée entre cette anomalie et les symptômes cliniques moteurs et cognitifs des patients atteints de la MH. Une autre étude suggère une possible dysfonction du noyau Edinger-Westphal (EW) du tronc cérébral associée à un ralentissement du réflexe à la lumière dans la MH (Den Heijer et al., 1988).

1.1.2 Traitement pharmacologique de la maladie d'Huntington

Jusqu'à ce jour, aucune médication ne peut ralentir la progression de la maladie. Cependant, plusieurs classes de médicaments permettent d'atténuer les symptômes moteurs et psychiatriques des patients atteints de la MH. L'utilisation d'agents de déplétion des monoamines, comme la tétrabenazine, permet d'atténuer les symptômes hyperkinétiques. La tétrabenazine peut cependant exacerber les symptômes psychiatriques présents dans la maladie (Paleacu, 2007). Des médicaments antipsychotiques, comme l'haloperidol, le risperidone et la quetiapine, peuvent également réduire l'activité motrice (Alpay & Koroshetz, 2006 ; Roos, 2010). La symptomatologie psychiatrique de la MH (dépression, irritabilité, désinhibition, anxiété, agressivité, etc.) est fréquemment traitée à l'aide d'antidépresseurs et de

neuroleptiques atypiques (Roos, 2010). Aucune médication ne semble toutefois avoir d'effet bénéfique sur les symptômes cognitifs présents dans la MH (Cankurtaran, Ozalp, Soygur, & Cakir, 2006; Duff et al., 2008).

1.2 Symptomatologie cognitive

En début d'évolution, les personnes atteintes de la MH présentent des problèmes de contrôle cognitif (ou contrôle exécutif) similaires à ceux observés dans les atteintes frontales (Lawrence et al., 1996; Lawrence, Sahakian, Rogers, Hodge, & Robbins, 1999; Owen et al., 1993; Watkins et al., 2000). Ces problèmes affectent l'attention, la planification des actions, la manipulation d'informations en mémoire de travail, la résolution de problèmes et la récupération de l'information en mémoire. Ils peuvent être observés dans une grande variété de tâches (perceptuelles, motrices, langagières et mnésiques). Il est à noter que des troubles de contrôle cognitif sont présents dans plusieurs pathologies frontales et sous-corticales (traumatismes crâniens, démence fronto-temporale, Alzheimer, méningite, hydrocéphalie, etc.). Le tableau 1.1 présente les principales caractéristiques neuropsychologiques de la MH et, à titre comparatif, de la maladie d'Alzheimer et des atteintes frontales. Dans la MH, ces problèmes peuvent même être présents chez les porteurs du gène qui ne montrent pas encore de symptômes moteurs (Lawrence et al., 1998). Des études montrent un lien direct entre les atteintes neuropathologiques fronto-striatales et les troubles cognitifs chez des

patients atteints de la MH (Backman et al., 1997; Bamford et al., 1995; Lawrence, Watkins, Sahakian, Hodges, & Robbins, 2000; Peinemann et al., 2005; Stocchi & Brusa, 2000).

1.1 Symptomatologie neuropsychologique de la maladie d'Huntington en phase précoce¹, de la maladie d'Alzheimer en phase précoce² et des lésions frontales³

Maladie d'Huntington	Maladie d'Alzheimer	Lésions frontales
Dépression, irritabilité, désinhibition	Dépression, irritabilité, désinhibition	Dépression, irritabilité, désinhibition
Ralentissement psychomoteur		Ralentissement psychomoteur
Contrôle cognitif		
Attention, planification	Attention, planification	Attention, planification
Résolution de problèmes	Résolution de problèmes	Résolution de problème
Flexibilité cognitive	Flexibilité cognitive	Flexibilité cognitive
Raisonnement et jugement	Raisonnement et jugement	Raisonnement et jugement
Fluence verbale	Fluence verbale	Fluence verbale
Mémoire de travail	Mémoire de travail	Mémoire de travail
Apprentissage & mémoire		
Mémoire épisodique	Mémoire épisodique et sémantique	Mémoire épisodique
Encodage et récupération	Consolidation, encodage & récupération	Encodage et récupération
Principalement en rappel	Rappel et reconnaissance	Principalement en rappel
Certains apprentissages implicites		Certains apprentissages implicites
Troubles visuopatiaux		

¹ (Paulsen, 2011; Purdon, Mohr, Ilivitsky, & Jones, 1994; Robins Wahlin & Byrne, 2012)

² (Baldwin & Farias, 2009; Weintraub, Wicklund, & Salmon, 2012; Jahn, 2013)

³ (Krueger et al., 2011)

1.2.1 Circuits fronto-striataux et cognition

L'étendue des déficits observés dans les atteintes frontales et striatales découle du fait que le cortex frontal est impliqué dans la régulation des processus cognitifs en fonction des buts (Jiang, Stein, & McHaffie, 2003; Miller & Cohen, 2001; Shallice, 1988). Chez l'humain, des études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) montrent que le cortex préfrontal est grandement activé dans des tâches d'attention sélective (Banich et al., 2000; Compton et al., 2003; Stuss & Levine, 2002). Cette activation préfrontale permettrait de biaiser le traitement perceptif et de résoudre le conflit entre les réponses intentionnelle et automatique (Milham, Banich, & Barad, 2003). D'autres études montrent que le cortex préfrontal est particulièrement sollicité lorsque les sujets doivent alterner entre plusieurs tâches (Sylvester et al., 2003) ou entre plusieurs stimuli cibles (Konishi et al., 1999). Les déplacements de l'attention d'une source à une autre requièrent une plus grande activation de la région préfrontale.

Le cortex frontal est connecté aux cortex sensoriels (cortex temporal et pariétal), aux structures sous-corticales (striatum, tronc cérébral), ainsi qu'au système limbique (amygdale, hypothalamus, septum) (Alexander, Crutcher, & DeLong, 1990; Funahashi, 2001; Heyder, Suchan, & Daum, 2004). Les systèmes fronto-striataux sont impliqués dans la modulation du traitement et de l'intégration de l'information nécessaire au contrôle cognitif (Robbins & Rogers, 2000). Les modèles conceptuels

et computationnels suggèrent un rôle prépondérant du striatum dans la sélection de patrons de comportements ou de réponses associés au contexte (Redgrave, Prescott, & Gurney, 1999). Ce rôle découle de l'architecture même du striatum. Tout d'abord, la convergence massive des afférences corticales sur les neurones du striatum lui permet d'apprendre et de reconnaître quels contextes sont pertinents aux comportements (Wickens, Kotter, & Alexander, 1995). La boucle cortico-souscorticale constitue le circuit de base permettant l'intégration des signaux d'entrée issus des cortex sensori-moteur, prémoteur, des cortex associatifs préfrontal, pariétal et temporal, ainsi que des cortex limbique et para-limbique. Ensuite, les efférences corticales du striatum lui offrent la possibilité de réguler l'activité corticale en indiquant quel stimulus ou quel comportement est important en fonction du contexte (Beiser, Hua, & Houk, 1997). En fonction des régions frontales sur lesquelles se terminent les projections de la boucle, on peut identifier au moins cinq circuits fronto-striataux ayant des rôles fonctionnels distincts. Trois de ces circuits contribuent de façon prépondérante aux différents processus sous-jacents au contrôle cognitif ; la boucle préfrontale dorsolatérale, la boucle orbitofrontale et la boucle cingulaire antérieure (Alexander, DeLong, & Strick, 1986; Mesulam, 1990; Middleton & Strick, 2000). Un dysfonctionnement d'une des composantes sous-corticales d'une de ces trois boucles non motrices entraîne des déficits cognitifs et comportementaux comparables aux déficits observés suite à des lésions du cortex frontal (Goldman-Rakic, 2000; Heyder et al., 2004). Un modèle plus récent des circuits striataux est illustré à la figure 1.2. Il incorpore en outre des projections striatales des noyaux

intralaminaires du thalamus qui semblent impliquées dans l'orientation aux stimuli inattendus ou saillants et dans la sélection de réponses (Kimura, Minamimoto, Matsumoto, & Hori, 2004; Minamimoto & Kimura, 2002; Redgrave & Coizet, 2007; Smith, Raju, Pare, & Sidibe, 2004; Smith, Surmeier, Redgrave, & Kimura, 2011). Ces projections suggèrent que les systèmes activateurs de la formation réticulée modulent l'activité striatale. Les études présentées ici s'intéressent aux liens entre les systèmes activateurs et les circuits striataux.

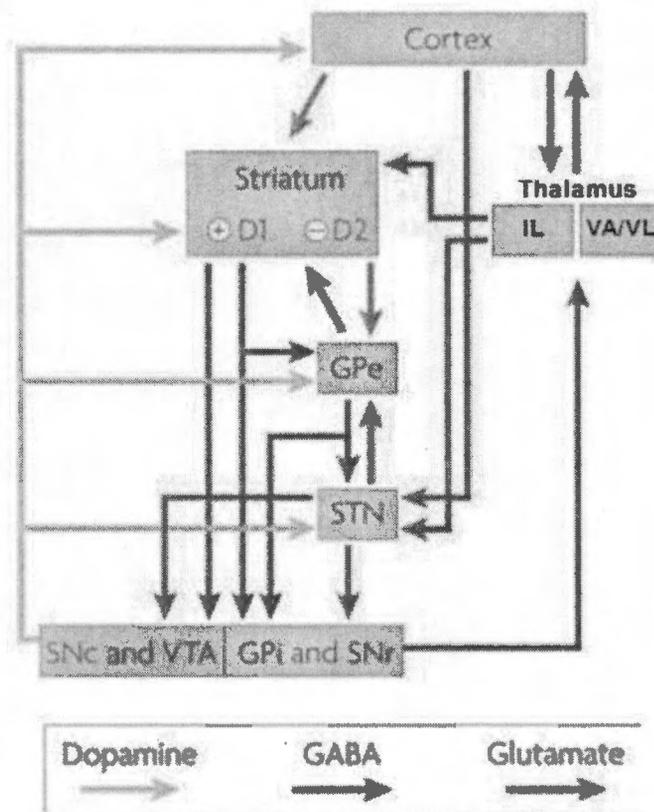


Figure 1.2 Circuits striataux principaux (adaptée de Redgrave & Coizet, 2007)

1.2.2 Troubles de l'attention et de sélection des réponses

Dans la MH, les troubles cognitifs sont souvent observés dans des tâches difficiles, peu pratiquées ou comportant une interférence. Les patients atteints de la MH en début d'évolution présentent divers problèmes d'attention et de mémoire dans des tâches perceptuelles comme la reconnaissance de l'emplacement d'une forme simple ou l'apprentissage d'associations entre une forme et son emplacement (Lawrence et al., 2000). Dans ces tâches, les patients montrent des difficultés à sélectionner la bonne réponse parmi des distracteurs. Ces patients présentent toutefois des performances normales dans une tâche de mémoire de travail nécessitant la détection de forme-cible. Lawrence et ses collègues concluent que les difficultés observées ne sont pas attribuables à des troubles perceptifs en soi, mais plutôt à des troubles d'attention et de sélection de réponses.

Dans des tâches d'attention perceptive, les sujets atteints de la MH ont de la difficulté à retrouver une cible parmi des distracteurs. En masquage visuel, la MH augmente la susceptibilité à l'interférence créée par la présence d'un masque suivant la cible (Richer, Boulet, Maheu, Achim, & Chouinard, 2002). Les patients atteints de la MH présentent également des limites quant au nombre d'éléments qui peuvent être perçus simultanément. Finke et al. (2006) ont montré que les patients atteints de la MH traitent moins rapidement un ensemble de lettres que des sujets contrôles. Même sans contrainte de temps, et comparativement à des sujets contrôles, les sujets atteints

de la MH commettent plus d'erreurs d'identification de formes simples (carré, triangle, étoile, cœur, etc.) quand celles-ci sont présentées simultanément, de façon adjacente ou imbriquée les unes dans les autres (Finke et al., 2007). Les déficits perceptuels des sujets atteints de la MH touchent à la fois à la vitesse et à la complexité du traitement de l'information. Ces résultats suggèrent que les sujets atteints de la MH présentent des capacités plus limitées de traitement de l'information. Un trop grand nombre de stimuli ou la présence de distracteurs interfère avec l'identification de stimuli-cibles. Il semble que les mécanismes de contrôle cognitif de l'attention nécessaires à la régulation de la compétition entre les diverses réponses, comme le déploiement de l'attention sur la cible et l'inhibition des distracteurs, soient moins efficaces dans la MH.

1.2.2.1 Nouvelles règles d'association stimulus-réponse

Dans la MH, les troubles de contrôle cognitif sont marqués dans des situations qui demandent l'utilisation de nouvelles règles d'association stimulus-réponse. Les patients atteints de la MH peuvent montrer des problèmes à inverser les associations conditionnelles récemment apprises (Lange, Sahakian, Quinn, Marsden, & Robbins, 1995). De façon similaire, Sprengelmeyer, Lange et Hömberg (1995) rapportent que les patients atteints de la MH montrent un ralentissement important dans une tâche de flexibilité cognitive où l'on présente des paires de stimuli (une lettre et un chiffre à

chaque essai) et où le sujet doit répondre à un des stimuli en fonction des consignes (lettres, chiffres ou alternance entre les deux). L'augmentation du nombre d'erreurs commises et du temps de réaction est particulièrement marquée dans la condition où les nouvelles règles d'association stimulus-réponse changent constamment. Même en début d'évolution, les patients atteints de la MH montrent des difficultés à alterner entre une réponse à un attribut d'un stimulus et un autre (ex: forme vs couleur) (Lawrence et al., 1996; Lawrence et al., 1999). Ces patients n'arrivent pas à appliquer rapidement les nouvelles règles et sont donc plus susceptibles de commettre des erreurs de sélection de réponses (Mink, 1996; Wise, Murray, & Gerfen, 1996). Même lorsque plusieurs essais consécutifs nécessitent l'application d'une même règle, les patients font plus d'erreurs et sont plus lents que les sujets contrôles (Aron et al., 2003).

1.2.2.2 Incompatibilité stimulus-réponse

Comme les patients avec des lésions frontales, les patients atteints de la MH présentent un ralentissement anormalement élevé lors de décisions rapides impliquant une incompatibilité catégorielle ou spatiale entre le stimulus et la réponse appropriée (Georgiou, Bradshaw, Phillips, Bradshaw, & Chiu, 1995; Roman et al., 1998). Même si tous les participants présentent un certain degré de susceptibilité à la distraction se traduisant par des performances plus lentes en condition incompatible

qu'en condition compatible, cette susceptibilité est beaucoup plus prononcée chez les patients atteints de la MH. Ces résultats suggèrent que les troubles attentionnels associés à la MH ne sont pas uniquement attribuables à des troubles de vitesse de traitement de l'information ou à une surcharge d'éléments à traiter simultanément, mais que le recrutement des ressources attentionnelles nécessaires à l'activation de règles d'associations stimulus-réponse, ainsi que l'inhibition de réponses inappropriées sont plus difficiles à effectuer et moins résistants à l'interférence chez les personnes atteintes de la MH.

1.2.3 Activation cérébrale dans la MH

Plusieurs études ont examiné l'activation cérébrale des sujets atteints de la MH lors de tâches cognitives. Les résultats de ces recherches varient grandement en fonction des techniques de mesures et des paradigmes utilisés. En imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), une étude montre une hypoactivation frontale et striatale chez les sujets atteints de la MH (Gavazzi et al., 2007). Cette hypoactivation découlerait d'un désengagement de l'attention suite à une surcharge causée par des demandes attentionnelles trop élevées. Cependant, d'autres études d'IRMf montrent que les patients atteints de la MH présentent plutôt une plus grande activation corticale que des sujets sains dans certaines tâches, une activation qui pourrait viser à compenser pour la dégénérescence striatale (Clark, Lai, & Deckel, 2002; Georgiou-

Karistianis et al., 2007; Kim et al., 2004). Les atteintes fronto-striatales ou mésencéphaliques dans la MH pourraient affecter les systèmes de neuromodulation du tronc cérébral qui contribuent de façon prépondérante à l'activation corticale durant les tâches cognitives. Aucune étude n'a examiné l'activité fonctionnelle des systèmes activateurs du tronc cérébral dans la MH.

1.2.3.1 La réponse pupillaire et les systèmes activateurs

La dilatation pupillaire associée à une tâche cognitive est un indicateur sensible de l'activité des systèmes activateurs. La dilatation pupillaire est sensible à la charge cognitive et aux limites cognitives de la tâche. Dans des tâches de mémorisation à court-terme, le diamètre pupillaire augmente cumulativement à la présentation des différents items à retenir (Beatty & Lucero-Wagoner, 2000). De plus, lorsque la tâche excède les ressources attentionnelles disponibles, l'activité pupillaire plafonne ou diminue (Granholm et al., 1996). L'utilisation d'une mesure de dilatation pupillaire comme indicateur de l'activité des systèmes activateurs pourrait permettre de mieux décrire comment ces systèmes sont affectés dans la MH.

Le diamètre de la pupille est contrôlé conjointement par les branches sympathique et parasympathique du système nerveux autonome, ainsi que par des afférences du système nerveux central dont la formation réticulée et le cortex frontal (Beatty &

Lucero-Wagoner, 2000). L'activité de la pupille est fonction du niveau net des activités sympathiques et parasympathiques (Loewenfeld, 1993). La figure 1.3 présente les principaux circuits régulateurs du diamètre pupillaire. Dans le réflexe à la lumière, les cellules rétinienne ganglionnaires activent le noyau olivaire prétectal, qui projette au noyau Edinger-Wesphal (EW) qui assure le contrôle parasympathique de la pupille via le ganglion ciliaire (Loewenfeld, 1993). Le réflexe pupillaire à la lumière est également influencé par les noyaux accessoires oculomoteurs et la substance grise périaqueducule (Klooster & Vrensen, 1998). L'activité du noyau EW est également modulée par la formation réticulée (Bonvallet & Zbrozyna, 1963), par le locus coeruleus (LC) (Koss, 1986) et par le cortex préfrontal (Devito & Smith, 1964). La dilatation pupillaire dans une tâche cognitive est surtout associée à l'inhibition du noyau EW (Steinhauer, Siegle, Condray, & Pless, 2004).

Des études ont montré que la prise de médicaments peut modifier la réponse pupillaire. Chez des sujets sains, des antidépresseurs comme la réboxétine et la désipramine entraînent une réduction de l'amplitude pupillaire et, par le fait même, une réduction du temps de récupération du réflexe à la lumière (Theofilopoulos, McDade, Szabadi, & Bradshaw, 1995). Des effets similaires sont obtenus avec d'autres antidépresseurs comme la venlafaxine, un antidépresseur aux propriétés également anxiolytiques, et la paroxétine. Ces derniers provoquent également une augmentation du niveau de base pupillaire (Bitsios, Szabadi, & Bradshaw, 1999). Pour leur part, les anxiolytiques comme le diazépam ne causent aucun effet sur les

différents paramètres du réflexe à la lumière (Bitsios, Philpott, Langley, Bradshaw, & Szabadi, 1999). La prise de psychostimulants comme le Modafinil entraîne une augmentation du niveau de base de la réponse pupillaire, sans toutefois modifier l'amplitude du réflexe à la lumière (Samuels & Szabadi, 2008).

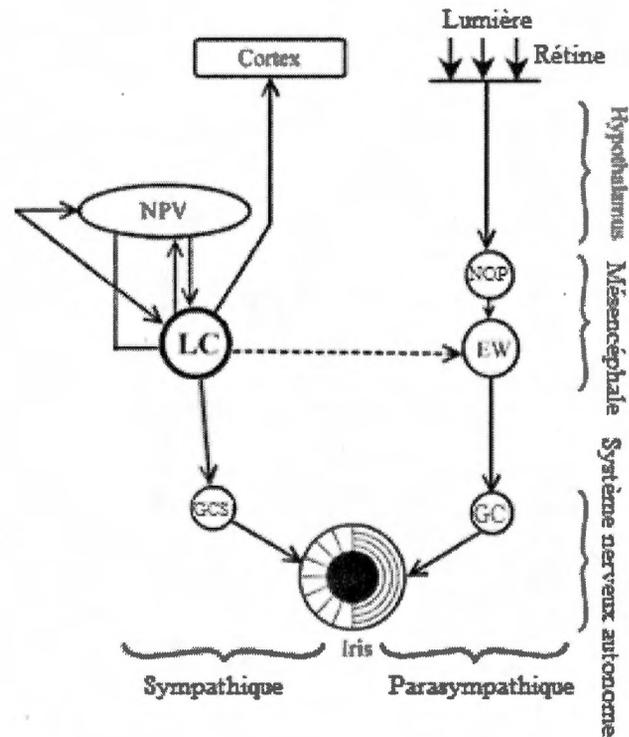


Figure 1.3 Voies sympathiques et parasympathiques responsables de l'activité pupillaire. Voies excitatrices : lignes pleines, voies inhibitrices : lignes pointillées. (NOP : Noyau olivaire prétectal, EW : Noyau Edinger-Westphal, GC : Ganglion ciliaire, NPV : Noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, LC : Locus coeruleus, GCS : Ganglion cervical supérieur). Schéma adapté de Samuels, Hou, Langley, Szabadi, & Bradshaw, 2007.

La taille de la pupille est également influencée de façon tonique par plusieurs facteurs comme l'état émotif, les niveaux de stress et le sommeil. Superposée à ces effets toniques sur la taille de la pupille, la dilatation phasique de la pupille est sensible à l'activité des systèmes activateurs cérébraux (Beatty & Lucero-Wagoner, 2000). La figure 1.4 illustre les différentes projections du système réticulaire activateur. Toutes les sensations, les activités cognitives et motrices produisent une dilatation temporaire de la pupille. Les différents mécanismes attentionnels qui modulent l'activité cérébrale liée à un traitement particulier sont associés à une augmentation de l'activité du système réticulaire (Brown et al., 1999). Ainsi, l'augmentation de l'activation cérébrale (vigilance, concentration, attention et mémoire) s'accompagne d'une dilatation de la pupille. Dans une tâche attentionnelle, la dilatation pupillaire varie en fonction de la charge attentionnelle (Beatty, 1982; Beatty & Lucero-Wagoner, 2000). Lorsque les demandes attentionnelles excèdent les ressources attentionnelles disponibles, l'activité pupillaire cesse d'augmenter ou diminue (Peavler, 1974 ; Granholm, Asarnow, Sarkin, & Dykes, 1996). La réponse pupillaire varie avec l'effort mental déployé durant les tâches de perception, langage, mémoire et motricité (Hess & Polt, 1964; Karatekin, Couperus, & Marcus, 2004; Moresi, Adam, Rijcken, & Van Gerven, 2008; Porter, Troscianko, & Gilchrist, 2007; Reinhard & Lachnit, 2002b; Siegle, Steinhauer, & Thase, 2004). En plus de la charge ou de l'effort demandé, les pressions de temps influence aussi la réponse pupillaire. Dans une tâche de choix chronométrée, l'incitation à répondre rapidement entraîne une augmentation de la dilation pupillaire de plus en plus importante alors que la

difficulté de la tâche augmente (Richer, Silverman, & Beatty, 1983). La réponse pupillaire est généralement indépendante du niveau de base ou de l'activation générale de l'individu (Beatty, 1982). Le vieillissement normal semble affecter cette réponse, alors que la dilatation pupillaire liée aux demandes cognitives diminue avec l'âge (Van Gerven, Paas, Van Merriënboer, & Schmidt, 2004). Une étude sur le réflexe à la lumière des patients atteints de la MH a identifié un ralentissement de la latence du réflexe à la lumière chez ces patients (Den Heijer et al., 1988). Cependant, aucune étude ne s'est penchée sur la réponse pupillaire liée à une tâche cognitive dans la MH. Notre première étude examine l'activation du tronc cérébral durant une tâche cognitive chez des patients atteints de la MH en début d'évolution à l'aide de la réponse pupillaire.

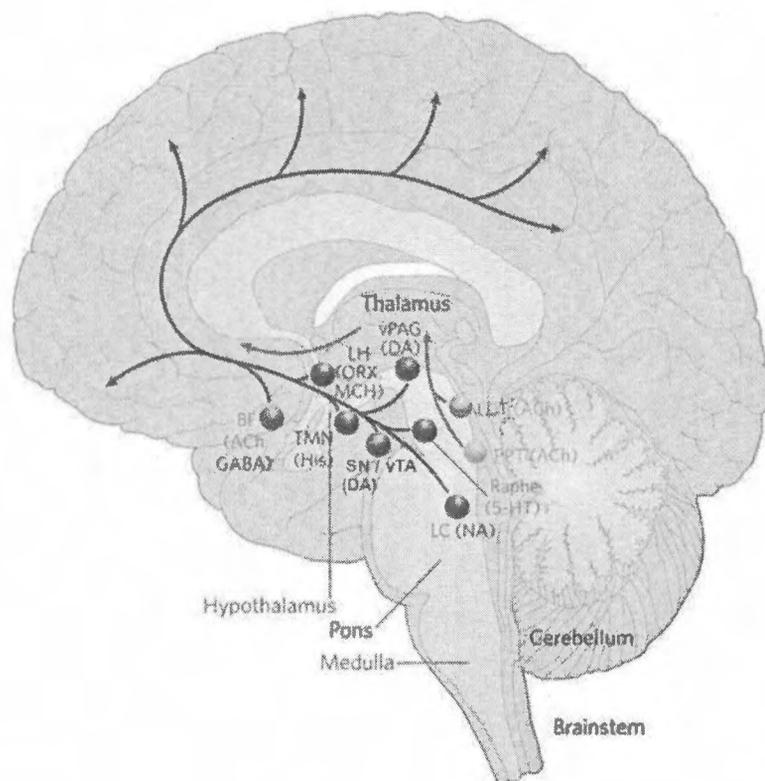


Figure 1.4 Schéma des projections du système réticulaire activateur responsable du maintien de la vigilance et de l'attention. Les projections cholinergiques (ACh) proviennent du noyau pédoculo-pontin (PPT) et du noyau tegmentaire latérodorsal (LDT), les projections histaminiques (His) du noyau tubéromamillaire (TMN), les projections dopaminergiques (DA) de l'aire tegmentaire ventrale (vTA) et de la substance noire (SN); projections dopaminergique (DA) de la substance grise périaqueducale ventrale (vpAG); projections sérotoninergiques (5-HT) du noyau du raphé; projections noradrénergiques (NA) du locus coeruleus (LC). Les projections monoaminergiques sont modulées par des projections peptidiques (ORX) de l'hypothalamus latéral (LHA) et gabaergique (GABA) ou cholinergique du cerveau antérieur basal (BF) (Schéma adapté de Saper, Scammell, & Lu, 2005).

1.2.4 Troubles mnésiques

En plus des problèmes attentionnels, la neuropathologie caractéristique de la MH entraîne également des troubles de mémoire de travail (Lemiere, Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Vandebussche, & Dom, 2004) et de mémoire à long terme (Butters, Salmon, & Heindel, 1994; Kirkwood, Su, Conneally, & Foroud, 2001; Mohr et al., 1991; Serences, Yantis, Culbertson, & Awh, 2004). Présents en début d'évolution (Butters, Sax, Montgomery, & Tarlow, 1978), ces troubles mnésiques ont un impact majeur sur la vie quotidienne des personnes atteintes (Caine, Hunt, Weingartner, & Ebert, 1978). La mémoire épisodique, associée aux expériences personnelles et aux événements, semble particulièrement déficitaire (Beatty, Salmon, Butters, Heindel, & Granholm, 1988). Dans la MH, plusieurs études suggèrent un dérèglement des processus de récupération de l'information emmagasinée en mémoire épisodique (Butters & Grady, 1977; Butters et al., 1978; Caine et al., 1978). Plus spécifiquement, alors que les patients atteints de la MH présentent des problèmes de rappel de l'information, leurs performances sont nettement meilleures en reconnaissance (Butters, 1984; Butters, Wolfe, Granholm, & Martone, 1986; Butters, Wolfe, Martone, Granholm, & Cermak, 1985; Caine et al., 1978; Lundervold, Reinvang, & Lundervold, 1994; Martone, Butters, Payne, Becker, & Sax, 1984; Moss, Albert, Butters, & Payne, 1986). En rappel, les patients atteints de la MH montrent des performances comparables à celles de patients avec une démence Alzheimer ou Korsakoff, mais nettement supérieures à ces derniers dans un

test de reconnaissance (Delis et al., 1991). Cette différence de performance entre le rappel et la reconnaissance est souvent attribuée au recrutement accru des mécanismes de récupération de l'information dans les tâches de rappel (Butters et al., 1994).

Plusieurs études ont toutefois également observé des troubles de reconnaissance d'items mémorisés suite à des lésions frontales (Bastin, Van der Linden, Lekeu, Andres, & Salmon, 2006; Verfaellie, Rapcsak, Keane, & Alexander, 2004) et dans la MH en début d'évolution (Heindel, Salmon, Shults, Walicke, & Butters, 1989; Lang, Majer, Balan, & Reischies, 2000; Montoya et al., 2006). Ces problèmes semblent en partie liés à un encodage déficient. Des études ont montré que les patients atteints de la MH montrent des difficultés dans l'utilisation d'indices facilitant l'encodage (Weingartner, Caine, & Ebert, 1979; Wilson et al., 1987). L'utilisation d'une stratégie d'apprentissage passive et/ou d'une mauvaise organisation de l'information à retenir pourrait expliquer ces troubles d'encodage (Lundervold et al., 1994). Des études lient aussi les troubles mnésiques des patients atteints de la MH à une diminution du contrôle cognitif (Lundervold et al., 1994), ou encore à l'utilisation de stratégies de récupération inefficaces (Brandt et., 1995). Ces études suggèrent des troubles mnésiques importants chez les patients atteints de la MH.

1.2.4.1 Mémoire de contexte

La qualité de la trace mnésique emmagasinée en mémoire peut être évaluée à partir du contenu (i.e. des items à retenir), mais également à partir du contexte dans lequel ce contenu est présenté. Appelée mémoire de contexte, cette information constitue un des éléments de toute trace mnésique (Johnson, Hashtroudi, & Lindsay, 1993). Les manipulations du contexte sont extrêmement variées, allant du type de tâche dans laquelle un item est présenté, à la source de l'information, à la position spatiale de l'item, ou au moment de présentation de l'item (Brandt et al., 1995; Brandt, Shpritz, Munro, Marsh, & Rosenblatt, 2005; Duarte, Ranganath, & Knight, 2005; Fine et al., 2008; Duarte, Henson, Knight, Emery, & Graham, 2010; Kopelman, Stanhope, & Kingsley, 1997; Pirogovsky et al., 2007). Malgré ces différentes opérationnalisations du contexte, la récupération de la mémoire de contexte dépend à la fois de la qualité de l'encodage et de la stratégie de recherche utilisée pour retrouver cette information (Johnson et al., 1993).

Observés dans les atteintes frontales (Janowsky, Shimamura, & Squire, 1989; Kopelman, Stanhope, & Kingsley, 1997; Milner, Corsi, & Leonard, 1991; Shimamura, Squire, & Janowsky, 1991), et plus spécifiquement dans les atteintes des régions préfrontales (Duarte, Ranganath, & Knight, 2005) et orbitofrontales (Duarte, Henson, Knight, Emery, & Graham, 2010), les troubles de mémoire du contexte sont également présents dans la MH (Brandt et al., 1995; Brandt, Shpritz, Munro, Marsh,

& Rosenblatt, 2005; Fine et al., 2008; Pirogovsky et al., 2007). Une corrélation négative est même observée, chez les patients atteints de la MH, entre la taille du noyau caudé et la performance de mémoire du contexte (Brandt et al., 1995). Sur une mesure de discrimination de mémoire du contexte du Test d'Apprentissage Verbal de Californie (CLVT-II; Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 2000), les patients atteints de la MH présentent des performances similaires à des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Fine et al., 2008). Ces résultats sont en accord avec ceux suggérant des troubles de mémoire de contexte importants dans les atteintes frontales et striatales.

Chez des patients avec des lésions frontales, l'observation de problèmes de mémoire de contexte sans trouble de mémoire de contenu a conduit à l'hypothèse d'une dissociation fonctionnelle entre la source et le contenu des traces mnésiques épisodiques (Janowsky et al., 1989; Shimamura, Squire, & Janowsky, 1991). Notons toutefois que dans plusieurs études sur la mémoire de contexte (voir Janowsky et al., 1989; Shimamura & Squire, 1987), les informations relatives au contexte devaient être mémorisées de façon implicite (i.e. les sujets étaient informés qu'ils allaient être évalués sur le contenu, mais pas sur le contexte spatial ou temporel des items présentés), ce qui pourrait avoir influencé les performances des sujets. Alors que le contexte dans lequel se forme une trace mnésique fait partie d'un réseau de caractéristiques relatives à un épisode mnésique, la récupération de cette information contextuelle dépend de la qualité de son encodage (Johnson et al., 1993). Chez des patients avec des lésions frontales, les troubles de mémoire de contexte pourraient

être attribuables à leur mauvaise utilisation de stratégies de mémorisation et de récupération relative aux consignes de la tâche (Gershberg & Shimamura, 1995; Mangels, 1997). Des études montrent d'ailleurs que la mémoire du contexte peut être améliorée chez des patients avec lésions frontales ou préfrontales lorsque l'information relative au contexte temporel ou spatial est encodée de façon explicite (Kopelman et al., 1997; Thaiss & Petrides, 2003). Cette observation suggère que les déficits de mémoire du contexte dans les atteintes fronto-striatales pourraient être influencés par les processus d'encodage et associés aux troubles d'attention des patients. Une orientation volontaire de l'attention sur le contexte des items présentés pourrait entraîner de meilleure performance chez les patients atteints de la MH.

1.2.4.2 Distinctivité des stimuli

La distinctivité est l'aspect unique d'un stimulus parmi un ensemble d'items qui partagent plusieurs similarités. L'utilisation de stimuli distinctifs permet d'améliorer la récupération de l'information présentée. Connue sous le nom de l'effet von Restorff (von Restorff, 1933), l'effet positif de la distinctivité du stimulus sur la récupération s'observe lorsqu'un item se distingue des autres items par sa singularité visuelle ou catégorielle. Ainsi, un item d'une catégorie distinctive a plus de chance d'être récupéré lorsqu'il est présenté dans une liste d'items d'une même catégorie (ex. : un moyen de transport, parmi une liste de fruits) (Elhalal, Davelaar, & Usher, 2014).

Dans les tâches de mémorisation, la distinctivité des stimuli est associée à une augmentation du déploiement de l'attention (Green, 1958), à l'élaboration de l'encodage de la trace mnésique (Craik & Lockhart, 1972), à un traitement plus spécifique à l'item (Schmidt, 1991) et à une meilleure récupération de l'information (Schacter & Wiseman, 2006). Chez des sujets contrôles, l'utilisation de stimuli physiquement distinctifs réduit les erreurs de reconnaissance des items à mémoriser (Hanczakowski & Mazzoni, 2011; Kishiyama & Yonelinas, 2003; Smith, 2011) et aussi les erreurs liées au contexte (Gallo, McDonough, & Scimeca, 2010). L'effet positif de la distinctivité sur la mémoire n'est toutefois pas automatique. Des études ont montré que des stimuli saillants avec une charge émotionnelle pouvaient améliorer mais également perturber la mémorisation (Hurlemann, 2006).

Les lésions du cortex préfrontal réduisent l'effet de distinctivité (Kishiyama, Yonelinas, & Knight, 2009; Lovstad et al., 2012). Ceci suggère que l'effet de distinctivité est sensible aux limites attentionnelles présentes dans les atteintes fronto-striatales. Il n'y a pas eu d'études sur l'effet de la distinctivité dans la MH. Les lésions temporales médianes (Kishiyama, Yonelinas, & Lazzara, 2004) et la maladie d'Alzheimer (MA) réduisent aussi l'effet de la distinctivité des stimuli sur la récupération (Gallo, Chen, Wiseman, Schacter, & Budson, 2007; Pierce, Waring, Schacter, & Budson, 2008). Les lésions temporales pourraient affecter l'effet de

distinctivité pour des raisons différentes des limites attentionnelles fronto-striatales, dont des difficultés à associer le contexte aux items.

Notre deuxième étude a examiné l'effet de distinctivité dans la MH. Le traitement d'informations nouvelles, saillantes ou comportant de l'interférence, s'accompagne souvent d'une augmentation de l'activité frontale et striatale chez des sujets sains (Barber & Carter, 2005; Milham et al., 2003; Perry & Hodges, 2003; Ridderinkhof, van den Wildenberg, Segalowitz, & Carter, 2004; Robbins & Rogers, 2000). Ce déploiement d'activation corticale supplémentaire permet probablement d'activer des réseaux corticaux nécessaires à l'orientation et au traitement de l'information nouvelle ou saillante. Chez les patients atteints de la MH, ce recrutement d'activation supplémentaire pourrait être plus difficile à réaliser, et contribuer à leurs difficultés cognitives. En raison des limites attentionnelles observées dans la MH, l'effet de distinctivité devrait être plus faible chez les patients. Dans une tâche de mémoire, les limites attentionnelles dans la MH pourraient affecter l'effet de distinctivité dans la reconnaissance des items, mais aussi dans la reconnaissance du contexte.

CHAPITRE II

OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

2.1 Étude 1

L'objectif de la première étude était de tester l'hypothèse d'un dysfonctionnement des systèmes activateurs dans la MH à l'aide de la réponse pupillaire dans une tâche cognitive. Pour ce faire, nous avons utilisé une tâche de temps de réaction avec contingences de réponses compatibles ou incompatibles. Les manipulations de la compatibilité entre les stimuli auditifs et les réponses manuelles permettaient de varier la difficulté cognitive de la tâche, sans toutefois complexifier son exécution. Notre hypothèse était la suivante : si les systèmes activateurs sont affectés dans la MH, l'augmentation de la difficulté ou de la charge cognitive d'une tâche devrait produire une augmentation de la réponse pupillaire significativement plus faible chez les patients atteints de la MH que chez les contrôles. Tel qu'observé dans plusieurs études chez des patients atteints de la MH, un ralentissement général des temps de réponse (Beste, Saft, Andrich, Gold, & Falkenstein, 2008; Peavy et al., 2010; Zakzanis, 1998) devrait également être présent. Pour mieux comprendre la physiologie du système pupillaire dans la MH, nous avons également examiné le réflexe à la lumière.

2.2 Étude 2

L'objectif de la deuxième étude était d'examiner l'effet de distinctivité des stimuli dans la reconnaissance d'images dans la MH. Nous avons évalué les performances de sujets atteints de la MH et de sujets contrôles dans une tâche de reconnaissance d'images distinctives et non distinctives et de leur contexte. La distinctivité des stimuli est associée à une augmentation du déploiement de l'attention (Green, 1958) et à l'élaboration de l'encodage (Craik & Lockhart, 1972), mais ces effets devraient être moins présents dans la MH à cause des difficultés d'attention et d'activation corticale. La MH pourrait limiter le déploiement de l'attention sur les items ou le contexte ou les deux. Les stimuli distinctifs pourraient aussi augmenter l'expectative d'une reconnaissance facile des items (Schacter & Wiseman, 2006) et favoriser une réduction de l'attention portée aux items et au contexte. Une troisième possibilité qui nous apparaît fortement plausible est que, étant donné les limites attentionnelles dans la MH, la distinctivité attire l'attention sur les items à mémoriser, ce qui nuirait à la mémorisation de l'association de l'item à son contexte de présentation.

CHAPITRE III

MÉTHODOLOGIE

3.1 Sujets

Pour chacune des études, nous avons évalué 10 sujets atteints de la maladie d'Huntington (MH) et 10 sujets contrôles appariés pour le sexe et l'âge. Le recrutement des participants a été effectué à l'Unité des troubles du mouvement André Barbeau du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, où l'évaluation et le suivi neurologique et psychiatrique de sujets atteints de la maladie sont effectués annuellement. Notre objectif était de recruter des participants en début d'évolution qui sont peu médicamenteux et qui présentent peu de mouvements choréiques. Suite à leur rencontre avec un neurologue de l'unité, les sujets étaient invités à participer à la recherche. Les patients étaient évalués sur la partie cognitive de l'échelle d'évaluation unifiée de la maladie d'Huntington (United Huntington's disease Rating Scale - UHDRSHSG, 1996) qui comprend une tâche de fluence verbale, une tâche de substitution de symboles et une tâche de sélection de réponse Stroop. Tous les participants ont complété un formulaire de consentement approuvé par le comité d'éthique du centre de recherche (voir annexe A).

3.2 Tâches

3.2.1 Étude 1 – Activation et Attention

Dans la première étude, nous avons examiné l'effet de différentes contingences de réponse durant une tâche de choix rapide sur la réponse pupillaire chez des sujets atteints de la MH et des sujets contrôles. Les participants étaient assis face à une table et avaient leurs index sur deux touches de clavier, identifiées « A » et « B ». Durant le test d'attention, les patients devaient fixer une feuille carrée de couleur beige (15 x 20 cm) placée à 1 mètre devant eux et devaient essayer de ne pas cligner des yeux durant les essais. Les participants pouvaient entendre les différents stimuli sonores utilisés à l'aide de deux haut-parleurs situés de part et d'autre du clavier. L'évaluation débutait par un enregistrement du réflexe à la lumière. L'amplitude du réflexe d'accommodement à la lumière était utilisée comme un indice du fonctionnement du système nerveux autonome chez les sujets atteints de la MH et les contrôles. L'activité pupillaire était mesurée à l'aide d'un système d'enregistrement infrarouge (I-Scan Inc.) connecté à une caméra infrarouge montée sur une casquette ajustable. Les données pupillométriques étaient digitalisées à 60 Hz.

Pour l'évaluation du réflexe à la lumière, les participants devaient passivement fixer un moniteur noir (CRT) où était affiché un flash lumineux blanc d'une durée de 500 ms. Les paramètres que nous avons utilisés pour évaluer ce réflexe sont le niveau de

base, la latence du début de la constriction pupillaire, l'amplitude maximale de la constriction, la latence de la constriction maximale, ainsi que les mesures de vitesse (VMax) et d'accélération maximale (ACmax) de la constriction. Suivant les méthodes les plus fréquemment utilisées dans la littérature (Beatty & Lucero-Wagoner, 2000; Bitsios, Prettyman, & Szabadi, 1996; Fotiou et al., 2009; Prettyman, Bitsios, & Szabadi, 1997; Stergiou et al., 2009), le niveau de base a été calculé à partir du diamètre pupillaire initial des 200 ms précédant le flash lumineux; la latence du début de la constriction à partir du temps écoulé entre l'apparition du flash et le temps de l'accélération maximale de la constriction; l'amplitude maximale de la constriction à partir de la différence entre la constriction maximale et le niveau de base; la latence de la constriction maximale à partir du temps écoulé entre l'apparition du flash et le temps de la constriction maximale; Vmax à partir de la variation maximale de diamètres pupillaires par unité de temps; et ACmax à partir de la variation maximale de vitesse par unité de temps. Pour chacun des dix essais, l'enregistrement de l'activité pupillaire débutait 1,5 seconde avant l'apparition du flash et se terminait 1,4 secondes après le flash, pour une durée totale de 3,4 secondes. Chaque essai était suivi d'une pause d'environ 3-5 secondes.

La tâche de choix rapide avec différentes contingences de réponse utilisées est une adaptation sonore de tâches visuelles présentant une comptabilité ou une incompatibilité entre deux réponses (Georgiou-Karistianis et al., 2007; Georgiou et al., 1995; Roman et al., 1998). Dans cette tâche, chaque essai était initié par

l'expérimentateur. Après 750 ms, un indice sonore (2 KHz, 100 ms) marquait l'arrivée du stimulus cible. L'intervalle entre l'indice et le stimulus cible était de 650 ms. Le stimulus cible était un enregistrement d'une durée de 189 ms de la lettre « A » ou « B ». Le sujet devait répondre le plus rapidement possible au stimulus cible en appuyant sur la touche appropriée. Les contingences de réponse variaient selon trois conditions. Dans la condition temps de réaction simple, seule la lettre « B » était utilisée comme stimulus cible et le participant recevait la consigne de ne répondre qu'à l'aide de la touche « B ». Dans la condition directe, les lettres « A » et « B » étaient utilisées comme stimulus cible et, à chaque essai, le participant devait répondre le plus rapidement possible à l'aide de la touche correspondant au stimulus. Dans la condition inversée, le participant devait inverser sa réponse au stimulus cible (ex : répondre avec la touche « B » au son « A » et vice-versa). Cette condition nécessitait une réinitialisation des patrons de réponse du participant, où la réponse automatique devait être inhibée au profit de la réponse apprise.

Pour minimiser les effets d'apprentissage, les trois conditions étaient présentées en six blocs de 14 essais chacun. Pour assurer une présentation contrebalancée des trois conditions pour chacun des participants, la séquence de présentation de blocs était fixe (Simple – Directe – Inversée – Simple – Directe - Inversée). Le premier bloc était précédé de trois essais de pratique en condition simple. Pour chaque essai, le temps de réaction et la réponse émise étaient enregistrés pour comparer la performance de chacun des groupes dans chacune des conditions.

L'enregistrement des données pupillométriques commençait 1,5 secondes avant l'arrivée du stimulus cible et se terminait 2,5 secondes après l'arrivée du stimulus cible, pour une durée totale d'enregistrement de 4 secondes. Chaque enregistrement a été inspecté visuellement pour détecter les clignements et les corriger à l'aide d'interpolations linéaires. Un filtre était par la suite appliqué aux données brutes.

Suivant la méthode de Reinhard & Lachnit (2002a), le niveau de base a été calculé à partir du diamètre pupillaire initial des 200 ms précédant l'indice sonore. Alors que la réponse pupillaire maximale apparaît environ 750 ms après l'apparition du stimulus cible (Reinhard & Lachnit, 2002b; Richer & Beatty, 1985; Steinhauer et al., 2004), nous avons enregistré la dilatation maximale dans un intervalle de 500 ms à 1800 ms suivant l'apparition du stimulus cible. Le calcul de la différence entre le diamètre maximal et le diamètre initial nous a permis d'obtenir la réponse pupillaire liée à la tâche (Beatty & Lucero-Wagoner, 2000). Pour chaque sujet, la réponse des différents essais d'une condition était moyennée pour obtenir une dilatation moyenne pour chaque condition. Les données de performance (précision, temps de réaction) et de la réponse pupillaire (amplitude maximale, latence du pic) ont été analysées par des ANOVAs mixtes avec les facteurs de groupe et de condition. Les comparaisons post-hoc ont été complétées à l'aide de tests Tukey HSD.

3.2.2 Étude 2 – Distinctivité et Mémoire du contexte

Dans la deuxième étude, les sujets devaient compléter une tâche de reconnaissance d'images distinctives et non distinctives. En tout, 36 images cibles et 36 images distracteurs étaient présentées aux participants. De ces images, 48 étaient des dessins en noir et blanc d'objets communs tirés de 6 catégories (fruits, légumes, animaux, accessoires, instruments et outils) et 24 étaient des images distinctives. Ces dernières étaient des symboles saillants ou des images en couleurs extraits de 12 nouvelles catégories. Une seule cible et un seul distracteur étaient sélectionnés dans chacune des catégories suivantes : signes routiers, signes d'accès réservé, logogrammes asiatiques, émoticons, symboles téléphoniques, signes de ponctuation, lettres majuscules, visages humains, personnages de dessins animés connus, monuments, images de labyrinthes et planètes. De par leur distinctivité visuelle (Gallo et al., 2010; Kishiyama & Yonelinas, 2003) et catégorielle (Konkle et al., 2010), ces images ont été sélectionnées pour favoriser la reconnaissance et ainsi diminuer les erreurs de performance. Une étude pilote chez dix sujets contrôles a montré que les performances en reconnaissance de stimuli distinctifs sont supérieures à celles de stimuli non distinctifs, lorsqu'ils sont présentés parmi des distracteurs du même type. Ces résultats préliminaires montrent que les images non distinctives sont associées à des taux d'omission de 7,5 %, alors qu'aucune erreur n'a été commise en reconnaissance des stimuli distinctifs.

Dans la phase d'étude, chacune des 36 cibles était présentée à l'ordinateur pendant 4 secondes. Deux dispositions spatiales différentes des cibles permettaient d'évaluer la qualité de la mémoire du contexte (Kopelman et al., 1997). À chaque essai, une cible était affichée en quatre exemplaires selon deux dispositions spatiales possibles : quatre exemplaires de la cible formant une ligne de 26 cm de longueur ou formant un losange (26 par 20 cm). Les participants devaient nommer l'image et le type de disposition spatiale dans laquelle elle était présentée. Au début de cette première phase, les sujets étaient informés qu'ils devraient retenir l'identité et la disposition spatiale des différentes images présentées. Suite à cette première phase, les participants devaient compléter une tâche de détection visuelle d'une durée de 5 minutes avant de poursuivre avec la phase de test. Notons que le délai entre les phases de test et d'étude varie grandement entre les études sur la mémoire de contexte. Dans une étude chez des patients atteints de la MH, un délai inter phases de 20 minutes est utilisé (Fine et al., 2008), alors que dans d'autres, la phase de test suit immédiatement la phase d'étude (Dobbins, Rice, Wagner, & Schacter, 2003; Pirogovsky et al., 2007; Raposo, Han, & Dobbins, 2009).

Dans la phase de test, les 36 cibles ainsi que 36 distracteurs étaient présentés aléatoirement et les participants devaient identifier correctement si les images avaient été présentées ou non durant la phase d'étude. Les stimuli de la phase test étaient présentés en un seul exemplaire affiché au centre de l'écran. Suivant chaque réponse,

une rétroaction à l'écran indiquait aux sujets s'ils avaient correctement identifié les images. Par la suite, pour les 36 images préalablement utilisées comme cibles, les participants devaient choisir dans quelle disposition spatiale celles-ci avaient été affichées durant la phase d'étude. Chaque image était présentée dans les deux dispositions spatiales (ligne ou losange) et les participants devaient faire un choix. Pour chaque sujet, nous avons calculé le pourcentage de bonnes réponses en reconnaissance d'items (détection cibles et distracteurs), le pourcentage de cibles correctement reconnues et le pourcentage de fausses reconnaissances de distracteurs, ainsi que le pourcentage de reconnaissance de la disposition spatiale des stimuli distinctifs et non distinctifs. Les données ont été analysées par ANOVAs mixtes avec les facteurs de groupe et de distinctivité.

CHAPITRE IV

ARTICLES

4.1 Étude 1 – Activation et attention dans la maladie d'Huntington

Task-related arousal in early Huntington's disease: A pupillometric study

Task-related arousal in early Huntington's disease: A pupillometric study

Maxime Philibert¹, Martin Lemay¹, Paul Lesperance², Sylvain Chouinard²,
Francois Richer^{1,2}

¹Université du Québec à Montréal

²Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

Correspondence to: F. Richer, Psychology Dept., UQAM, Box 8888, Montreal, QC,
Canada, H3C 3P8. 514 987-3000, fax: 514 987-8952, Francois.Richer@uqam.ca.

Financial support: This research was supported by the Natural Sciences &
Engineering Research Council of Canada (NSERC).

Running title: Arousal in Huntington's disease

Abstract

Huntington's disease (HD) is associated with early neurodegeneration in the striatum and cortex affecting cognition, movement and behavior. Task-related cortical activation is impaired early in HD but little is known on the effect of HD on arousal systems recruited in cognitive tasks. This question was examined by measuring pupillary responses in patients in the early stages of HD and age-matched healthy controls during auditory reaction time tasks. During simple detection responses to an invariable stimulus, patients showed slower response times but similar pupil dilations compared to controls. In choice responses, patients showed a drop in accuracy when task demands were increased by inverting the stimulus-response mapping and they did not show the normal increase in pupillary dilation with increased task demands. These results suggest that HD impairs the recruitment of arousal systems in relation to task demands.

Key words: Pupil dilation, decisions, stimulus-response compatibility, reticular activating system, striatum, attention, cognitive resources, movement disorders.

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disease which produces progressive impairments in cognition, movement and behavior. In its early stages, neurodegeneration in HD is most pronounced in the striatum, but it also affects the cortex, hippocampus, diencephalon, and brainstem (Rosas et al., 2003).

Patients with early-stage HD present cognitive symptoms that affect executive functions such as attention, action planning and decision-making which are often linked to dysfunctions in cortico-striatal brain systems (Lawrence et al., 1996; Sprengelmeyer, Lange, & Homberg, 1995). HD pathology significantly reduces cortical activation in cognitive and motor tasks (Beste, Saft, Andrich, Gold, & Falkenstein, 2008; Weeks et al., 1997). However, little is known on the effects of HD pathology on brainstem and diencephalic arousal systems which are recruited during cortical activation. A study showed a reduced auditory evoked potential response in HD, which suggests decreased activity of the ascending reticular activating system in the disease (Uc, Skinner, Rodnitzky, & Garcia-Rill, 2003). There are direct projections from the basal ganglia and frontal cortex to brainstem and diencephalic arousal systems (Chiba, Kayahara, & Nakano, 2001; Winn, Brown, & Inglis, 1997), and both frontal and brainstem show activation during an attention task (Raizada & Poldrack, 2007). In HD, an impaired recruitment of arousal systems could contribute to cognitive dysfunctions and may suggest new avenues for pathophysiological models and interventions. The present study examined the task-related arousal response in HD through the pupillary response in a cognitive task.

Pupil size is determined by the net effects of sympathetic and parasympathetic inputs affecting it and these receive projections from the brainstem and diencephalic arousal systems, the hypothalamus and the prefrontal cortex (Akert, Glicksman, Lang, Grob, & Huber, 1980; Loewenfeld, 1993; Samuels & Szabadi, 2008). The task-related dilation is a sensitive measure of task-related arousal. The amplitude of the pupil dilation varies with task demands in a variety of cognitive tasks (Beatty & Lucero-Wagoner, 2000), and it is also sensitive to cognitive limitations (Granholt, Asarnow, Sarkin, & Dykes, 1996; Karatekin, Couperus, & Marcus, 2004). Also, there is evidence that aging can reduce the increase in pupil dilations with cognitive demands suggesting an impaired recruitment of arousal systems in aging (Van Gerven, Paas, Van Merriënboer, & Schmidt, 2004). If HD impairs task-related arousal, increasing task demands to levels which affect performance should produce smaller increases in pupillary dilations in patients than controls. This study examined the effect of HD on the task-related pupillary response to different levels of cognitive demands in speeded choice responses which have previously shown to produce pupillary dilations graded to task difficulty (Richer, Silverman, & Beatty, 1983).

Method

Participants

Participants included 10 patients (7 women) diagnosed with early stage Huntington's disease (HD) aged 37-55 yrs ($M = 46.7$ yrs, $SD = 6.2$, five unmedicated). Patients were tested within five years of the diagnosis to insure that

symptoms did not interfere with comprehension and recall of task instructions and movement execution. Clinical and demographic data on patients are presented in Table 1. All patients received neurological, psychiatric, and neuropsychological evaluations from trained professionals. As expected, patients showed deficits on cognitive control measures including the Stroop test, verbal fluency and digit-symbol substitution compiled in the cognitive score of the Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS; Huntington Study Group, 1996). None of the patients were clinically depressed at the time of the evaluation. Ten age-matched healthy controls (3 women; $M = 43.7$ yrs, $SD = 5.7$) with no history of neurological problems were also tested. All participants had normal or corrected-to-normal vision and no auditory deficit.

Materials and Procedure

Pupil dilation from the right eye was measured with an infrared pupil tracking system (ISCAN, Model RK-7261) connected to a video camera and infrared diode mounted on a head-cap. Pupil size was digitized at 60 Hz, spatial resolution was 0.01 mm and temporal resolution was 16 ms. Testing took place in a quiet room with standard fluorescent lighting. The ambient luminance was 370 lx.

Participants were tested on three reaction time tasks. Participants sat in front of a keyboard with their index fingers on two keys labelled A (left index) and B (right index) separated by 9 cm. They were instructed to fixate a uniform beige surface (15x20 cm) placed 1.0 m in front of them at eye level and to try not to blink during

trials. The experimenter started each trial approximately 2 s after saying the word 'READY'. In each trial, a warning tone (2000 Hz, 100 ms duration) was presented, followed after 650 ms by a letter (A or B, 189 ms duration) presented binaurally in digitized speech.

A simple response task (T1) involving response timing but no response selection was used as a control task. This task was predicted to be sensitive to the well-known response slowing in patients but, because of its low cognitive demands, it should not show any dilation difference between patients and controls. In this task, the letter B was presented on all trials and participants had to press the B key as rapidly as possible. Task demands were varied in two choice response tasks. In the standard choice task (T2), either A or B was presented in pseudo-random order and participants had to press the corresponding key on the keypad as rapidly as possible while maintaining fixation. In the inverted choice task (T3), participants had to reverse the stimulus-response mapping of letters A and B by pressing the A key when hearing the letter B and pressing the B key when hearing A. Each trial lasted 4.2 s. Three practice trials and 28 experimental trials were given in each task. The three tasks were presented in separate blocks of 14 trials in a fixed order (T1-T2-T3-T1-T2-T3). Blocked trials were used to maximize predictability and recall of task instructions by the patients. The order of tasks was selected to minimize the interfering effects of the inverted choice task on the standard choice task and to maximize the effect of switching from a direct to an inverted stimulus-response mapping. The possible effects of task order were examined in statistical analyses.

Pupil recording started 1.5 s before the target stimulus and ended 2.0 s after the end of the target stimulus.

Individual pupil recordings were edited for blink artefacts and corrected using linear interpolation when possible or rejected. Data were smoothed using a nine-point average filter. Pupil data were analyzed only for correct trials. Pupillary responses were averaged for each participant in each task and three parameters were computed; Baseline pupil size averaged over an interval of 200 ms preceding the warning tone, the peak amplitude of the pupillary dilation defined by the difference between the peak pupil size and the baseline pupil size and the latency of peak dilation. Performance measures included mean response time for correct trials (RT) and the proportion of correct responses.

Results

Performance and pupil measures for the three tasks are summarized in Table 2. Normality tests showed that response time (RT) in the standard choice and proportions of correct responses in both the standard choice and inverted choice tasks presented asymmetrical distributions. RT distributions were normalized using log transformations. Correct responses data could not be normalized with transformations.

Simple responses

In the simple response task, HD patients showed significantly longer response time (RT) (550 ± 160 ms) than controls (340 ± 80 ms) [$t(18) = -2.66, p = .016, d = 1.75$]. However, dilation amplitudes were similar in patients (0.28 ± 0.06 mm) and controls (0.30 ± 0.05 mm) [$t(18) = 1.05, p = .306$] as were the latencies of peak dilation (patients: 1.5 ± 0.23 s; controls: 1.4 ± 0.11 s) [$t(18) = -.60, p = .559$] and baseline pupil size [$t(18) = .55, p = .588$].

Insert Figure 1 here

Choice responses

Average performance measures and pupillary response amplitudes in the two choice response tasks are presented in figure 1. Groups were compared using analyses of variance (ANOVAs). Analyses on response time (RT) showed significantly slower RT in the inverted choice task than in the standard choice task [$F(1,18) = 42.24, p < .000004, \eta_p^2 = .617$], significantly slower RT in patients compared to controls [$F(1,18) = 14.77, p = .001, \eta_p^2 = .416$] and no group by task interaction [$F(1,18) = .578, p = .457$].

Analyses on the proportion of correct responses showed that response accuracy was significantly lower in the inverted choice task than in the standard choice task [$F(1,18) = 9.57, p = .006, \eta_p^2 = .347$], significantly lower in patients than

controls [$F(1,18) = 4.43, p = .05, \eta_p^2 = .197$], and there was a significant group by task interaction [$F(1,18) = 5.04, p = .04, \eta_p^2 = .219$]. In order to verify that this interaction was not due to the abnormal distribution of the data, we computed the difference in the proportion of correct responses in the two tasks. The two groups were significantly different on that difference measure [$t(18) = 2.28, p = .039$]. Post-hoc tests (Tukey HSD) revealed that groups showed similar accuracy levels in the standard choice task [$p = .819$], but patients were less accurate than controls in the inverted choice task [$p = .032, d = -1.15$].

The amplitude of pupillary dilations was significantly higher in the inverted choice task compared to the standard choice task [$F(1,18) = 20.20, p = .0003, \eta_p^2 = .529$], significantly lower in patients than controls [$F(1,18) = 10.35, p = .005, \eta_p^2 = .365$] and there was a significant group by task interaction [$F(1,18) = 12.16, p = .003, \eta_p^2 = .403$]. Tukey HSD corrected post-hoc analyses confirmed that patients showed significantly smaller dilations than controls in the inverted choice task [$p = .0004, d = -1.94$], but not in the standard choice task [$p = .574$]. The simple effect of task was significant in controls [$p = .019, d = -2.07$], but not in patients [$p = .998$]. To control for the possible effects of medication on these results, unmedicated patients were compared to controls on the amplitude of dilations and the effects of task

[$F(1,13) = 29.76, p = .0001, \eta_p^2 = .696$], group [$F(1,13) = 6.73, p = .049, \eta_p^2 = .276$] and interaction [$F(1,13) = 11.59, p = .005, \eta_p^2 = .471$] were still significant.

Because the inverted choice task always followed the standard choice task, we examined whether the preceding effects were still present when the order of these two tasks was reversed, by comparing the first block of the inverted choice task to the second block of the standard choice task. The ANOVAs on pupillary response amplitude showed the same general results as those described in the preceding analyses (effects of Task: $F(1,18) = 16.02, p = .001$, Group: $F(1,18) = 6.73, p = .018$] and interaction: $F(1,18) = 12.57, p = .002$). The same was true for response time (Effects of Task: [$F(1,18) = 26.06, p = .0001$, Group : $F(1,18) = 2.89, p = .106$ and interaction: $F(1,18) = 12.35, p = .002$), and for the proportion of correct responses (Effects of Task: $F(1,18) = 13.42, p = .002$, Group : $F(1,18) = 5.12, p = .036$, & interaction: $F(1,18) = 4.94, p = .039$).

Finally, analyses on baseline pupil size showed no significant effect of task [$F(1,18) = 0.00008, p = .993$], group [$F(1,18) = 1.08, p = .313$] or group by task interaction [$F(1,18) = .796, p = .384$]. Also, analyses on the latency of peak dilation in the choice tasks showed no significant effect of task [$F(1,18) = 0.07, p = .934$], group [$F(1,18) = 1.82, p = .194$] or group by task interaction [$F(1,18) = 1.18, p = .293$].

Discussion

In controls, increasing task demands in the choice response task increased pupil dilations confirming previous observations (Richer et al., 1983). In patients, increasing task demands in choice responses did not produce a significant increase in the pupil dilation. Patients showed normal baseline pupil diameter as well as normal pupil dilations in the less demanding tasks, which excludes explanations in terms of damage to pupillary control circuits. Also, the results cannot be explained by medication as unmedicated patients also showed a reduced increase in pupillary dilation with increased task demands.

Patients with early HD generally show lower cognitive ability than controls especially in cognitive control (executive) functions. Lower cognitive ability can affect task-related dilations in controls, but the dilations are increased in individuals with lower ability (Ahern & Beatty, 1979; Heitz, Schrock, Payne, & Engle, 2008), whereas the cognitive difficulties in the HD group were associated with smaller dilations.

The reduction in task-related pupillary response was only observed in the most demanding task and not in simple response and standard choice tasks. This suggests that the arousal impairment in these patients is not linked to motor execution or to a subtle autonomic dysfunction which can be observed in early HD (Kobal et al., 2010), but that it is linked to increased task demands. Increases in task demands within a certain range produce a recruitment of arousal systems by forebrain structures. Previous reports have shown reduced task-related cortical activation in

early HD (Beste et al., 2008; Weeks et al., 1997). The link between the impaired brainstem and diencephalic arousal and impaired cortical activation is still unclear. Performance (accuracy and to some extent speed) was also affected in HD especially in the most demanding condition. Fronto-striatal damage may affect performance and phasic arousal independently or the impaired recruitment of arousal system may contribute to the performance decrement. A third possibility is that arousal systems are under-recruited because cortical dysfunction leads to a reduced need for task-related arousal. These possibilities will need to be examined in future research.

The pupillary response impairment observed in patients may be linked to a number of pathological changes. Damage to cortico-striatal systems may be involved, since the striatum and frontal cortex project to brainstem and diencephalic systems which modulate pupillary responses (Chiba et al., 2001; Rodriguez, Abdala, Barroso-Chinea, & Gonzalez-Hernandez, 2001; Winn et al., 1997). Also, hypothalamic or brainstem pathology in HD could affect arousal systems which modulate pupillary responses through projections to autonomic control structures (Masucci, Borts, & Kurtzke, 1990; Rosas et al., 2003). The arousal impairment in HD may be partly reversible with techniques such as vagal nerve stimulation (VNS) and future studies should examine the potential of arousal systems as targets of interventions in HD.

Previous evidence suggests that aging reduces the increase in pupil dilations with cognitive demands (Van Gerven et al., 2004). The mechanisms of that effect may differ from those at work in HD, but these two results underline the importance of investigating the role of arousal systems in cognitive deficits.

In conclusion, patients with early-stage HD show abnormal pupillary dilations with increased cognitive demands suggesting an impaired recruitment of task-related arousal in HD.

References

- Ahern, S., & Beatty, J. (1979). Pupillary responses during information processing vary with Scholastic Aptitude Test scores. *Science*, *205*(4412), 1289-1292.
- Akert, K., Glicksman, M.A., Lang, W., Grob, P., & Huber, A. (1980). The Edinger-Westphal nucleus in the monkey. A retrograde tracer study. *Brain Res*, *184*(2), 491-498.
- Beatty, J., & Lucero-Wagoner, B. (2000). The pupillary system. In J.T. Cacioppo, L.G. Tassinary & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (2nd ed., pp. 142-162). New York: Cambridge University Press.
- Beste, C., Saft, C., Andrich, J., Gold, R., & Falkenstein, M. (2008). Stimulus-response compatibility in Huntington's disease: a cognitive-neurophysiological analysis. *J Neurophysiol*, *99*(3), 1213-1223.
- Chiba, T., Kayahara, T., & Nakano, K. (2001). Efferent projections of infralimbic and prelimbic areas of the medial prefrontal cortex in the Japanese monkey, *Macaca fuscata*. *Brain Res*, *888*(1), 83-101.
- Granholm, E., Asarnow, R.F., Sarkin, A.J., & Dykes, K.L. (1996). Pupillary responses index cognitive resource limitations. *Psychophysiology*, *33*(4), 457-461.
- Heitz, R.P., Schrock, J.C., Payne, T.W., & Engle, R.W. (2008). Effects of incentive on working memory capacity: behavioral and pupillometric data. *Psychophysiology*, *45*(1), 119-129.
- HSG. (1996). Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord*, *11*(2), 136-142.

- Karatekin, C., Couperus, J.W., & Marcus, D.J. (2004). Attention allocation in the dual-task paradigm as measured through behavioral and psychophysiological responses. *Psychophysiology*, *41*(2), 175-185.
- Kobal, J., Melik, Z., Cankar, K., Bajrovic, F.F., Meglic, B., Peterlin, B. (2010). Autonomic dysfunction in presymptomatic and early symptomatic Huntington's disease. *Acta Neurol Scand*, *121*(6), 392-399.
- Lawrence, A.D., Sahakian, B.J., Hodges, J.R., Rosser, A.E., Lange, K.W., & Robbins, T.W. (1996). Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain*, *119* (Pt 5), 1633-1645.
- Loewenfeld, I.E. (1993). *The Pupil: Anatomy, Physiology, and Clinical Applications*. Detroit: Wayne State University Press.
- Masucci, E.F., Borts, F.T., & Kurtzke, J.F. (1990). CT brainstem abnormalities in the differential diagnosis of Huntington's disease. *Comput Med Imaging Graph*, *14*(3), 205-212.
- Raizada, R. D., & Poldrack, R. A. (2007). Challenge-driven attention: interacting frontal and brainstem systems. *Front Hum Neurosci*, *1*, 3.
- Richer, F., Silverman, C., & Beatty, J. (1983). Response selection and initiation in speeded reactions: a pupillometric analysis. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, *9*(3), 360-370.
- Rodriguez, M., Abdala, P., Barroso-Chinea, P., & Gonzalez-Hernandez, T. (2001). The deep mesencephalic nucleus as an output center of basal ganglia: morphological and electrophysiological similarities with the substantia nigra. *J Comp Neurol*, *438*(1), 12-31.

Rosas, H.D., Koroshetz, W.J., Chen, Y.I., Skeuse, C., Vangel, M., Cudkovicz, M.E. (2003).

Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis. *Neurology*, 60(10), 1615-1620.

Samuels, E.R., & Szabadi, E. (2008). Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus

coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: principles of functional organisation. *Curr Neuropharmacol*, 6(3), 235-253.

Sprengelmeyer, R., Lange, H., & Homberg, V. (1995). The pattern of attentional deficits in

Huntington's disease. *Brain*, 118 (Pt 1), 145-152.

Uc, E. Y., Skinner, R. D., Rodnitzky, R. L., & Garcia-Rill, E. (2003). The midlatency

auditory evoked potential P50 is abnormal in Huntington's disease. *J Neurol Sci*, 212(1-2), 1-5.

Van Gerven, P.W., Paas, F., Van Merriënboer, J.J., & Schmidt, H.G. (2004). Memory load

and the cognitive pupillary response in aging. *Psychophysiology*, 41(2), 167-174.

Weeks, R.A., Ceballos-Baumann, A., Piccini, P., Boecker, H., Harding, A.E., & Brooks, D.J.

(1997). Cortical control of movement in Huntington's disease. A PET activation study. *Brain*, 120 (Pt 9), 1569-1578.

Winn, P., Brown, V.J., & Inglis, W.L. (1997). On the relationships between the striatum and

the pedunculopontine tegmental nucleus. *Crit Rev Neurobiol*, 11(4), 241-261.

Table 1. Demographic and clinical variables for the patient group.

No.	Age (yrs)	Sex	Duration of symptoms (yrs)	UHDRS ¹ cognitive score	Baseline pupil size (mm)	Pupillary dilation (inverted choice) (mm)	Medication
1	51	F	2	240	3.57	.23	Nil
2	53	F	5	281	3.00	.42	Nil
3	46	F	1	314	5.00	.34	Nil
4	40	M	2	179	3.07	.48	Nil
5	55	M	1	151	4.69	.25	Nil
6	48	F	3	178	4.50	.31	Escitalopram, Quetiapine
7	51	F	2	232	4.71	.40	Escitalopram, Venlafaxine, Clonazepam
8	39	F	3	155	5.34	.27	Venlafaxine
9	47	F	3	176	5.68	.24	Venlafaxine, Quetiapine
10	37	M	3	229	3.28	.34	Tetrabenazine, Venlafaxine, Clonazepam

¹Unified Huntington's Disease Rating Scale

Table 2. Group means (SD) of performance and pupil measures in the three tasks and results of the analysis of group effects.

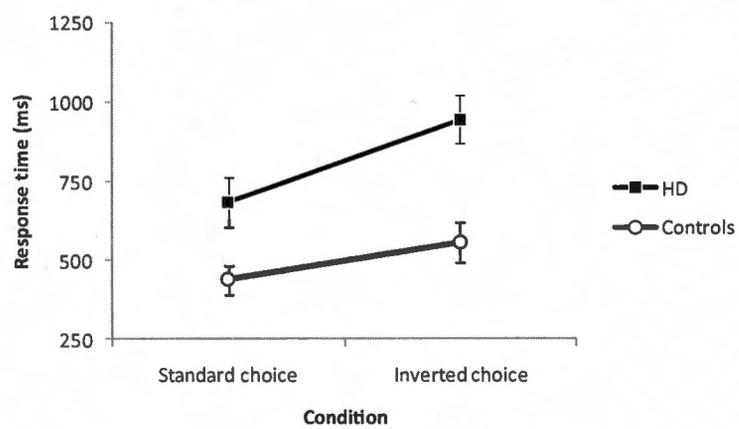
Measure	Control	HD	<i>P</i>
Simple responses			
Response time (s)	0.34 (0.08)	0.55 (0.16)	.016
Baseline pupil size (mm)	4.77 (0.89)	4.33 (0.82)	.588
Pupillary response amplitude (mm)	0.30 (0.05)	0.28 (0.06)	.306
Latency of the peak dilation (s)	1.44 (0.11)	1.48 (0.23)	.559
Standard choice responses			
Accuracy (%)	99.10 (2.85)	95.9 (8.37)	.819
Response time	0.44 (0.19)	0.68 (0.25)	
Baseline pupil size	4.74 (1.02)	4.22 (1.00)	
Pupillary response amplitude	0.36 (0.04)	0.32 (0.07)	.574
Latency of the peak dilation	1.64 (0.26)	1.72 (0.28)	
Inverted choice responses			
Accuracy	97.70 (4.52)	87.10 (13.0)	.032
Response time	0.56 (0.14)	0.95 (0.24)	
Baseline pupil size	4.69 (0.94)	4.28 (0.98)	
Pupillary response amplitude	0.46 (0.06)	0.33 (0.08)	.0004
Latency of the peak dilation	1.59 (0.22)	1.77 (0.18)	

Figure caption

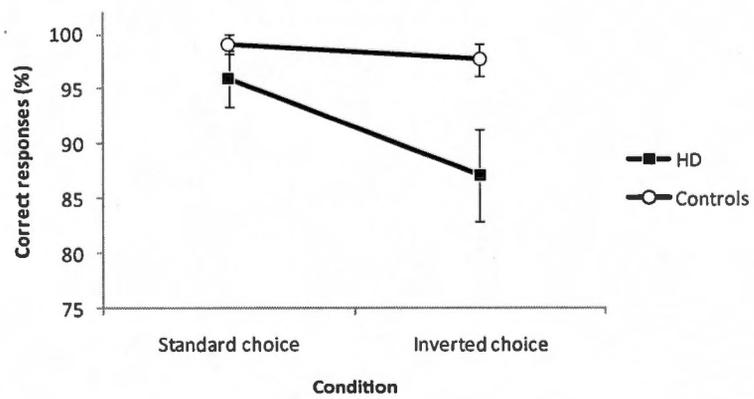
Figure 1. Performance and pupillary measures in the standard choice and inverted choice tasks for the control and HD groups. **A)** Average response times, **B)** Proportion of correct responses. **C)** Pupillary response amplitude. Error bars are standard errors.

Figure 1

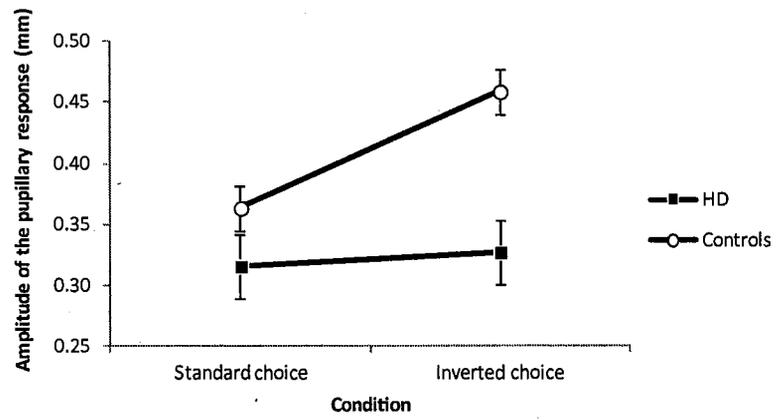
A)



B)



C)



4.2 Étude 2 - Distinctivité et Mémoire du contexte dans la Maladie d'Huntington

Distinctiveness interferes with contextual memory in Huntington's disease

Distinctiveness can interfere with contextual memory in Huntington's disease

Maxime Philibert¹, Richard Allen¹,
Sylvain Chouinard², François Richer^{1,2}

¹ Université du Québec à Montréal

² Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

Correspondence to: F. Richer, Dept Psychology, UQAM, Box 8888, Montreal, QC,
Canada, H3C 3P8. Francois.Richer@uqam.ca.

Acknowledgments: This work was partly supported by the Natural Sciences &
Engineering Research Council of Canada.

Abstract

Huntington's disease (HD) like other diseases affecting fronto-striatal brain systems causes deficits in information encoding and retrieval. Memory for contextual information is often impaired in HD but little is known about the sensitivity of this context memory impairment to the characteristics of the items to be remembered. This study examined the effect of item distinctiveness on context recognition in HD. Early HD patients and age-matched controls looked at a mixed series of distinctive and non-distinctive images and explicitly encoded both the item and its spatial layout (4 copies of the image on a line or in a diamond shape). As expected, patients showed poorer recognition of images than controls on a yes-no recognition test with seen and unseen images as well as poorer recognition of the spatial context. Surprisingly, their context memory impairment was worse for distinctive images than for non-distinctive images. This suggests that fronto-striatal damage makes context memory more sensitive to interference from distinctive items.

Key words: Subcortical dementia, Executive control, Retrieval, Recollection, Chorea, Striatum.

Running title: Context memory in HD

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder which causes early volume loss and metabolic changes in the striatum (Aylward et al., 1997; Backman, Robins-Wahlin, Lundin, Ginovart, & Farde, 1997; Bamford, Caine, Kido, Cox, & Shoulson, 1995) as well as cortical thinning (Rosas et al., 2002; Rosas et al., 2003). HD affects several cognitive domains in early stages leading to disturbances in attention (Bachoud-Levi et al., 2001; Beatty, Salmon, Butters, Heindel, & Granholm, 1988), executive functions (Bachoud-Levi et al., 2001; Lawrence et al., 1996; Lawrence, Sahakian, Rogers, Hodge, & Robbins, 1999), working memory (Lemiere, Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Vandebussche, & Dom, 2004) and long-term memory (Butters, Salmon, & Heindel, 1994; Kirkwood, Su, Conneally, & Foroud, 2001; Mohr et al., 1991).

In memory tasks, HD patients show a significant problem in encoding and recalling information (Butters & Grady, 1977; Butters, Sax, Montgomery, & Tarlow, 1978; Caine, Hunt, Weingartner, & Ebert, 1978; Weingartner, Caine, & Ebert, 1979). There is evidence that the active use of encoding cues is problematic (Lundervold, Reinvang, & Lundervold, 1994; Weingartner et al., 1979; Wilson et al., 1987). HD patients typically show significant difficulties recalling previously learned information, and their performance often improves significantly when their memory is tested in a recognition format especially early in the disease (Butters et al., 1994; Butters, Wolfe, Granholm, & Martone, 1986; Butters, Wolfe, Martone, Granholm, & Cermak, 1985; Caine et al., 1978; Delis et al., 1991; Lundervold et al., 1994; Martone, Butters, Payne, Becker, & Sax, 1984; Moss, Albert, Butters, & Payne,

1986). Such differences between recall and recognition memory performance have been attributed to the significantly increased demands on retrieval mechanisms associated with recall tests (e.g. Butters et al., 1994). However, there is evidence that recognition is not spared in HD even in early stages (Heindel, Salmon, Shults, Walicke, & Butters, 1989; Lang, Majer, Balan, & Reischies, 2000; Montoya et al., 2006). Some have suggested that the episodic memory deficits in HD patients are linked to the mental effort or cognitive control involved in the task (Lundervold et al., 1994), or to an impaired use of retrieval strategies (Brandt, Bylsma, Aylward, Rothlind, & Gow, 1995). Following frontal lobe damage, recognition memory can be impaired for different reasons including: an over-reliance on familiarity, a difficulty in building a representation of the to-be-retrieved episode containing item-specific information, an impaired selection of appropriate information during encoding or an excessively liberal response bias (Bastin, Van der Linden, Lekeu, Andres, & Salmon, 2006; Verfaellie, Rapcsak, Keane, & Alexander, 2004).

HD patients also show problems in memory for the source or context of learned information (Brandt et al., 1995; Pirogovsky et al., 2007), as do patients with Alzheimer's disease (AD) (Fine et al., 2008) and patients with lesions of frontal cortex (Duarte, Ranganath, & Knight, 2005; Janowsky, Shimamura, & Squire, 1989; Kopelman, Stanhope, & Kingsley, 1997; Milner, Corsi, & Leonard, 1991). However, patients with frontal lobe damage can show good source memory when source information is explicitly encoded (Kopelman et al., 1997; Thaiss & Petrides, 2003), suggesting that the context memory impairment linked to fronto-striatal disorders

may be influenced by encoding and attention difficulties. The present study examined whether memory for context is affected by the attention given to the items in early HD. This question was examined by studying the effects of stimulus distinctiveness on memory for context.

Memory can be enhanced by distinctive encoding, an effect known as the von Restorff effect (Gallo, Perlmutter, Moore, & Schacter, 2008; Hanczakowski & Mazzoni, 2011). There is evidence that distinctive stimuli receive increased attention (Green, 1958), greater depth of processing (Craik & Lockhart, 1972), or increased individual-item processing (Schmidt, 1991), relative to non distinctive stimuli. The effects of distinctiveness are reduced in medial temporal lobe lesions, in prefrontal cortex lesions and in Alzheimer's disease (Kishiyama, Yonelinas, & Knight, 2009; Kishiyama, Yonelinas, & Lazzara, 2004; Lovstad et al., 2012). Prefrontal lesions may reduce the effects of distinctiveness through their detrimental effects on attention and retrieval whereas medial temporal lesions may reduce the effects of distinctiveness for other reasons such as their detrimental effects on associative processing.

The use of distinctive stimuli can also reduce source memory misattributions (Gallo, McDonough, & Scimeca, 2010). Similar beneficial effects in source memory have been observed in older adults, but not in Alzheimer's disease patients (Pierce, Waring, Schacter, & Budson, 2008). There is evidence that fronto-striatal systems are involved in some forms of memory enhancement by novelty (Kishiyama et al., 2009). If fronto-striatal systems are also involved in the facilitation of context memory by

distinctive stimuli, this effect should be significantly reduced in early HD patients compared to controls.

Method

Participants

Ten patients diagnosed with Huntington's disease in the last 5 years (Mean age = 47 years, range = 32-58 years, 5 women) and ten healthy comparison subjects (Mean age = 45 years, range = 32-60 years, 4 women), participated in the experiment. Data from two patients and one control had to be discarded because their forgetting of instructions led to chance performance in the recognition task. Participants were recruited from the Movement Disorders Unit of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal. Table 1 describes demographic and clinical characteristics of the patients.

Materials and Procedure

Stimuli consisted of 72 images (36 targets and 36 distractors, 24 cm²), 24 were distinctive images and 48 were non-distinctive images. Non-distinctive images were standardized line drawings of familiar objects, fruit and vegetables, or animals (Snodgrass & Vanderwart, 1980). Distinctive images were salient symbols or color images and were unique in their category with only one target and one distractor selected from the following 12 categories: street signs, restricted access signs, asian logograms, emoticons, dialing symbols, linguistic marks, capital letters, human faces,

cartoon characters, monuments, maze patterns, or planets (see Figure 1). Distinctive images were selected to produce a high recognition performance based upon both their unique features and novel category (Kishiyama & Yonelinas, 2003). A pilot study compared the recognition of the distinctive and non-distinctive images in 10 adult controls. Images were presented with the same parameters and explicit encoding instructions used in the main study. After the 5 min delay filled with the attention task, recognition was tested with pages of 12 randomly-placed images (6 targets and 6 distractors). Participants had to circle the images that were previously presented. No errors were made in the recognition of distinctive images, whereas recognition of non-distinctive images was associated with a 7.5% average omission rate (1.25% false recognition rate).

During the study phase, each target image was presented for 4 s on a white background in the center of an LCD computer monitor. Target images were presented in a group of four identical copies of the image arranged in one of two spatial layouts: a horizontal line (26 cm) or a diamond shape (26 X 20 cm). Participants were asked to name the image on the screen and the layout in which it was presented. The subjects were told that they had to remember the identity and the layout of the images. A target detection test was used as a 5-min distraction task interposed between the study and the test phases. The test phase consisted of a series of 72 images (36 targets and 36 distractors) presented as a single copy and the subject was asked whether it was presented in the study sample or not. A verbal feedback was giving on the correctness of the recognition response. If the image was a target, it was

presented again, in the two possible layouts, (linear layout above diamond layout on the same page). The subject had to indicate which layout was used for that target in the study phase. Subjects were told to guess whenever they could not choose a response.

Results

Figure 2 summarizes the average performance of the two groups in both the recognition test and the context memory test. As expected from pilot studies, recognition performance was almost perfect in controls. In patients, recognition rate averaged 88% and was very similar between distinctive and non distinctive stimuli. Normality tests showed that the recognition rate for distinctive stimuli presented an asymmetrical distribution. Distributions of recognition rates were thus normalized using square root transformations. Two-factor analyses of variance (ANOVA) were used to examine the effects of group and distinctiveness on item recognition and context recognition.

In item recognition, the proportion of correct responses showed a significant lower recognition performance in patients compared to controls [$F(1, 15) = 14.72, p = .002, \eta_p^2 = .495$], no significant effect of distinctiveness [$F(1, 15) = .061, p = .808, \eta_p^2 = .004$] and no significant interaction between group and distinctiveness [$F(1, 15) = .718, p = .410, \eta_p^2 = .046$]. In patients, false recognition rates were similar in the

two conditions, averaging 12% (SD = 12%, Range = 0-40%) for non-distinctive stimuli and 16% (SD = 14%, Range = 0-33%) for distinctive stimuli [$t(7) = -.921, p = .388$]. Correct target recognition rates (hit rates) in patients averaged 90% (SD = 7% Range = 79-100%) for non distinctive stimuli and 90% (SD = 8.6%, Range = 75-100%) for distinctive stimuli.

In context recognition, the proportion of correct responses was significantly lower in patients [$F(1, 15) = 68.64, p < .0001, \eta_p^2 = .821$], there was a near significant effect of distinctiveness [$F(1, 15) = 3.71, p = .07, \eta_p^2 = .198$], but there was a significant interaction between group and distinctiveness [$F(1, 15) = 6.575, p = .02, \eta_p^2 = .305$]. An analysis of the simple effects in the interaction showed that distinctiveness significantly reduced context recognition performance in patients [$t(7) = -3.16, p = .016, d = -1.65$], but did not affect performance in controls [$t(8) = .456, p = .66, d = .21$]. An additional analysis was performed on context recognition performance using only the correctly recognized images. This analysis showed a significantly poorer performance in patients [$F(1, 15) = 76.38, p < .0001, \eta_p^2 = .836$]. The effect of distinctiveness [$F(1, 15) = 3.89, p = .067, \eta_p^2 = .206$] and the interaction between group and distinctiveness [$F(1, 15) = 4.06, p = .06, \eta_p^2 = .213$] were just shy of statistical significance, probably because of lack of statistical power. Analysis of simple effects showed that distinctiveness significantly reduced context recognition

performance in patients [$t(7) = -3.20, p = .015, d = -1.43$], but did not affect performance in controls [$t(8) = .028, p = .978, d = .02$].

Discussion

As expected, patients with HD showed a poorer recognition performance and a poorer memory for context than controls. The distinctiveness of images did not facilitate recognition in patients. This result is similar to what was observed in patients with prefrontal cortex lesions and in Alzheimer's disease (Kishiyama et al., 2009; Kishiyama et al., 2004; Lovstad et al., 2012). As expected, the high recognition performance in controls prevented observing an effect of distinctiveness with the forced-choice (Seen-Unseen) decision due to a ceiling effect, but distinctiveness did affect recognition of the same images in controls in the more difficult multiple-choice recognition task used in the pilot study. However, the main finding of this study was that distinctive stimuli did not facilitate memory for context but reduced it in patients with early HD. Previous work had observed an absence of facilitation of source memory by distinctive stimuli in patients with AD using a different task (Pierce et al., 2008).

Distractors were more similar to targets for distinctive images compared to non distinctive images as distinctive distractors were explicitly selected for their similarity to the distinctive targets to reduce ceiling effects. This similarity difference may have reduced context recognition performance for distinct images compared to unrelated distractors. However, we did not observe a difference in false-recognition

rates between distinctive and non-distinctive images in patients, so a differential effect of distractors is unlikely. Our results suggest that distinctiveness can interfere with context memory in early HD. This negative effect of distinctiveness could have several causes. There is evidence that distinctive stimuli receive increased processing relative to non distinctive stimuli (Craik & Lockhart, 1972; Rundus, 1980; Schmidt, 1991). This increased processing of distinctive items may compete with the encoding of spatial context in patients with limited encoding capacity. The interfering effect of distinctive stimuli is probably not the result of a simple trade-off between context processing and item processing, since patients did not recognize distinctive stimuli significantly better than standard stimuli. Alternatively, the interference effect of distinctiveness on context memory may have the same cause as the absence of facilitation of item recognition and that context memory is simply more sensitive to the interfering effects of distinctive items than item recognition.

Interference between item and context processing could be related to an associative memory deficit. Older adults present impaired associative learning between words and their spatial locations (Cooper & Odegard, 2011; Naveh-Benjamin, Hussain, Guez, & Bar-On, 2003). The fact that images and spatial layout in our study were unrelated may explain the poor performance in HD patients. Studies suggest that prefrontal cortex contributes to the organization and binding of multiple information in working memory and long term memory (Blumenfeld & Ranganath, 2007).

It is also possible that distinctive stimuli limit cognitive elaboration during encoding in HD, for example by increasing the expectation of vivid recollection (distinctiveness heuristic, e.g.: Schacter & Wiseman, 2006) which may reduce attention to context. This would be consistent with previous observations of a difficulty in the active organisation of items to be encoded in HD patients (Lundervold et al., 1994).

The results could be linked to impairments in the cognitive control of retrieval or in the recapitulation of the encoding episode (Schacter, 1998). HD patients may have problems overcoming the perceptual distinctiveness of images to properly initiate a recollection of the presentation context. In this view, context retrieval would be sensitive to blockage by the strong perceptual salience or familiarity of stimuli. HD patients can show sensitivity to distractor interference (Finke et al., 2007; Richer, Boulet, Maheu, Achim, & Chouinard, 2002; Stout, Wylie, Simone, & Siemers, 2001) and the effect observed here may be an instance of impaired distractor inhibition. Distinctive stimuli could also affect post-retrieval monitoring. However, false alarm rates were similar for distinctive and non distinctive stimuli in patients, which suggest post-retrieval monitoring strategies such as recall-to-reject or the distinctiveness heuristic did not differ for the two types of stimuli. The exact encoding or retrieval processes affected in the observed interference effect of distinctive stimuli will have to be determined in future studies.

The present study has a number of limitations linked to methodological choices. The context used here was one of two spatial arrangements of stimuli in a

mixed presentation. None of the patients had any problem discriminating the large linear and diamond-shaped displays used in the present experiment. However, there is evidence that HD patients can show visuospatial attention deficits in timed tasks (e.g. Couette, Bachoud-Levi, Brugieres, Sieroff, & Bartolomeo, 2008) and thus spatial contexts may have a negative effect on encoding or retrieval in HD. Also, it is unclear if the effects observed here with two mixed contexts will generalize to blocked contexts such as information sources or temporal contexts. Another limitation is the ceiling effect which did not permit a clear examination of the effect of distinctiveness on context memory in controls. This will have to be examined with more difficult recognition tasks.

In conclusion, the present results indicate that context memory is sensitive to item characteristics in HD. This suggests that context memory is not independent from item memory in HD and that fronto-striatal damage in HD makes context memory more sensitive to interference.

Table 1

Demographic and clinical characteristics of HD subjects

Patient	Gender	Age	UHDRS Cognitive Score	Education	Medication
1	F	58	213	14	Sertraline
2	M	40	161	11	Venlafaxine
3	F	57	138	11	Escitalopram
4	F	53	201	9	None
5	M	51	178	9	None
6	F	32	187	14	None
7	F	48	133	14	None
8	M	44	127	11	None

Figure captions

Figure 1. Representative sample of distinctive and non-distinctive images used in the recognition task.

Figure 2. Group averages of performance in item recognition and context memory tests in patients with Huntington's disease and controls. Error bars are standard errors of the mean.

Figure 1

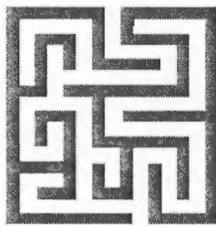
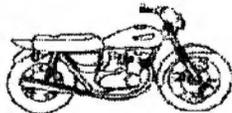
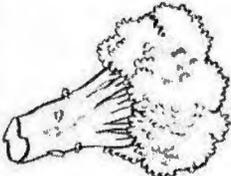
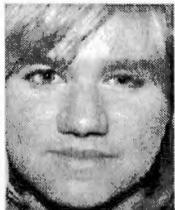
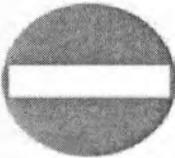
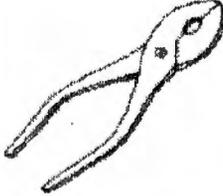
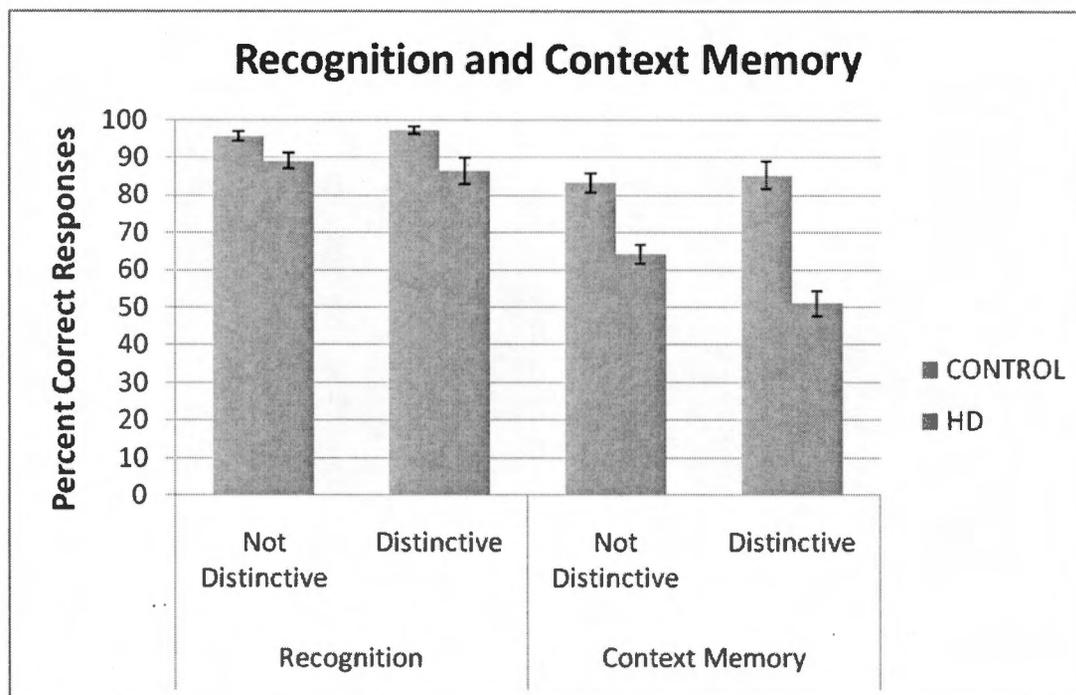
DISTINCTIVE IMAGES		NON-DISTINCTIVE IMAGES	
Target	Distractor	Target	Distractor
			
			
			
			

Figure 2



References

- Aylward, E. H., Li, Q., Stine, O. C., Ranen, N., Sherr, M., Barta, P. E., et al. (1997). Longitudinal change in basal ganglia volume in patients with Huntington's disease. *Neurology*, *48*(2), 394-399.
- Bachoud-Levi, A. C., Maison, P., Bartolomeo, P., Boisse, M. F., Dalla Barba, G., Ergis, A. M., et al. (2001). Retest effects and cognitive decline in longitudinal follow-up of patients with early HD. *Neurology*, *56*(8), 1052-1058.
- Backman, L., Robins-Wahlin, T. B., Lundin, A., Ginovart, N., & Farde, L. (1997). Cognitive deficits in Huntington's disease are predicted by dopaminergic PET markers and brain volumes. *Brain*, *120* (Pt 12), 2207-2217.
- Bamford, K. A., Caine, E. D., Kido, D. K., Cox, C., & Shoulson, I. (1995). A prospective evaluation of cognitive decline in early Huntington's disease: functional and radiographic correlates. *Neurology*, *45*(10), 1867-1873.
- Bastin, C., Van der Linden, M., Lekeu, F., Andres, P., & Salmon, E. (2006). Variability in the impairment of recognition memory in patients with frontal lobe lesions. *Cortex*, *42*(7), 983-994.
- Beatty, W. W., Salmon, D. P., Butters, N., Heindel, W. C., & Granholm, E. L. (1988). Retrograde amnesia in patients with Alzheimer's disease or Huntington's disease. *Neurobiol Aging*, *9*(2), 181-186.
- Blumenfeld, R. S., & Ranganath, C. (2007). Prefrontal cortex and long-term memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *Neuroscientist*, *13*(3), 280-291.
- Brandt, J., Bylsma, F. W., Aylward, E. H., Rothlind, J., & Gow, C. A. (1995). Impaired source memory in Huntington's disease and its relation to basal ganglia atrophy. *J Clin Exp Neuropsychol*, *17*(6), 868-877.
- Butters, N., & Grady, M. (1977). Effect of predistractor delays on the short-term memory performance of patients with Korsakoff's and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, *15*(4-5), 701-706.

- Butters, N., Salmon, D., & Heindel, W. C. (1994). Specificity of the memory deficits associated with basal ganglia dysfunction. *Rev Neurol (Paris)*, 150(8-9), 580-587.
- Butters, N., Sax, D., Montgomery, K., & Tarlow, S. (1978). Comparison of the neuropsychological deficits associated with early and advanced Huntington's disease. *Arch Neurol*, 35(9), 585-589.
- Butters, N., Wolfe, J., Granholm, E., & Martone, M. (1986). An assessment of verbal recall, recognition and fluency abilities in patients with Huntington's disease. *Cortex*, 22(1), 11-32.
- Butters, N., Wolfe, J., Martone, M., Granholm, E., & Cermak, L. S. (1985). Memory disorders associated with Huntington's disease: verbal recall, verbal recognition and procedural memory. *Neuropsychologia*, 23(6), 729-743.
- Caine, E. D., Hunt, R. D., Weingartner, H., & Ebert, M. H. (1978). Huntington's dementia. Clinical and neuropsychological features. *Arch Gen Psychiatry*, 35(3), 377-384.
- Cooper, C. M., & Odegard, T. N. (2011). Attention and the acquisition of new knowledge: their effects on older adults' associative memory deficit. *Psychol Aging*, 26(4), 890-899.
- Couette, M., Bachoud-Levi, A. C., Brugieres, P., Sieroff, E., & Bartolomeo, P. (2008). Orienting of spatial attention in Huntington's Disease. *Neuropsychologia*, 46(5), 1391-1400.
- Craik, F. I. M., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 11, 674-684.
- Delis, D. C., Massman, P. J., Butters, N., Salmon, D. P., Cermak, L. S., & Kramer, J. H. (1991). Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychol Assess.*, 3, 19-26.

- Duarte, A., Ranganath, C., & Knight, R. T. (2005). Effects of unilateral prefrontal lesions on familiarity, recollection, and source memory. *J Neurosci*, *25*(36), 8333-8337.
- Fine, E. M., Delis, D. C., Wetter, S. R., Jacobson, M. W., Hamilton, J. M., Peavy, G., et al. (2008). Identifying the "source" of recognition memory deficits in patients with Huntington's disease or Alzheimer's disease: evidence from the CVLT-II. *J Clin Exp Neuropsychol*, *30*(4), 463-470.
- Finke, K., Schneider, W. X., Redel, P., Dose, M., Kerkhoff, G., Muller, H. J., et al. (2007). The capacity of attention and simultaneous perception of objects: a group study of Huntington's disease patients. *Neuropsychologia*, *45*(14), 3272-3284.
- Gallo, D. A., McDonough, I. M., & Scimeca, J. (2010). Dissociating source memory decisions in the prefrontal cortex: fMRI of diagnostic and disqualifying monitoring. *J Cogn Neurosci*, *22*(5), 955-969.
- Gallo, D. A., Perlmutter, D. H., Moore, C. D., & Schacter, D. L. (2008). Distinctive encoding reduces the Jacoby-Whitehouse illusion. *Mem Cognit*, *36*(2), 461-466.
- Green, R. T. (1958). The attention-getting value of structural change. *Br J Psychol*, *49*(4), 311-314.
- Hanczakowski, M., & Mazzoni, G. (2011). Both differences in encoding processes and monitoring at retrieval reduce false alarms when distinctive information is studied. *Memory*, *19*(3), 280-289.
- Heindel, W. C., Salmon, D. P., Shults, C. W., Walicke, P. A., & Butters, N. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J Neurosci*, *9*(2), 582-587.
- Janowsky, J. S., Shimamura, A. P., & Squire, L. R. (1989). Source memory impairment in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, *27*(8), 1043-1056.

- Kirkwood, S. C., Su, J. L., Conneally, P., & Foroud, T. (2001). Progression of symptoms in the early and middle stages of Huntington disease. *Arch Neurol*, *58*(2), 273-278.
- Kishiyama, M. M., & Yonelinas, A. P. (2003). Novelty effects on recollection and familiarity in recognition memory. *Mem Cognit*, *31*(7), 1045-1051.
- Kishiyama, M. M., Yonelinas, A. P., & Knight, R. T. (2009). Novelty enhancements in memory are dependent on lateral prefrontal cortex. *J Neurosci*, *29*(25), 8114-8118.
- Kishiyama, M. M., Yonelinas, A. P., & Lazzara, M. M. (2004). The von Restorff effect in amnesia: the contribution of the hippocampal system to novelty-related memory enhancements. *J Cogn Neurosci*, *16*(1), 15-23.
- Kopelman, M. D., Stanhope, N., & Kingsley, D. (1997). Temporal and spatial context memory in patients with focal frontal, temporal lobe, and diencephalic lesions. *Neuropsychologia*, *35*(12), 1533-1545.
- Lang, C. J., Majer, M., Balan, P., & Reischies, F. M. (2000). Recall and recognition in Huntington's disease. *Arch Clin Neuropsychol*, *15*(4), 361-371.
- Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Rosser, A. E., Lange, K. W., & Robbins, T. W. (1996). Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain*, *119* (Pt 5), 1633-1645.
- Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., Rogers, R. D., Hodge, J. R., & Robbins, T. W. (1999). Discrimination, reversal, and shift learning in Huntington's disease: mechanisms of impaired response selection. *Neuropsychologia*, *37*(12), 1359-1374.
- Lemiere, J., Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Vandenbussche, E., & Dom, R. (2004). Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation--a longitudinal follow-up study. *J Neurol*, *251*(8), 935-942.

- Lovstad, M., Funderud, I., Lindgren, M., Endestad, T., Due-Tønnessen, P., Meling, T., et al. (2012). Contribution of subregions of human frontal cortex to novelty processing. *J Cogn Neurosci*, *24*(2), 378-395.
- Lundervold, A. J., Reinvang, I., & Lundervold, A. (1994). Characteristic patterns of verbal memory function in patients with Huntington's disease. *Scand J Psychol*, *35*(1), 38-47.
- Martone, M., Butters, N., Payne, M., Becker, J. T., & Sax, D. S. (1984). Dissociations between skill learning and verbal recognition in amnesia and dementia. *Arch Neurol*, *41*(9), 965-970.
- Milner, B., Corsi, P., & Leonard, G. (1991). Frontal-lobe contribution to recency judgements. *Neuropsychologia*, *29*(6), 601-618.
- Mohr, E., Brouwers, P., Claus, J. J., Mann, U. M., Fedio, P., & Chase, T. N. (1991). Visuospatial cognition in Huntington's disease. *Mov Disord*, *6*(2), 127-132.
- Montoya, A., Pelletier, M., Menear, M., Duplessis, E., Richer, F., & Lepage, M. (2006). Episodic memory impairment in Huntington's disease: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, *44*(10), 1984-1994.
- Moss, M. B., Albert, M. S., Butters, N., & Payne, M. (1986). Differential patterns of memory loss among patients with Alzheimer's disease, Huntington's disease, and alcoholic Korsakoff's syndrome. *Arch Neurol*, *43*(3), 239-246.
- Naveh-Benjamin, M., Hussain, Z., Guez, J., & Bar-On, M. (2003). Adult age differences in episodic memory: further support for an associative-deficit hypothesis. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, *29*(5), 826-837.
- Pierce, B. H., Waring, J. D., Schacter, D. L., & Budson, A. E. (2008). Effects of distinctive encoding on source-based false recognition: further examination of recall-to-reject processes in aging and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol*, *21*(3), 179-186.

- Pirogovsky, E., Gilbert, P. E., Jacobson, M., Peavy, G., Wetter, S., Goldstein, J., et al. (2007). Impairments in source memory for olfactory and visual stimuli in preclinical and clinical stages of Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, *29*(4), 395-404.
- Richer, F., Boulet, C., Maheu, G., Achim, A., & Chouinard, S. (2002). Frontal and striatal brain lesions increase susceptibility to masking in perceptual decisions. *Brain Cogn*, *50*(1), 90-94.
- Rosas, H. D., Koroshetz, W. J., Chen, Y. I., Skeuse, C., Vangel, M., Cudkovicz, M. E., et al. (2003). Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis. *Neurology*, *60*(10), 1615-1620.
- Rosas, H. D., Liu, A. K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R. J., Salat, D. H., et al. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, *58*(5), 695-701.
- Rundus, D. (1980). Maintenance rehearsal and long-term recency. *Mem Cognit*, *8*(3), 226-230.
- Schacter, D. L. (1998). Memory and awareness. *Science*, *280*(5360), 59-60.
- Schacter, D. L., & Wiseman, A. L. (2006). Reducing memory errors: The distinctiveness heuristic. In R. R. Hunt & J. Worthen (Eds.), *Distinctiveness and memory* (pp. 89-107). New York, NY: Oxford University Press.
- Schmidt, S. R. (1991). Can we have a distinctive theory of memory? *Mem Cognit*, *19*(6), 523-542.
- Snodgrass, J. G., & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol Hum Learn*, *6*(2), 174-215.
- Stout, J. C., Wylie, S. A., Simone, P. M., & Siemers, E. R. (2001). Influence of Competing Distractors on Response Selection in Huntington's Disease and Parkinson's Disease. *Cogn Neuropsychol*, *18*(7), 643-653.

- Thaiss, L., & Petrides, M. (2003). Source versus content memory in patients with a unilateral frontal cortex or a temporal lobe excision. *Brain*, *126*(Pt 5), 1112-1126.
- Verfaellie, M., Rapcsak, S. Z., Keane, M. M., & Alexander, M. P. (2004). Elevated false recognition in patients with frontal lobe damage is neither a general nor a unitary phenomenon. *Neuropsychology*, *18*(1), 94-103.
- Weingartner, H., Caine, E. D., & Ebert, M. H. (1979). Imagery, encoding, and retrieval of information from memory: some specific encoding--retrieval changes in Huntington's disease. *J Abnorm Psychol*, *88*(1), 52-58.
- Wilson, R. S., Como, P. G., Garron, D. C., Klawans, H. L., Barr, A., & Klawans, D. (1987). Memory failure in Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, *9*(2), 147-154.

CHAPITRE V

DISCUSSION

5.1 Étude 1

Les résultats de notre première étude montrent que la réponse pupillaire liée à une tâche cognitive est anormale dans la MH. Les figures de l'annexe B présentent la réponse pupillaire moyenne des groupes dans les différentes conditions. Chez les sujets contrôles, la réponse pupillaire varie directement en fonction de la charge cognitive, confirmant les nombreux travaux exposant un lien direct entre la charge cognitive et la réponse pupillaire (Beatty & Lucero-Wagoner, 2000; Granholm et al., 1996; Granholm & Verney, 2004; Hess & Polt, 1964; Porter et al., 2007; Reinhard & Lachnit, 2002a; Siegle, Steinhauer, Stenger, Konecky, & Carter, 2003). Chez les patients, l'activation pupillaire est normale dans les associations stimulus-réponse simples et les choix compatibles. Cependant, l'accroissement de la charge cognitive dans les choix comportant une incompatibilité stimulus-réponse ne produit pas l'augmentation de la réponse pupillaire observée chez les sujets contrôles.

La médication prise par certains patients aurait pu affecter la performance ou la réponse pupillaire. Cependant, les analyses comparant les patients non médicamenteux (n=5) aux contrôles montre des effets similaires aux analyses globales sur la majorité des différents paramètres du réflexe à la lumière⁴, les temps de réaction, la performance, l'amplitude de la réponse pupillaire et le niveau de base de la pupille. Les résultats obtenus chez les patients ne semblent donc pas attribuables à la médication.

Nos résultats montrent un plafonnement de la réponse pupillaire dans la MH dans la condition de choix incompatible. C'est également dans cette condition que les patients montrent aussi plus d'erreurs, confirmant les résultats de travaux précédents (Georgiou et al., 1995; Roman et al., 1998). La dilatation pupillaire durant une tâche cognitive peut refléter les limites de performance (Granholm et al., 1996; Peavler, 1974; Verney, Granholm, & Dionisio, 2001). Dans une tâche de mémorisation, le diamètre pupillaire augmente avec la présentation des items à retenir, mais cesse d'augmenter lorsque l'empan mnésique maximal est atteint (Granholm et al., 1996; Peavler, 1974). Dans notre tâche, l'absence d'augmentation de l'amplitude de la réponse pupillaire chez les sujets atteints de la MH pourrait refléter une hypoactivation des systèmes activateurs cérébraux corrélée à l'hypofonctionnement cortical qui entraîne des baisses de performance. La performance observée durant la tâche de choix tend à appuyer cette hypothèse. En condition de choix compatible, les

⁴ La méthodologie et les résultats du test de réflexe à la lumière sont présentés en annexe C

sujets atteints de la MH commettent très peu d'erreurs et leurs réponses pupillaires sont comparables aux contrôles, tandis que dans la condition où les patients montrent des erreurs plus fréquentes que les contrôles, la réponse pupillaire est plus faible.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer l'hypoactivation pupillaire observée dans la MH. Elle pourrait être attribuable aux dommages fronto-striataux caractéristiques de la MH. Ces dommages pourraient entraîner une dégradation des projections fronto-striatales vers le tronc cérébral qui pourrait affecter le recrutement des systèmes activateurs cérébraux. Des études en imagerie fonctionnelle ont montré une hypoactivation frontale et striatale chez des sujets atteints de la MH en début d'évolution dans des tâches de sélection de mouvement (Bartenstein et al., 1997; Gavazzi et al., 2007). Le cortex préfrontal projette à la formation réticulée du tronc cérébral (Arnsten & Goldman-Rakic, 1984; DeVito & Smith, 1964; Jurgens, 1984), et une étude en IRMf montre que ces deux structures sont fortement activées dans une tâche de sélection de réponse (Raizada & Poldrack, 2008). Dans cette étude, l'activité du cortex frontal varie graduellement en fonction de la difficulté de la tâche, ce qui appuie l'hypothèse du rôle du cortex frontal dans le déploiement de l'effort attentionnel (Sarter, Gehring & Kozak, 2006). D'autres travaux ont montré que l'activité du locus coeruleus (LC) est temporellement liée à la réponse dans une tâche de décision suggérant qu'elle est modulée par l'activité frontale (Aston-Jones, Rajkowski, & Cohen, 1999; Rajkowski, Majczynski, Clayton, & Aston-Jones, 2004). La dilatation pupillaire est associée à une augmentation de l'activation frontale durant

une tâche cognitive (Siegle et al., 2003). Une étude couplant l'imagerie par résonance magnétique et la pupillométrie montre que les mesures pupillaires et d'activation frontale varient simultanément dans une tâche de prise de décision (Satterthwaite et al., 2007). Chez les patients, l'activation des systèmes de neuromodulation du tronc cérébral pourrait donc être réduite en raison de la réduction de l'activité fronto-striatale.

Une deuxième hypothèse est que l'hypoactivation pupillaire des patients pourrait être due à un dysfonctionnement des systèmes du tronc cérébral ou de l'hypothalamus qui contrôlent l'activation pupillaire. Différentes atteintes du tronc cérébral et de l'hypothalamus ont été documentées dans la MH (Aziz et al., 2007; Aziz et al., 2009; Koeppen, 1989; Masucci et al., 1990; Petersen & Gabery, 2012 ; Rosas et al., 2003; Zweig et al., 1992). Des études ont aussi montré des altérations du système nerveux autonome dans la MH (Abildtrup & Shattock, 2013; Aziz et al., 2010 ; Kobal, Meglic, Mesec, & Peterlin, 2004; Kobal et al., 2010). Une atteinte du tronc cérébral pourrait se refléter dans le réflexe pupillaire à la lumière. Dans notre étude, aucune différence n'est observée entre les groupes sur les paramètres du réflexe à la lumière sauf le VCmax et l'ACmax des mesures parasympathiques. Une étude précédente avait observé un ralentissement de la latence du réflexe à la lumière chez six patients atteints de la MH, aussi une mesure parasympathique (Den Heijer et al., 1988). Comme dans notre étude, certains des patients de l'étude de Den Heijer étaient médicamenteux. La différence entre les deux études pourrait être liée au fait que nos

patients étaient en début d'évolution de la MH. Cependant, nos données indiquent que plusieurs patients atteints de la MH montrent peu de changements dans le réflexe pupillaire à la lumière. Il est bien sûr possible qu'une atteinte de l'hypothalamus ou du tronc puisse affecter la dilatation pupillaire dans les tâches cognitives sans affecter le réflexe à la lumière. Une atteinte du tronc cérébral pourrait également se refléter dans les niveaux de base de la réponse pupillaire. Une étude chez l'animal montre que le niveau de base de la réponse pupillaire varie en fonction de l'activité du LC (Rajkowski, Kubiak & Aston-Jones, 1993). Cependant, dans notre étude les différents niveaux de base mesurés ne présentent pas d'anomalie chez les patients, ce qui suggère qu'il n'y avait pas de dysfonctionnement majeur du LC dans notre échantillon de patients ou que ce dysfonctionnement était camouflé par un autre facteur.

Il est probable que les patients montrent des anomalies des projections fronto-striatales vers le tronc cérébral et aussi des anomalies intrinsèques du tronc cérébral et de l'hypothalamus en plus des anomalies possibles du système limbique (Petersen & Gabery, 2012) qui pourraient influencer les systèmes activateurs. Toutes ces anomalies contribuent probablement à la sous-activation corticale observée dans les tâches cognitives. Nos données ne peuvent établir si l'hypoactivation cérébrale est la principale cause de l'hypoactivation du tronc cérébral et des erreurs de performance, mais elles suggèrent que les systèmes activateurs devraient être examinés de façon plus approfondie dans la MH.

Les patients présentaient des temps de réaction plus longs que les sujets contrôles dans les conditions de temps de réaction simple et de temps de réaction avec choix. Un ralentissement du temps de réaction a souvent été observé chez des sujets atteints de la MH dans des tâches similaires (Georgiou et al., 1995) et reflète probablement le ralentissement psychomoteur général observé dans la MH et dans les autres atteintes du striatum (Beste et al., 2008; Peavy et al., 2010; Zakzanis, 1998). Ce ralentissement est souvent attribué à l'hypoactivation des systèmes reliant le striatum aux cortex prémoteurs et cingulaires impliqués dans la préparation et l'initiation des mouvements.

La dissociation observée entre le temps de réponse allongé et la réponse pupillaire normale en temps de réaction simple et en choix compatible suggère que ces deux mesures sont sensibles à des composantes différentes des décisions motrices. L'activité pupillaire pourrait davantage constituer un indicateur de l'attention engagée dans la tâche pour sélectionner la réponse, alors que le temps de réponse refléterait plus les composantes de préparation et d'initiation motrice de la réponse. Des études chez des sujets contrôles montrent que le temps de réaction est sensible aux variations du délai de la période de préparation de réponse mais pas la réponse pupillaire (Richer & Beatty, 1987; Richer, Silverman, & Beatty, 1983). Le ralentissement des patients pourrait donc être lié à une augmentation du temps de préparation de réponse qui serait indépendante de l'attention portée à la tâche.

Dans la condition de choix incompatible, l'augmentation des temps de réponse ne permet cependant pas aux patients de maintenir le même niveau de précision que les sujets contrôles. La faible réponse pupillaire des patients pourrait refléter une saturation des capacités attentionnelles. Nos résultats suggèrent que, même en début d'évolution, la MH entraîne à la fois un ralentissement général et une diminution plus spécifique des ressources attentionnelles dans des situations qui comportent une charge cognitive plus élevée.

En somme; les résultats de notre étude suggèrent que l'enregistrement de l'activité pupillaire constitue un bon indicateur du recrutement des systèmes de neuromodulation et que son utilisation auprès de populations cliniques permet de mieux comprendre les déficits d'activation cérébrale dans les tâches cognitives. Les résultats pupillométriques soulignent l'utilité d'une mesure physiologique dans l'évaluation des patients atteints de la MH. Le possible lien entre les erreurs de performance et le plafonnement de dilatation pourrait contribuer au suivi de ces patients. Chez des sujets sains, on a observé un lien entre les limites de performance et le plafonnement de la réponse pupillaire dans des tâches d'empan numérique (Granholm et al., 1996). Chez les patients atteints de la MH, le plafonnement de la réponse pupillaire pourrait constituer un indicateur précoce de troubles attentionnels, y compris chez des patients présymptomatiques.

Les travaux futurs pourraient évaluer le potentiel de traitements affectant les systèmes activateurs dans la MH. Par exemple, certains ont montré que la stimulation chronique du nerf vague (SNV) peut produire une augmentation des capacités cognitives de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Sjogren et al., 2002) ou de dépression majeure (Desbeaumes Jodoin et al., soumis; Sackeim et al., 2001). L'évaluation de la SNV devrait faire l'objet d'études systématiques chez des patients atteints de la MH. La réponse pupillaire pourrait potentiellement servir de marqueur du recrutement des systèmes activateurs avant et après les traitements.

5.2 Étude 2

Les résultats de l'étude sur la mémoire montrent que les patients atteints de la MH présentent des performances inférieures aux sujets contrôles à la fois en reconnaissance des items présentés et en reconnaissance du contexte de présentation de ces items. Ces résultats confirment les observations précédentes ayant identifié des problèmes de reconnaissance d'items (Butters et al., 1985; Heindel et al., 1989; Lange et al., 1995; Lundervold et al., 1994; Montoya et al., 2006; Moss et al., 1986; Weingartner et al., 1979; Wilson et al., 1987) et de reconnaissance de l'information contextuelle (Brandt et al., 1995; Brandt, Shpritz, Munro, Marsh, & Rosenblatt, 2005; Fine et al., 2008; Pirogovsky et al., 2007) chez les patients atteints de la MH. De plus, nos résultats suggèrent que les stimuli distinctifs réduisent significativement la

mémoire du contexte chez les patients, mais pas chez les contrôles. Ces résultats sont compatibles avec les travaux suggérant que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) ne montrent pas d'effet positif de la distinctivité sur la mémoire de source (Gallo et al., 2007; Pierce et al., 2008).

Les sujets contrôles ont présenté des performances presque parfaites en reconnaissance d'items distinctifs ou non distinctifs. En mémoire de contexte, ces derniers présentent également de bon taux de reconnaissance peu importe la nature des stimuli utilisés. Avec un test de reconnaissance de type Oui/Non, nous n'avons pas observé l'effet bénéfique des stimuli distinctifs sur la reconnaissance des items fréquemment rapporté chez des sujets sains (aussi appelé effet von Restorff) (Dobbins, Kroll, Yonelinas, & Liu, 1998; Elhalal et al., 2014; Gallo, Perlmutter, Moore, & Schacter, 2008; Hanczakowski & Mazzoni, 2011; Konkle et al., 2010; Pierce et al., 2008; Schacter & Wiseman, 2006; Smith, 2011). Cependant, dans une étude pilote, nous avons montré un effet de la distinctivité sur la reconnaissance des mêmes images quand la reconnaissance était testée dans un contexte de choix entre des images multiples. Ces résultats suggèrent qu'un effet plafond pourrait expliquer l'absence d'effet de la distinctivité sur la performance des sujets contrôles.

Les patients présentaient également de bon taux de reconnaissance des items distinctifs (90 %) et non distinctifs (90 %), ainsi que des niveaux similaires de fausses reconnaissances dans les deux conditions (16 % pour les stimuli distinctifs; 12 %

pour les stimuli non distinctifs). En mémoire de contexte, la nature des stimuli utilisés affectent cependant la performance des patients. Les analyses statistiques révèlent une interaction groupe par condition, avec des performances significativement plus faibles des patients en présence de stimuli distinctifs, comparativement aux sujets contrôles. En effet, l'utilisation de stimuli distinctifs affecte grandement la reconnaissance du contexte des patients, alors que leur performance chute de près de 65 % pour les items non distinctifs à environ 50 % pour les items distinctifs.

Dans la MH, l'effet nuisible de la distinctivité sur la mémoire de contexte peut s'expliquer de diverses façons. La saillance des stimuli distinctifs pourrait interférer avec l'encodage du contexte chez les patients atteints de la MH. Comparés aux stimuli non distinctifs, les stimuli distinctifs entraînent une augmentation de l'attention déployée (Green, 1958) et un approfondissement de l'encodage des items présentés (Schmidt, 1991). Chez des patients avec des capacités mnésiques limitées, ces modifications du traitement des items pourraient interférer avec la mémoire du contexte en favorisant l'encodage de l'item au détriment de l'encodage du contexte. Selon cette hypothèse, la distinctivité devrait entraîner une augmentation du taux de reconnaissance des items accompagnée d'une diminution du taux de reconnaissance du contexte. Nos résultats ne montrent pas d'augmentation de la reconnaissance des items chez les patients atteints de la MH, mais il est possible que cette augmentation eut été présente dans une tâche plus difficile.

La nécessité d'encoder à la fois le stimulus et son contexte pourrait également expliquer les plus faibles performances des patients atteints de la MH. L'observation des données individuelles des patients atteints de la MH montre d'ailleurs que des quatre patients ayant les plus faibles taux de reconnaissance d'items, trois d'entre eux ont également les plus faibles taux de reconnaissance du contexte, ce qui suggère que les difficultés à mémoriser l'item et à l'associer à son contexte sont peut être liées à un problème commun. L'interférence entre l'encodage de l'item et de sa disposition spatiale pourrait d'ailleurs être attribuable à un déficit de mémoire associative déjà observé chez des adultes plus âgés (El Haj & Kessels, 2013). Les sujets âgés ont une difficulté à intégrer les informations contextuelles au contenu étudié durant l'encodage (Glisky, Rubin, & Davidson, 2001). Lorsque le contexte constitue un attribut non lié au stimulus (ex: sa disposition spatiale ou sa couleur), l'association entre le stimulus et le contexte est grandement affectée chez des sujets plus âgés (Cooper & Odegard, 2011; Naveh-Benjamin, Hussain, Guez, & Bar-On, 2003).

Le cortex préfrontal semble particulièrement important dans l'encodage d'informations multiples (item et contexte) d'une trace mnésique (Blumenfeld & Ranganath, 2007). Chez de jeunes adultes, une tâche d'attention divisée nuit plus à la mémorisation du contexte qu'à la mémorisation de l'item, ce qui suggère que l'association entre l'item et son contexte requiert davantage d'attention que le traitement de l'item (Troyer, Winocur, Craik, & Moscovitch, 1999). Les limites attentionnelles dans la MH pourraient être exacerbées par l'encodage plus profond

des images distinctives affectant davantage la mémoire de contexte que la mémoire d'item.

En plus des modifications des processus d'encodage, il se peut également que la présentation de stimuli distinctifs ait une incidence sur la récupération de l'information. Des études montrent qu'en présence d'un stimulus saillant, les participants s'attendent à une reconnaissance beaucoup plus vive et facile qu'en présence de stimuli plus communs, un phénomène appelé heuristique de distinctivité (Schacter & Wiseman, 2006), entraînant une diminution de l'effort cognitif déployé durant la récupération (Hanczakowski & Mazzoni, 2011). Des travaux de neuroimagerie montrent qu'en mémoire de contexte, l'utilisation de l'heuristique de distinctivité est associée à une diminution de l'activité du cortex préfrontal (Gallo et al., 2010). Chez les patients atteints de la MH, l'utilisation de cette stratégie pourrait limiter l'élaboration de la trace mnésique et se traduire par une moins bonne performance en reconnaissance du contexte pour les stimuli distinctifs. Chez des patients avec des lésions frontales, l'utilisation de cette heuristique entraîne une diminution du taux de fausses reconnaissances (Hwang et al., 2007). Dans notre étude, les taux de fausses reconnaissances similaires pour les stimuli distinctifs et non distinctifs suggèrent plutôt que les stratégies d'élaboration de la trace mnésique et de jugement utilisées sont les mêmes pour tous les items.

Lors de la phase de reconnaissance, la saillance des stimuli distinctifs pourrait également nuire à la récupération de l'épisode mnésique (Schacter, 1998). Chez les patients atteints de la MH, la saillance perceptuelle des images distinctives pourrait empêcher l'initiation des processus de rappel de l'information du contexte. Les processus volontaires de récupération de l'information seraient ainsi perturbés par des processus automatiques associés à la forte saillance des éléments visuels présentés. Selon cette hypothèse, la distinctivité du stimulus présenté en phase de test interférerait avec la recherche active d'une trace mnésique du contexte associée à ce stimulus. La récupération d'information contextuelle est associée à l'activation du cortex préfrontal et du noyau caudé (Dobbins et al., 2003). Plus spécifiquement, une étude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) a montré que le cortex préfrontal ventrolatéral gauche est activé lors de la récupération d'information contextuelle encodée de façon distinctive (Raposo et al., 2009). La neuropathologie fronto-striatale caractéristique des patients atteints de la MH pourrait donc avoir perturbé la récupération de l'information contextuelle, particulièrement pour les stimuli distinctifs.

Nos résultats ne nous permettent pas d'appuyer spécifiquement l'une de ces explications. Nos résultats suggèrent toutefois que la mémoire de contexte des patients atteints de la MH est sensible à la distinctivité des items présentés. Ces résultats nous amènent à conclure que les atteintes fronto-striatales observées dans la

MH entraînent une plus grande susceptibilité à l'interférence de la mémoire du contexte.

Notre étude présente certaines limites qui doivent être considérées dans l'interprétation des résultats. Étant donné les troubles d'orientation spatiale de l'attention observés dans la MH durant des tâches de saccades oculaires (Couette et al., 2008), l'aspect spatial de notre tâche pourrait avoir nui aux patients atteints de la MH. En effet, l'utilisation de la disposition spatiale des stimuli pour étudier la mémoire du contexte pourrait en partie expliquer les moins bonnes performances des patients atteints de la MH. Notre tâche ne nécessitait cependant pas de mouvement oculaire. De plus, les patients atteints de la MH étaient en début d'évolution et aucun d'entre eux n'a éprouvé de difficulté à discriminer entre les deux dispositions spatiales utilisées. Chez des patients atteints de la MH, Pirogovsky et ses collaborateurs (2007) ont également observé des troubles de mémoire du contexte, et ce, avec du matériel ne nécessitant pas de traitement visuo-spatial particulier. Dans leur étude, les participants devaient indiquer qui, de l'expérimentateur homme ou femme, avait présenté chaque item. Nous ne croyons donc pas que l'utilisation de la présentation spatiale comme contexte ait influencé les résultats que nous avons obtenus. Le possible effet de la distinctivité sur l'association d'un item à son contexte n'a toutefois jamais été étudié dans la MH.

La grande similarité entre les cibles distinctives et les distracteurs distinctifs constitue une autre limite de notre étude. Contrairement aux stimuli non distinctifs, les stimuli distinctifs utilisés présentent davantage de similarités entre eux, ce qui pourrait expliquer l'absence d'effet de facilitation des items distinctifs sur la reconnaissance. La sélection des distracteurs distinctifs, basée sur leur degré de similarité avec les cibles distinctives, était un choix méthodologique visant à prévenir le possible effet plafond des stimuli distinctifs. Toutefois, la ressemblance entre les cibles distinctives et leurs distracteurs pourrait avoir réduit les performances de reconnaissance des cibles distinctives. Cependant, nous n'avons pas observé plus de fausses reconnaissances avec les stimuli distinctifs qu'avec les stimuli non distinctifs, ce qui suggère que les distracteurs distinctifs n'ont pas été spécialement confondus avec les cibles distinctives.

L'utilisation de la disposition spatiale comme information contextuelle doit également être considérée dans l'interprétation de nos données. L'association entre l'item et sa disposition spatiale constitue une façon spécifique d'évaluer la mémoire de contexte (Kopelman et., 1997). Dans la MH, les troubles de mémoire de contexte ont été observés dans différents protocoles manipulant l'information contextuelle spatiale (Brandt, Shpritz, Munro, Marsh, & Rosenblatt, 2005), temporelle (Brandt et al., 1995; Fine et al., 2008) ou liée à différents expérimentateurs (Pirogovsky et al, 2007).

L'utilisation de seulement deux contextes de présentation différents (ligne ou losange) pourrait aussi avoir influencé les résultats obtenus. Toutefois, une étude portant sur des adultes plus âgés montre que le fait d'associer chacun des contextes à un grand nombre d'items s'avère aussi problématique que d'associer un seul contexte à chaque item (Schacter, Osoviecki, Kaszniak, Kihlstrom, & Valdiserri, 1994). Dans notre étude, les deux contextes étaient présentés de façon mixte, et non en blocs distincts. La présentation en blocs pourrait donner des résultats différents. Le test de reconnaissance employé pourrait aussi avoir un rôle. Dans notre étude pilote, l'effet de distinctivité était plus prononcé qu'avec le choix forcé utilisé dans l'étude principale (présenté avant ou non présenté avant). Il est possible que la distinctivité facilite plus la performance dans les tâches contenant des distracteurs durant la récupération, les distracteurs pouvant nuire plus aux stimuli non-distinctifs qu'aux stimuli distinctifs. Alors que notre étude tentait de mieux cerner les effets de la distinctivité sur la reconnaissance de l'item et de l'association entre l'item et son contexte de présentation, des manipulations directes de la distinctivité du contexte permettraient de mieux comprendre l'interaction entre l'encodage de l'item et l'encodage du contexte.

Nos résultats suggèrent que l'encodage ou la récupération du contexte est sensible à l'attention portée à l'item à mémoriser en fonction de la distinctivité des stimuli. Comme mentionné, un effet plafond pourrait expliquer cette absence d'effet chez les contrôles. Le développement d'une version plus difficile de la tâche permettrait de

confirmer l'effet de distinctivité chez les contrôles, en éliminant l'effet plafond. Cette tâche permettrait de vérifier la généralité de l'effet d'interférence de la distinctivité des items sur la mémoire de contexte chez les patients atteints de la MH. Considérant la petite taille de notre échantillon de patients (huit patients inclus dans les analyses), la portée de nos résultats reste limitée. La réplication des résultats obtenus sur un échantillon plus important permettrait de valider l'effet d'interférence de la distinctivité sur l'association entre un item et son contexte dans la MH.

Les données suggèrent aussi qu'il faudrait revisiter les liens entre les limites d'attention et la mémoire de contexte dans la MH. Il est possible que l'encodage de l'item et l'association de l'item à son contexte soient en compétition pour l'attention disponible, et que l'utilisation de stimuli distinctifs nuise à la reconnaissance du contexte chez les patients atteints de la MH. L'association entre l'item et son contexte pourrait être mieux effectuée après l'encodage d'items que lorsqu'il y a compétition entre l'encodage des items et l'association des items à leur contexte. La mémoire du contexte peut être améliorée chez des patients avec des lésions frontales lorsque l'information relative au contexte est encodée de façon explicite (Kopelman et al., 1997; Thaiss & Petrides, 2003). Les travaux futurs devraient examiner si les patients mémorisent mieux les contextes qui sont plus élaborés, distinctifs ou sémantiquement associés aux items à retenir.

5.3 L'activation dans la prise de décision et dans l'encodage

Les résultats des deux études suggèrent que les systèmes d'activation cérébrale méritent plus d'attention dans la MH. Même si son origine n'est pas encore claire, nos données pointent vers une baisse du recrutement des systèmes activateurs dans la MH. Celle-ci pourrait contribuer à la baisse de performance cognitive et à l'hypoactivation corticale documentée dans la MH.

Dans les décisions complexes, une hypoactivation corticale rend plus ardue la coordination des réseaux fronto-pariétaux nécessaire pour gérer la compétition entre les réponses possibles et accumuler des informations facilitant la bonne réponse. Plusieurs travaux ont documenté les mécanismes fronto-pariétaux impliqués dans la gestion de la compétition entre les réponses (Pastor-Bernier & Cizek, 2011; Cizek, 2012; Shadlen & Kiani, 2013). La modulation dopaminergique des circuits fronto-striataux est également impliquée dans le processus de sélection de réponse (Badgaiyan & Wack, 2011).

Les systèmes activateurs sont aussi impliqués dans la mémorisation d'informations. De nombreux travaux suggèrent que l'activation adrénérgique issue du LC, en conjonction avec les corticostéroïdes, affecte l'apprentissage associatif impliquant l'amygdale et l'hippocampe (McGaugh, 2015). De plus, les effets des stimuli

émotionnels sur l'encodage semblent aussi liés à une modulation de l'activité frontale (Dolcos, LaBar, & Cabeza, 2004). Le LC a un rôle important dans l'activation corticale et dans la modulation de la réponse pupillaire (Samuels & Szabadi, 2008). Certains travaux suggèrent que le LC a aussi un rôle important dans la détection de stimulus-cible (Rajkowski, Majczynski, Clayton, & Aston-Jones, 2004), une fonction importante pour l'encodage et pour la prise de décision. Les stimuli émotionnels ou distinctifs peuvent améliorer la mémorisation (effet von Restorff), mais ils peuvent également perturber la mémorisation (Hurlemann, 2006). Nos données ne permettent pas de conclure à une réduction de la réponse d'activation aux stimuli distinctifs dans la MH. Cependant, l'effet négatif de la distinctivité sur la mémoire de contexte pourrait être lié à une hypoactivation qui affecterait l'encodage ou la récupération du contexte lorsque l'attention est attirée par les items distinctifs.

Certains travaux ont souligné l'importance des projections striatales des noyaux intralaminaires du thalamus, agissant comme relais des systèmes d'activation (Kimura, Minamimoto, Matsumoto, & Hori, 2004; Minamimoto & Kimura, 2002; Smith, Raju, Pare, & Sidibe, 2004 ; Smith, Surmeier, Redgrave, & Kimura, 2011). Les projections striatales des noyaux intralaminaires sont impliquées dans l'orientation aux stimuli inattendus ou saillants et dans la sélection de réponses. Les noyaux intralaminaires montrent une dégénérescence marquée dans la maladie de Parkinson (Henderson, Carpenter, Cartwright, & Halliday, 2000) et sont considérés comme des cibles potentielles de traitement par stimulation intracérébrale. Les

recherches sur la MH devraient aussi s'attarder aux systèmes reliant la formation réticulée aux circuits fronto-striataux.

Les résultats de nos deux études apportent des clarifications sur les troubles attentionnels et mnésiques des personnes atteintes de la maladie d'Huntington. En attention, nos résultats pupillométriques suggèrent que les difficultés cognitives en MH sont accompagnées d'un recrutement insuffisant des systèmes activateurs cérébraux. En mémoire, l'utilisation de stimuli distinctifs nuit de façon significative à la reconnaissance du contexte spatial des images chez les patients, suggérant que l'encodage de l'item et l'encodage du contexte sont en compétition pour l'attention disponible.

ANNEXE A

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT POUR LA PARTICIPATION À UN PROJET DE RECHERCHE

Titre : Bases cérébrales de l'attention : Étude psychophysique.

Chercheurs : François Richer PhD, Sébastien Marti MSc, Sylvain Chouinard MD

Institution : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et Université du Québec à Montréal (UQAM)

Commanditaires : Fonds de Recherche en Santé du Québec, Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en Génie du Canada, Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies

On vous demande de participer à un projet de recherche sur l'attention. Avant d'accepter de participer à ce projet, veuillez prendre le temps de lire et de comprendre les renseignements qui suivent. Le présent document peut contenir des termes que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugez utiles au chercheur et à ses adjoints et à leur demander de vous expliquer les éléments qui ne sont pas clairs

1. DESCRIPTION DU PROJET DE RECHERCHE

1.1 Justification de la recherche :

La présente recherche a pour but de mieux comprendre les mécanismes cérébraux de l'attention. On ne connaît pas encore bien les rôles des différentes régions du cerveau impliquées dans l'attention et les perturbations à l'origine des troubles d'attention. Les résultats de cette recherche pourront aider à mieux comprendre ces processus, à mieux prédire les incapacités dans les activités quotidiennes et à mieux mesurer les effets des traitements.

1.2 Description de la recherche :

Les buts de cette recherche sont d'étudier les effets de différents modes de présentation visuelle et auditive sur l'attention mesurée par les performances à des tests à l'ordinateur chez des personnes en bonne santé et chez des personnes atteintes de la maladie d'Huntington ou atteintes du syndrome de Gilles de la Tourette.

2. DÉROULEMENT DU PROJET DE RECHERCHE

2.1 Évaluation de l'attention :

Les tests seront effectués à l'unité des troubles du mouvements de l'Hôtel-Dieu du CHUM. L'attention sera évaluée par des tâches présentées sur un écran d'ordinateur. Durant ces tâches, vous devrez identifier des lettres ou des formes géométriques parmi d'autres. Il y aura aussi un enregistrement de la réponse de la pupille dans une tâche de décision sonore où vous devrez identifier des sons ou des lettres parmi d'autres.

2.2 Durée de l'étude :

L'évaluation de l'attention durera environ 70 minutes.

2.4 Informations médicales :

L'équipe de recherche aura besoin de plusieurs informations pertinentes au projet. Les questions qui vous seront posées concernent votre passé médical, ce qui permettra aux chercheurs de vérifier que tous les critères d'inclusions et d'exclusions sont respectés. Ces critères concernent un éventuel diagnostic de la maladie d'Huntington ou du syndrome Gilles de la Tourette, une dépression majeure, des problèmes visuels, sensoriels, moteurs ou cognitifs majeurs.

3. BÉNÉFICES

Vous ne retirerez aucun bénéfice personnel direct en participant à ce projet de recherche. Cependant, les résultats que nous obtiendrons nous permettront de faire avancer l'état des connaissances au sujet de l'implication des structures cérébrales dans les processus d'attention.

4. RISQUES

Les techniques utilisées ne présentent aucun risque de douleur ou de blessure, ni aucun inconfort.

5. CONFIDENTIALITÉ

Tous les renseignements obtenus sur vous et les résultats de la recherche seront traités de façon confidentielle. Un numéro de code vous sera attribué et seul le chercheur principal détiendra la clé de ce code. Cependant à des fins de contrôle du projet de recherche, votre dossier de recherche pourra être consulté par des représentants du comité d'éthique de la recherche et des organismes subventionnaires

tels que : le Fonds de Recherche en Santé du Québec, le Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et en Génie du Canada, et le Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies. Les résultats de tests ne pourront pas être inscrits dans votre dossier médical et seront conservés dans le laboratoire du chercheur principal à l'unité des troubles du mouvement de l'Hôtel-Dieu du CHUM et détruits au bout de cinq ans. Par ailleurs, les résultats de cette étude pourront être publiés ou communiqués par d'autres moyens, mais il sera impossible de vous identifier.

6. LIBÉRTÉ DE PARTICIPATION ET DE RETRAIT DE L'ÉTUDE

Votre participation est tout à fait libre et volontaire. Par ailleurs, vous êtes libre de vous retirer du projet de recherche en tout temps sur simple déclaration verbale. La qualité des soins que vous recevez n'en sera nullement affectée.

7. COMPENSATION FINANCIÈRE

Une compensation financière de 10,00 \$/heure vous sera remise pour le remboursement des frais encourus par votre participation à l'étude.

8. PERSONNES-RESSOURCES

N'hésitez pas à poser des questions afin de mieux comprendre cette étude ainsi que le formulaire de consentement. Prenez tout le temps nécessaire avant d'accepter d'y participer. Si vous avez des questions supplémentaires au sujet de votre participation à cette étude, incluant les risques ou les réactions adverses possibles, vous pouvez contacter le Dr. François Richer au (514) 890-8000 poste 15591. Pour de plus amples informations concernant vos droits en tant que participant à une recherche, vous pouvez contacter la responsable du traitement des plaintes, Mme Ester Léonard, au (514) 890-8000 poste 12751.

Une copie signée de ce formulaire de consentement vous sera remise.

CONSENTEMENT**Déclaration du participant :**

_____ (nom) m'a expliqué les méthodes et les techniques de cette recherche et a répondu à mes questions. J'ai pris connaissance du formulaire de consentement et on m'en a remis un exemplaire. J'ai eu l'occasion de poser des questions auxquelles on a répondu. J'accepte de participer à cette recherche et je sais que je peux retirer mon consentement et arrêter de participer à l'étude à n'importe quel moment.

En signant le présent formulaire, je ne renonce à aucun de mes droits légaux ni ne libère le chercheur, l'hôpital ou le commanditaire de leur responsabilité civile ou professionnelle.

J'ai reçu une copie signée du présent formulaire.

Nom du sujet	Signature	Date
--------------	-----------	------

Nom du témoin	Signature	Date
---------------	-----------	------

Déclaration de la personne responsable de l'étude :

J'ai expliqué clairement les méthodes et les techniques selon lesquelles cette recherche sera conduite. J'ai répondu aux questions du participant.

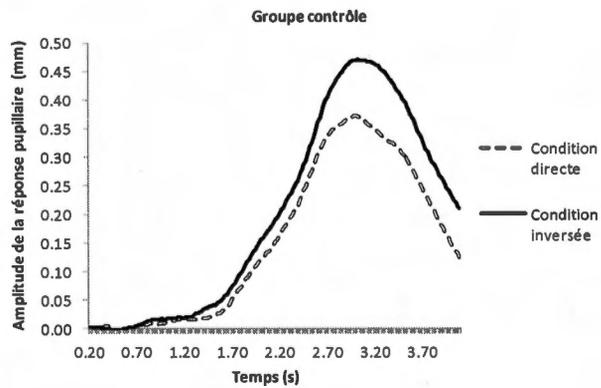
Nom de la personne responsable	Signature	Date
--------------------------------	-----------	------

ANNEXE B

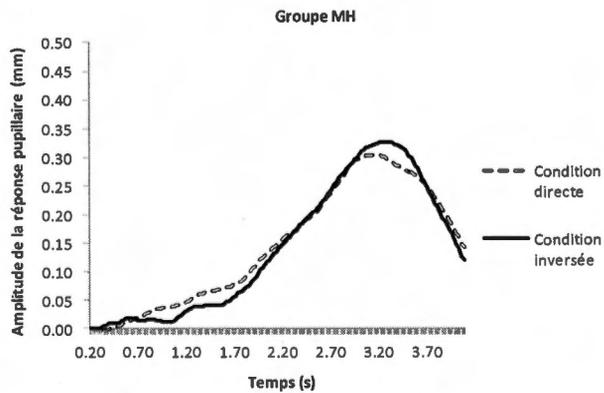
AMPLITUDE DE LA RÉPONSE PUPILLAIRE

Tracés des réponses pupillaires moyennés pour l'ensemble des participants des groupes contrôle (graphique A) et MH (graphique B) pour les conditions directe (ligne pointillée) et inversée (ligne pleine), en fonction du temps en secondes (s).

A)



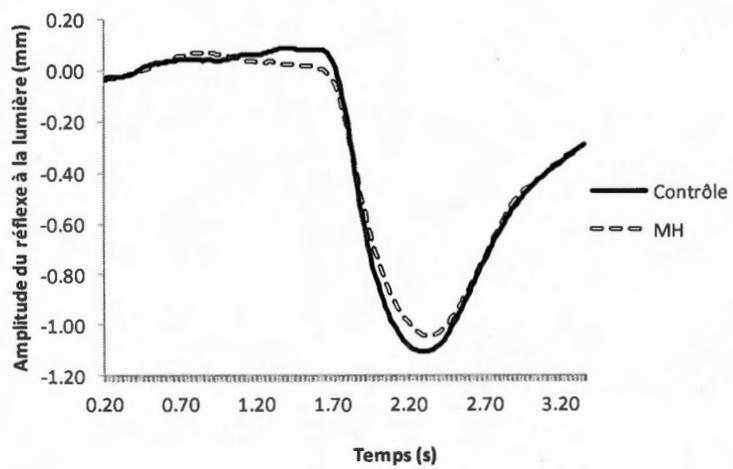
B)



ANNEXE C

RÉFLEXE À LA LUMIÈRE

L'analyse des distributions des données des différents paramètres du réflexe à la lumière montre que l'ensemble de ces variables se distribuent de façon normale. Suite aux analyses de différence de groupe aucune différence significative n'est obtenue entre les groupes sur le niveau de base [$t(18) = .55, P = .588$], la constriction maximale [$t(18) = .72, P = .480$], la latence du début de la constriction maximale [$t(18) = -1.21, P = .244$], la latence de la constriction maximale [$t(18) = .23, P = .825$] et la vitesse maximale [$t(18) = -1.62, P = .123$] du réflexe à la lumière. Le paramètre d'accélération maximale présente des résultats quasi-significatifs [$t(18) = -1.89, P = .075$]. Pour voir un effet possible de la médication sur le réflexe à la lumière, nous avons comparé les patients non médicamenteux au groupe contrôle. Une différence de groupe est obtenue sur le paramètre de vitesse maximale du réflexe [$t(13) = -2.18, P = .048$]. Le graphique suivant présente les tracés moyens des réflexes à la lumière pour les groupes contrôle et MH en fonction du temps en secondes (s).



Tracés moyens du réflexe pupillaire à la lumière pour les groupes contrôle et MH en fonction du temps en secondes (s).

RÉFÉRENCES

- Abildtrup, M., & Shattock, M. (2013). Cardiac dysautonomia in Huntington's disease. *J Huntingtons Dis, 2*(3), 251-261.
- Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res, 85*, 119-146.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci, 9*, 357-381.
- Alpay, M., & Koroshetz, W. J. (2006). Quetiapine in the treatment of behavioral disturbances in patients with Huntington's disease. *Psychosomatics, 47*(1), 70-72.
- Arnsten, A. F., & Goldman-Rakic, P. S. (1984). Selective prefrontal cortical projections to the region of the locus coeruleus and raphe nuclei in the rhesus monkey. *Brain Res, 306*(1-2), 9-18.
- Aron, A. R., Watkins, L., Sahakian, B. J., Monsell, S., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2003). Task-set switching deficits in early-stage Huntington's disease: implications for basal ganglia function. *J Cogn Neurosci, 15*(5), 629-642.
- Aston-Jones, G., Rajkowski, J., & Cohen, J. (1999). Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry, 46*(9), 1309-1320.

- Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci*, 28, 403-450
- Aylward, E. H., Codori, A. M., Rosenblatt, A., Sherr, M., Brandt, J., Stine, O. C., et al. (2000). Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stages of Huntington's disease. *Mov Disord*, 15(3), 552-560.
- Aziz, N. A., Anguelova, G. V., Marinus, J., van Dijk, J. G., & Roos, R. A. (2010). Autonomic symptoms in patients and pre-manifest mutation carriers of Huntington's disease. *Eur J Neurol*, 17(8), 1068-1074.
- Aziz, N. A., Pijl, H., Frolich, M., van der Graaf, A. W., Roelfsema, F., & Roos, R. A. (2009). Increased hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in Huntington's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(4), 1223-1228.
- Aziz, N. A., Swaab, D. F., Pijl, H., & Roos, R. A. (2007). Hypothalamic dysfunction and neuroendocrine and metabolic alterations in Huntington's disease: clinical consequences and therapeutic implications. *Rev Neurosci*, 18(3-4), 223-251.
- Badgaiyan, R. D., & Wack, D. (2011). Evidence of dopaminergic processing of executive inhibition. *PLoS One*, 6(12), e28075.
- Backman, L., Robins-Wahlin, T. B., Lundin, A., Ginovart, N., & Farde, L. (1997). Cognitive deficits in Huntington's disease are predicted by dopaminergic PET markers and brain volumes. *Brain*, 120 (Pt 12), 2207-2217.
- Baldwin, S., & Farias, S. T. (2009). Neuropsychological assessment in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Curr Protoc Neurosci*, Chapter 10, Unit10 13.

- Bamford, K. A., Caine, E. D., Kido, D. K., Cox, C., & Shoulson, I. (1995). A prospective evaluation of cognitive decline in early Huntington's disease: functional and radiographic correlates. *Neurology*, *45*(10), 1867-1873.
- Banich, M. T., Milham, M. P., Atchley, R. A., Cohen, N. J., Webb, A., Wszalek, T., et al. (2000). Prefrontal regions play a predominant role in imposing an attentional 'set': evidence from fMRI. *Brain Res Cogn Brain Res*, *10*(1-2), 1-9.
- Barber, A. D., & Carter, C. S. (2005). Cognitive control involved in overcoming prepotent response tendencies and switching between tasks. *Cereb Cortex*, *15*(7), 899-912.
- Bartenstein, P., Weindl, A., Spiegel, S., Boecker, H., Wenzel, R., Ceballos-Baumann, A. O., et al. (1997). Central motor processing in Huntington's disease. A PET study. *Brain*, *120* (Pt 9), 1553-1567.
- Bastin, C., Van der Linden, M., Lekeu, F., Andres, P., & Salmon, E. (2006). Variability in the impairment of recognition memory in patients with frontal lobe lesions. *Cortex*, *42*(7), 983-994.
- Beatty, J. (1982). Task-evoked pupillary responses, processing load, and the structure of processing resources. *Psychol Bull*, *91*(2), 276-292.
- Beatty, J., & Lucero-Wagoner, B. (2000). The pupillary system. In J.T. Cacioppo, L.G. Tassinary & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (2nd ed., pp. 142-162). New York: Cambridge University Press.

- Beatty, W. W., Salmon, D. P., Butters, N., Heindel, W. C., & Granholm, E. L. (1988). Retrograde amnesia in patients with Alzheimer's disease or Huntington's disease. *Neurobiol Aging*, *9*(2), 181-186.
- Beiser, D. G., Hua, S. E., & Houk, J. C. (1997). Network models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol*, *7*(2), 185-190.
- Benchoua, A., Trioulier, Y., Zala, D., Gaillard, M. C., Lefort, N., Dufour, N., et al. (2006). Involvement of mitochondrial complex II defects in neuronal death produced by N-terminus fragment of mutated huntingtin. *Mol Biol Cell*, *17*(4), 1652-1663.
- Beste, C., Saft, C., Andrich, J., Gold, R., & Falkenstein, M. (2008). Stimulus-response compatibility in Huntington's disease: a cognitive-neurophysiological analysis. *J Neurophysiol*, *99*(3), 1213-1223.
- Bitsios, P., Philpott, A., Langley, R. W., Bradshaw, C. M., & Szabadi, E. (1999). Comparison of the effects of diazepam on the fear-potentiated startle reflex and the fear-inhibited light reflex in man. *J Psychopharmacol*, *13*(3), 226-234.
- Bitsios, P., Prettyman, R., & Szabadi, E. (1996). Changes in autonomic function with age: a study of pupillary kinetics in healthy young and old people. *Age Ageing*, *25*(6), 432-438.
- Bitsios, P., Szabadi, E., & Bradshaw, C. M. (1999). Comparison of the effects of venlafaxine, paroxetine and desipramine on the pupillary light reflex in man. *Psychopharmacology (Berl)*, *143*(3), 286-292.

- Blumenfeld, R. S., & Ranganath, C. (2007). Prefrontal cortex and long-term memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *Neuroscientist, 13*(3), 280-291.
- Bonvallet, M., & Zbrozyna, A. (1963). [Reticular Control of the Autonomic System, and Particularly, the Sympathetic and Parasympathetic Innervation of the Pupil.]. *Arch Ital Biol, 101*, 174-207.
- Brandt, J., Bylsma, F. W., Aylward, E. H., Rothlind, J., & Gow, C. A. (1995). Impaired source memory in Huntington's disease and its relation to basal ganglia atrophy. *J Clin Exp Neuropsychol, 17*(6), 868-877.
- Brandt, J., Shpritz, B., Munro, C. A., Marsh, L., & Rosenblatt, A. (2005). Differential impairment of spatial location memory in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 76*(11), 1516-1519.
- Brown, G. G., Kindermann, S. S., Siegle, G. J., Granholm, E., Wong, E. C., & Buxton, R. B. (1999). Brain activation and pupil response during covert performance of the Stroop Color Word task. *J Int Neuropsychol Soc, 5*(4), 308-319.
- Butters, N. (1984). The clinical aspects of memory disorders: contributions from experimental studies of amnesia and dementia. *J Clin Neuropsychol, 6*(1), 17-36.

- Butters, N., & Grady, M. (1977). Effect of predistractor delays on the short-term memory performance of patients with Korsakoff's and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, *15*(4-5), 701-706.
- Butters, N., Salmon, D., & Heindel, W. C. (1994). Specificity of the memory deficits associated with basal ganglia dysfunction. *Rev Neurol (Paris)*, *150*(8-9), 580-587.
- Butters, N., Sax, D., Montgomery, K., & Tarlow, S. (1978). Comparison of the neuropsychological deficits associated with early and advanced Huntington's disease. *Arch Neurol*, *35*(9), 585-589.
- Butters, N., Wolfe, J., Granholm, E., & Martone, M. (1986). An assessment of verbal recall, recognition and fluency abilities in patients with Huntington's disease. *Cortex*, *22*(1), 11-32.
- Butters, N., Wolfe, J., Martone, M., Granholm, E., & Cermak, L. S. (1985). Memory disorders associated with Huntington's disease: verbal recall, verbal recognition and procedural memory. *Neuropsychologia*, *23*(6), 729-743.
- Caine, E. D., Hunt, R. D., Weingartner, H., & Ebert, M. H. (1978). Huntington's dementia. Clinical and neuropsychological features. *Arch Gen Psychiatry*, *35*(3), 377-384.
- Cankurtaran, E. S., Ozalp, E., Soygur, H., & Cakir, A. (2006). Clinical experience with risperidone and memantine in the treatment of Huntington's disease. *J Natl Med Assoc*, *98*(8), 1353-1355.

- Chun, M. M., & Turk-Browne, N. B. (2007). Interactions between attention and memory. *Curr Opin Neurobiol*, *17*(2), 177-184.
- Cicchetti, F., Prensa, L., Wu, Y., & Parent, A. (2000). Chemical anatomy of striatal interneurons in normal individuals and in patients with Huntington's disease. *Brain Res Brain Res Rev*, *34*(1-2), 80-101.
- Cisek, P. (2007). Cortical mechanisms of action selection: the affordance competition hypothesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *362*(1485), 1585-1599.
- Clark, V. P., Lai, S., & Deckel, A. W. (2002). Altered functional MRI responses in Huntington's disease. *Neuroreport*, *13*(5), 703-706.
- Compton, R. J., Banich, M. T., Mohanty, A., Milham, M. P., Herrington, J., Miller, G. A., et al. (2003). Paying attention to emotion: an fMRI investigation of cognitive and emotional stroop tasks. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *3*(2), 81-96.
- Cooper, C. M., & Odegard, T. N. (2011). Attention and the acquisition of new knowledge: their effects on older adults' associative memory deficit. *Psychol Aging*, *26*(4), 890-899.
- Couette, M., Bachoud-Levi, A. C., Brugieres, P., Sieroff, E., & Bartolomeo, P. (2008). Orienting of spatial attention in Huntington's Disease. *Neuropsychologia*, *46*(5), 1391-1400.
- Craik, F. I. M., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *11*, 674-684.

- Desbeaumes Jodoin, B., Lespérance, P., Nguyen, D.K., Fournier-Gosselin, M.P., & Richer, F. Effets of vagus nerve stimulation on pupillary function. *Soumis*
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2000). *California Verbal Learning test-II, Second Edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Delis, D. C., Massman, P. J., Butters, N., Salmon, D. P., Cermak, L. S., & Kramer, J. H. (1991). Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychol. Assess.*, 3, 19-26.
- Den Heijer, J. C., Bollen, W. L., Reulen, J. P., van Dijk, J. G., Kramer, C. G., Roos, R. A., et al. (1988). Autonomic nervous function in Huntington's disease. *Arch Neurol*, 45(3), 309-312.
- Devito, J. L., & Smith, O. A., Jr. (1964). Subcortical Projections of the Prefrontal Lobe of the Monkey. *J Comp Neurol*, 123, 413-423.
- Dolcos, F., LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2004). Dissociable effects of arousal and valence on prefrontal activity indexing emotional evaluation and subsequent memory: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, 23(1), 64-74.
- Dobbins, I. G., Kroll, N. E. A., Yonelinas, A. P., & Liu, Q. (1998). Distinctiveness in Recognition and Free Recall: The Role of Recollection in the Rejection of the Familiar. *Journal of Memory and Language*, 38, 381-400.

- Dobbins, I. G., Rice, H. J., Wagner, A. D., & Schacter, D. L. (2003). Memory orientation and success: separable neurocognitive components underlying episodic recognition. *Neuropsychologia*, *41*(3), 318-333.
- Duarte, A., Henson, R. N., Knight, R. T., Emery, T., & Graham, K. S. (2010). Orbito-frontal cortex is necessary for temporal context memory. *J Cogn Neurosci*, *22*(8), 1819-1831.
- Duarte, A., Ranganath, C., & Knight, R. T. (2005). Effects of unilateral prefrontal lesions on familiarity, recollection, and source memory. *J Neurosci*, *25*(36), 8333-8337.
- Duff, K., Beglinger, L. J., O'Rourke, M. E., Nopoulos, P., Paulson, H. L., & Paulsen, J. S. (2008). Risperidone and the treatment of psychiatric, motor, and cognitive symptoms in Huntington's disease. *Ann Clin Psychiatry*, *20*(1), 1-3.
- El Haj, M., & Kessels, R. P. (2013). Context memory in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, *3*(1), 342-350.
- Elhalal, A., Davelaar, E. J., & Usher, M. (2014). The role of the frontal cortex in memory: an investigation of the Von Restorff effect. *Front Hum Neurosci*, *8*, 410.
- Fine, E. M., Delis, D. C., Wetter, S. R., Jacobson, M. W., Hamilton, J. M., Peavy, G., et al. (2008). Identifying the "source" of recognition memory deficits in patients with Huntington's disease or Alzheimer's disease: evidence from the CVLT-II. *J Clin Exp Neuropsychol*, *30*(4), 463-470.

- Finke, K., Bublak, P., Dose, M., Muller, H. J., & Schneider, W. X. (2006).
Parameter-based assessment of spatial and non-spatial attentional deficits in
Huntington's disease. *Brain*, *129*(Pt 5), 1137-1151.
- Finke, K., Schneider, W. X., Redel, P., Dose, M., Kerkhoff, G., Muller, H. J., et al.
(2007). The capacity of attention and simultaneous perception of objects: a
group study of Huntington's disease patients. *Neuropsychologia*, *45*(14),
3272-3284.
- Fotiou, D. F., Stergiou, V., Tsiptsios, D., Lithari, C., Nakou, M., & Karlovasitou, A.
(2009). Cholinergic deficiency in Alzheimer's and Parkinson's disease:
evaluation with pupillometry. *Int J Psychophysiol*, *73*(2), 143-149.
- Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal
cortex. *Neurosci Res*, *39*(2), 147-165.
- Gallo, D. A., Chen, J. M., Wiseman, A. L., Schacter, D. L., & Budson, A. E. (2007).
Retrieval monitoring and anosognosia in Alzheimer's disease.
Neuropsychology, *21*(5), 559-568.
- Gallo, D. A., McDonough, I. M., & Scimeca, J. (2010). Dissociating source memory
decisions in the prefrontal cortex: fMRI of diagnostic and disqualifying
monitoring. *J Cogn Neurosci*, *22*(5), 955-969.
- Gallo, D. A., Perlmutter, D. H., Moore, C. D., & Schacter, D. L. (2008). Distinctive
encoding reduces the Jacoby-Whitehouse illusion. *Mem Cognit*, *36*(2), 461-
466.

- Gavazzi, C., Nave, R. D., Petralli, R., Rocca, M. A., Guerrini, L., Tessa, C., et al. (2007). Combining functional and structural brain magnetic resonance imaging in Huntington disease. *J Comput Assist Tomogr*, 31(4), 574-580.
- Georgiou-Karistianis, N., Sritharan, A., Farrow, M., Cunnington, R., Stout, J., Bradshaw, J., et al. (2007). Increased cortical recruitment in Huntington's disease using a Simon task. *Neuropsychologia*, 45(8), 1791-1800.
- Georgiou, N., Bradshaw, J. L., Phillips, J. G., Bradshaw, J. A., & Chiu, E. (1995). The Simon effect and attention deficits in Gilles de la Tourette's syndrome and Huntington's disease. *Brain*, 118 (Pt 5), 1305-1318.
- Gershberg, F. B., & Shimamura, A. P. (1995). Impaired use of organizational strategies in free recall following frontal lobe damage. *Neuropsychologia*, 33(10), 1305-1333.
- Goldstein, A., Spencer, K. M., & Donchin, E. (2002). The influence of stimulus deviance and novelty on the P300 and novelty P3. *Psychophysiology*, 39(6), 781-790.
- Glisky, E. L., Rubin, S. R., & Davidson, P. S. (2001). Source memory in older adults: an encoding or retrieval problem? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 27(5), 1131-1146.
- Goldman-Rakic, P. (2000). Localization of function all over again. *Neuroimage*, 11(5 Pt 1), 451-457.

- Granholm, E., Asarnow, R. F., Sarkin, A. J., & Dykes, K. L. (1996). Pupillary responses index cognitive resource limitations. *Psychophysiology*, *33*(4), 457-461.
- Granholm, E., & Verney, S. P. (2004). Pupillary responses and attentional allocation problems on the backward masking task in schizophrenia. *Int J Psychophysiol*, *52*(1), 37-51.
- Green, R. T. (1958). The attention-getting value of structural change. *Br J Psychol*, *49*(4), 311-314.
- Hanczakowski, M., & Mazzoni, G. (2011). Both differences in encoding processes and monitoring at retrieval reduce false alarms when distinctive information is studied. *Memory*, *19*(3), 280-289.
- Harris, G. J., Pearlson, G. D., Peyser, C. E., Aylward, E. H., Roberts, J., Barta, P. E., et al. (1992). Putamen volume reduction on magnetic resonance imaging exceeds caudate changes in mild Huntington's disease. *Ann Neurol*, *31*(1), 69-75.
- Heindel, W. C., Salmon, D. P., Shults, C. W., Walicke, P. A., & Butters, N. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J Neurosci*, *9*(2), 582-587.
- Henderson, J. M., Carpenter, K., Cartwright, H., & Halliday, G. M. (2000). Loss of thalamic intralaminar nuclei in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: clinical and therapeutic implications. *Brain*, *123* (Pt 7), 1410-1421.

- Hess, E. H., & Polt, J. M. (1964). Pupil Size in Relation to Mental Activity during Simple Problem-Solving. *Science*, *143*(3611), 1190-1192.
- Heyder, K., Suchan, B., & Daum, I. (2004). Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta Psychol (Amst)*, *115*(2-3), 271-289.
- Hobbs, N. Z., Henley, S. M., Ridgway, G. R., Wild, E. J., Barker, R. A., Scahill, R. I., et al. (2010). The progression of regional atrophy in premanifest and early Huntington's disease: a longitudinal voxel-based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *81*(7), 756-763.
- HSG. (1996). Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord*, *11*(2), 136-142.
- Humbert, S., & Saudou, F. (2005). [Huntington's disease: intracellular signaling pathways and neuronal death]. *J Soc Biol*, *199*(3), 247-251.
- Hurlemann, R. (2006). Noradrenergic control of emotion-induced amnesia and hypermnesia. *Rev Neurosci*, *17*(5), 525-532.
- Hwang, D. Y., Gallo, D. A., Ally, B. A., Black, P. M., Schacter, D. L., & Budson, A. E. (2007). Diagnostic retrieval monitoring in patients with frontal lobe lesions: further exploration of the distinctiveness heuristic. *Neuropsychologia*, *45*(11), 2543-2552.
- Jahn, H. (2013). Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*, *15*(4), 445-454.

- Janowsky, J. S., Shimamura, A. P., & Squire, L. R. (1989). Source memory impairment in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 27(8), 1043-1056.
- Jiang, H., Stein, B. E., & McHaffie, J. G. (2003). Opposing basal ganglia processes shape midbrain visuomotor activity bilaterally. *Nature*, 423(6943), 982-986.
- Johnson, M. K., Hashtroudi, S., & Lindsay, D. S. (1993). Source monitoring. *Psychol Bull*, 114(1), 3-28.
- Jurgens, U. (1984). The efferent and afferent connections of the supplementary motor area. *Brain Res*, 300(1), 63-81.
- Karatekin, C., Couperus, J. W., & Marcus, D. J. (2004). Attention allocation in the dual-task paradigm as measured through behavioral and psychophysiological responses. *Psychophysiology*, 41(2), 175-185.
- Kassubek, J., Juengling, F. D., Kioschies, T., Henkel, K., Karitzky, J., Kramer, B., et al. (2004). Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(2), 213-220.
- Kensinger, E. A., Clarke, R. J., & Corkin, S. (2003). What neural correlates underlie successful encoding and retrieval? A functional magnetic resonance imaging study using a divided attention paradigm. *J Neurosci*, 23(6), 2407-2415.
- Kim, J. S., Reading, S. A., Brashers-Krug, T., Calhoun, V. D., Ross, C. A., & Pearlson, G. D. (2004). Functional MRI study of a serial reaction time task in Huntington's disease. *Psychiatry Res*, 131(1), 23-30.

- Kimura, M., Minamimoto, T., Matsumoto, N., & Hori, Y. (2004). Monitoring and switching of cortico-basal ganglia loop functions by the thalamo-striatal system. *Neurosci Res*, *48*(4), 355-360.
- Kipps, C. M., Duggins, A. J., Mahant, N., Gomes, L., Ashburner, J., & McCusker, E. A. (2005). Progression of structural neuropathology in preclinical Huntington's disease: a tensor based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *76*(5), 650-655.
- Kirkwood, S. C., Su, J. L., Conneally, P., & Foroud, T. (2001). Progression of symptoms in the early and middle stages of Huntington disease. *Arch Neurol*, *58*(2), 273-278.
- Kishiyama, M. M., & Yonelinas, A. P. (2003). Novelty effects on recollection and familiarity in recognition memory. *Mem Cognit*, *31*(7), 1045-1051.
- Kishiyama, M. M., Yonelinas, A. P., & Knight, R. T. (2009). Novelty enhancements in memory are dependent on lateral prefrontal cortex. *J Neurosci*, *29*(25), 8114-8118.
- Kishiyama, M. M., Yonelinas, A. P., & Lazzara, M. M. (2004). The von Restorff effect in amnesia: the contribution of the hippocampal system to novelty-related memory enhancements. *J Cogn Neurosci*, *16*(1), 15-23.
- Klooster, J., & Vrensen, G. F. (1998). New indirect pathways subserving the pupillary light reflex: projections of the accessory oculomotor nuclei and the periaqueductal gray to the Edinger-Westphal nucleus and the thoracic spinal cord in rats. *Anat Embryol (Berl)*, *198*(2), 123-132.

- Kobal, J., Meglic, B., Mesec, A., & Peterlin, B. (2004). Early sympathetic hyperactivity in Huntington's disease. *Eur J Neurol*, 11(12), 842-848.
- Kobal, J., Melik, Z., Cankar, K., Bajrovic, F. F., Meglic, B., Peterlin, B., et al. (2010). Autonomic dysfunction in presymptomatic and early symptomatic Huntington's disease. *Acta Neurol Scand*, 121(6), 392-399.
- Koeppen, A. H. (1989). The nucleus pontis centralis caudalis in Huntington's disease. *J Neurol Sci*, 91(1-2), 129-141.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M., & Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain*, 122 (Pt 5), 981-991.
- Konkle, T., Brady, T. F., Alvarez, G. A., & Oliva, A. (2010). Conceptual distinctiveness supports detailed visual long-term memory for real-world objects. *J Exp Psychol Gen*, 139(3), 558-578.
- Kopelman, M. D., Stanhope, N., & Kingsley, D. (1997). Temporal and spatial context memory in patients with focal frontal, temporal lobe, and diencephalic lesions. *Neuropsychologia*, 35(12), 1533-1545.
- Koss, M. C. (1986). Pupillary dilation as an index of central nervous system alpha 2-adrenoceptor activation. *J Pharmacol Methods*, 15(1), 1-19.
- Kremer, B., Goldberg, P., Andrew, S. E., Theilmann, J., Telenius, H., Zeisler, J., et al. (1994). A worldwide study of the Huntington's disease mutation. The sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med*, 330(20), 1401-1406.

- Krueger, C. E., Laluz, V., Rosen, H. J., Neuhaus, J. M., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2011). Double dissociation in the anatomy of socioemotional disinhibition and executive functioning in dementia. *Neuropsychology, 25*(2), 249-259.
- Lang, C. J., Majer, M., Balan, P., & Reischies, F. M. (2000). Recall and recognition in Huntington's disease. *Arch Clin Neuropsychol, 15*(4), 361-371.
- Lange, K. W., Sahakian, B. J., Quinn, N. P., Marsden, C. D., & Robbins, T. W. (1995). Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia of Alzheimer type matched for degree of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 58*(5), 598-606.
- Lawrence, A. D., Hodges, J. R., Rosser, A. E., Kershaw, A., French-Constant, C., Rubinsztein, D. C., et al. (1998). Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease. *Brain, 121* (Pt 7), 1329-1341.
- Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Rosser, A. E., Lange, K. W., & Robbins, T. W. (1996). Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain, 119* (Pt 5), 1633-1645.
- Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., Rogers, R. D., Hodge, J. R., & Robbins, T. W. (1999). Discrimination, reversal, and shift learning in Huntington's disease: mechanisms of impaired response selection. *Neuropsychologia, 37*(12), 1359-1374.
- Lawrence, A. D., Watkins, L. H., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., & Robbins, T. W. (2000). Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease:

- implications for information processing in corticostriatal circuits. *Brain*, 123 (Pt 7), 1349-1364.
- Lee, S. T., & Kim, M. (2006). Aging and neurodegeneration. Molecular mechanisms of neuronal loss in Huntington's disease. *Mech Ageing Dev*, 127(5), 432-435.
- Leigh, R. J., Parhad, I. M., Clark, A. W., Buettner-Ennever, J. A., & Folstein, S. E. (1985). Brainstem findings in Huntington's disease. Possible mechanisms for slow vertical saccades. *J Neurol Sci*, 71(2-3), 247-256.
- Lemiere, J., Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Vandebussche, E., & Dom, R. (2004). Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation--a longitudinal follow-up study. *J Neurol*, 251(8), 935-942.
- Loewenfeld, I. E. (1993). *The Pupil: Anatomy, Physiology, and Clinical Applications*. Detroit: Wayne State University Press.
- Lovstad, M., Funderud, I., Lindgren, M., Endestad, T., Due-Tønnessen, P., Meling, T., et al. (2012). Contribution of subregions of human frontal cortex to novelty processing. *J Cogn Neurosci*, 24(2), 378-395.
- Lundervold, A. J., Reinvang, I., & Lundervold, A. (1994). Characteristic patterns of verbal memory function in patients with Huntington's disease. *Scand J Psychol*, 35(1), 38-47.
- Mangels, J. A. (1997). Strategic processing and memory for temporal order in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychology*, 11(2), 207-221.

- Martone, M., Butters, N., Payne, M., Becker, J. T., & Sax, D. S. (1984). Dissociations between skill learning and verbal recognition in amnesia and dementia. *Arch Neurol*, 41(9), 965-970.
- Masucci, E. F., Borts, F. T., & Kurtzke, J. F. (1990). CT brainstem abnormalities in the differential diagnosis of Huntington's disease. *Comput Med Imaging Graph*, 14(3), 205-212.
- McGaugh, J. L. (2015). Consolidating memories. *Annu Rev Psychol*, 66, 1-24.
- Mesulam, M. M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol*, 28(5), 597-613.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2000). Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn*, 42(2), 183-200.
- Milham, M. P., Banich, M. T., & Barad, V. (2003). Competition for priority in processing increases prefrontal cortex's involvement in top-down control: an event-related fMRI study of the stroop task. *Brain Res Cogn Brain Res*, 17(2), 212-222.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 167-202.
- Milner, B., Corsi, P., & Leonard, G. (1991). Frontal-lobe contribution to recency judgements. *Neuropsychologia*, 29(6), 601-618.
- Minamimoto, T., & Kimura, M. (2002). Participation of the thalamic CM-Pf complex in attentional orienting. *J Neurophysiol*, 87(6), 3090-3101.

- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*, 50(4), 381-425.
- Mohr, E., Brouwers, P., Claus, J. J., Mann, U. M., Fedio, P., & Chase, T. N. (1991). Visuospatial cognition in Huntington's disease. *Mov Disord*, 6(2), 127-132.
- Montoya, A., Pelletier, M., Menear, M., Duplessis, E., Richer, F., & Lepage, M. (2006). Episodic memory impairment in Huntington's disease: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 44(10), 1984-1994.
- Moresi, S., Adam, J. J., Rijcken, J., & Van Gerven, P. W. (2008). Cue validity effects in response preparation: a pupillometric study. *Brain Res*, 1196, 94-102.
- Moss, M. B., Albert, M. S., Butters, N., & Payne, M. (1986). Differential patterns of memory loss among patients with Alzheimer's disease, Huntington's disease, and alcoholic Korsakoff's syndrome. *Arch Neurol*, 43(3), 239-246.
- Nadeau, S. E., Bowers, D., Jones, T. L., Wu, S. S., Triggs, W. J., & Heilman, K. M. (2014). Cognitive effects of treatment of depression with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Cogn Behav Neurol*, 27(2), 77-87.
- Naveh-Benjamin, M., Hussain, Z., Guez, J., & Bar-On, M. (2003). Adult age differences in episodic memory: further support for an associative-deficit hypothesis. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 29(5), 826-837.
- Nieuwenhuis, S., Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychol Bull*, 131(4), 510-532.

- Owen, A. M., Roberts, A. C., Hodges, J. R., Summers, B. A., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1993). Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain, 116 (Pt 5)*, 1159-1175.
- Paleacu, D. (2007). Tetrabenazine in the treatment of Huntington's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat, 3(5)*, 545-551.
- Paulsen, J. S. (2011). Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep, 11(5)*, 474-483.
- Peavler, W. S. (1974). Pupil size, information overload, and performance differences. *Psychophysiology, 11(5)*, 559-566.
- Peavy, G. M., Jacobson, M. W., Goldstein, J. L., Hamilton, J. M., Kane, A., Gamst, A. C., et al. (2010). Cognitive and functional decline in Huntington's disease: dementia criteria revisited. *Mov Disord, 25(9)*, 1163-1169.
- Peinemann, A., Schuller, S., Pohl, C., Jahn, T., Weindl, A., & Kassubek, J. (2005). Executive dysfunction in early stages of Huntington's disease is associated with striatal and insular atrophy: a neuropsychological and voxel-based morphometric study. *J Neurol Sci, 239(1)*, 11-19.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (2003). Dissociation between top-down attentional control and the time course of visual attention as measured by attentional dwell time in patients with mild cognitive impairment. *Eur J Neurosci, 18(2)*, 221-226.

- Petersen, A., & Gabery, S. (2012). Hypothalamic and Limbic System Changes in Huntington's Disease. *J Huntingtons Dis*, 1(1), 5-16.
- Pierce, B. H., Waring, J. D., Schacter, D. L., & Budson, A. E. (2008). Effects of distinctive encoding on source-based false recognition: further examination of recall-to-reject processes in aging and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol*, 21(3), 179-186.
- Pirogovsky, E., Gilbert, P. E., Jacobson, M., Peavy, G., Wetter, S., Goldstein, J., et al. (2007). Impairments in source memory for olfactory and visual stimuli in preclinical and clinical stages of Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, 29(4), 395-404.
- Porter, G., Troscianko, T., & Gilchrist, I. D. (2007). Effort during visual search and counting: insights from pupillometry. *Q J Exp Psychol (Colchester)*, 60(2), 211-229.
- Prettyman, R., Bitsios, P., & Szabadi, E. (1997). Altered pupillary size and darkness and light reflexes in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62(6), 665-668.
- Purdon, S. E., Mohr, E., Ilivitsky, V., & Jones, B. D. (1994). Huntington's disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Psychiatry Neurosci*, 19(5), 359-367.
- Raizada, R. D., & Poldrack, R. A. (2007). Challenge-driven attention: interacting frontal and brainstem systems. *Front Hum Neurosci*, 1, 3.

- Rajkowski, J., Majczynski, H., Clayton, E., & Aston-Jones, G. (2004). Activation of monkey locus coeruleus neurons varies with difficulty and performance in a target detection task. *J Neurophysiol*, *92*(1), 361-371.
- Rajkowski J, Kubiak P, Aston-Jones G. Correlations between locus coeruleus (LC) neural activity, pupil diameter and behavior in monkey support a role of LC in attention. Society for Neuroscience Abstracts. 1993;19:974.
- Ranganath, C., & Rainer, G. (2003). Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nat Rev Neurosci*, *4*(3), 193-202.
- Raposo, A., Han, S., & Dobbins, I. G. (2009). Ventrolateral prefrontal cortex and self-initiated semantic elaboration during memory retrieval. *Neuropsychologia*, *47*(11), 2261-2271.
- Redgrave, P., & Coizet, V. (2007). Brainstem interactions with the basal ganglia. *Parkinsonism Relat Disord*, *13 Suppl 3*, S301-305.
- Redgrave, P., Prescott, T. J., & Gurney, K. (1999). The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience*, *89*(4), 1009-1023.
- Reinhard, G., & Lachnit, H. (2002a). The effect of stimulus probability on pupillary response as an indicator of cognitive processing in human learning and categorization. *Biol Psychol*, *60*(2-3), 199-215.
- Reinhard, G., & Lachnit, H. (2002b). Evidence for the utilization of distinctive features in nonlinear discrimination problems. *Biol Psychol*, *61*(3), 277-292.
- Richer, F., & Beatty, J. (1985). Pupillary dilations in movement preparation and execution. *Psychophysiology*, *22*(2), 204-207.

- Richer, F., & Beatty, J. (1987). Contrasting effects of response uncertainty on the task-evoked pupillary response and reaction time. *Psychophysiology*, *24*(3), 258-262.
- Richer, F., Boulet, C., Maheu, G., Achim, A., & Chouinard, S. (2002). Frontal and striatal brain lesions increase susceptibility to masking in perceptual decisions. *Brain Cogn*, *50*(1), 90-94.
- Richer, F., Silverman, C., & Beatty, J. (1983). Response selection and initiation in speeded reactions: a pupillometric analysis. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, *9*(3), 360-370.
- Ridderinkhof, K. R., van den Wildenberg, W. P., Segalowitz, S. J., & Carter, C. S. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain Cogn*, *56*(2), 129-140.
- Robbins, T. W., & Rogers, R. D. (2000). Functioning of frontostriatal anatomical "loops" in mechanisms of cognitive control. In S. Monsell & J. Driver (Eds.), *Control of cognitive processes: attention and performance* (pp. 475-509). Cambridge: MIT Press.
- Robins Wahlin, T. B., & Byrne, G. J. (2012). Cognition in Huntington's Disease. In N. E. Tunali (Ed.), *Huntington's Disease - Core Concepts and Current Advances* (pp. 175-200). Europe: InTech/Open Access.
- Roman, M. J., Delis, D. C., Filoteo, J. V., Demadura, T. L., Paulsen, J., Swerdlow, N. R., et al. (1998). Is there a "subcortical" profile of attentional dysfunction? A

comparison of patients with Huntington's and Parkinson's diseases on a global-local focused attention task. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20(6), 873-884.

- Roos, R. A. (2010). Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*, 5(1), 40.
- Rosas, H. D., Koroshetz, W. J., Chen, Y. I., Skeuse, C., Vangel, M., Cudkovicz, M. E., et al. (2003). Evidence for more widespread cerebral pathology in early HD: an MRI-based morphometric analysis. *Neurology*, 60(10), 1615-1620.
- Rosas, H. D., Liu, A. K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R. J., Salat, D. H., et al. (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, 58(5), 695-701.
- Rub, U., Hentschel, M., Stratmann, K., Brunt, E., Heinsen, H., Seidel, K., et al. (2014). Huntington's disease (HD): degeneration of select nuclei, widespread occurrence of neuronal nuclear and axonal inclusions in the brainstem. *Brain Pathol*, 24(3), 247-260.
- Sackeim, H. A., Keilp, J. G., Rush, A. J., George, M. S., Marangell, L. B., Dormer, J. S., et al. (2001). The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 14(1), 53-62.
- Samuels, E. R., Hou, R. H., Langley, R. W., Szabadi, E., & Bradshaw, C. M. (2007). Modulation of the acoustic startle response by the level of arousal: comparison of clonidine and modafinil in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 32(11), 2405-2421.

- Samuels, E. R., & Szabadi, E. (2008). Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part II: physiological and pharmacological manipulations and pathological alterations of locus coeruleus activity in humans. *Curr Neuropharmacol*, 6(3), 254-285.
- Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063), 1257-1263.
- Sarter, M., Gehring, W. J., & Kozak, R. (2006). More attention must be paid: the neurobiology of attentional effort. *Brain Res Rev*, 51(2), 145-160.
- Satterthwaite, T. D., Green, L., Myerson, J., Parker, J., Ramaratnam, M., & Buckner, R. L. (2007). Dissociable but inter-related systems of cognitive control and reward during decision making: evidence from pupillometry and event-related fMRI. *Neuroimage*, 37(3), 1017-1031.
- Schacter, D. L. (1998). Memory and awareness. *Science*, 280(5360), 59-60.
- Schacter, D. L., Osowiecki, D., Kaszniak, A. W., Kihlstrom, J. F., & Valdiserri, M. (1994). Source memory: extending the boundaries of age-related deficits. *Psychol Aging*, 9(1), 81-89.
- Schacter, D. L., & Wiseman, A. L. (2006). Reducing memory errors: The distinctiveness heuristic. In R. R. Hunt & J. Worthen (Eds.), *Distinctiveness and memory* (pp. 89-107). New York, NY: Oxford University Press.
- Schmidt, S. R. (1991). Can we have a distinctive theory of memory? *Mem Cognit*, 19(6), 523-542.

- Serences, J. T., Yantis, S., Culbertson, A., & Awh, E. (2004). Preparatory activity in visual cortex indexes distractor suppression during covert spatial orienting. *J Neurophysiol*, *92*(6), 3538-3545.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. New York: Cambridge.
- Shadlen, M. N., & Kiani, R. (2013). Decision making as a window on cognition. *Neuron*, *80*(3), 791-806.
- Shimamura, A. P., & Squire, L. R. (1987). A neuropsychological study of fact memory and source amnesia. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, *13*(3), 464-473.
- Shimamura, AP, Squire, L.R., & Janowsky, J.S. (1991). What is the role of the frontal lobes in amnesic disorders ? . In L. HS, E. HM & B. AL (Eds.), *Frontal Lobe Function and Injury*. Oxford: Oxford University Press.
- Siegle, G. J., Steinhauer, S. R., Stenger, V. A., Konecky, R., & Carter, C. S. (2003). Use of concurrent pupil dilation assessment to inform interpretation and analysis of fMRI data. *Neuroimage*, *20*(1), 114-124.
- Siegle, G. J., Steinhauer, S. R., & Thase, M. E. (2004). Pupillary assessment and computational modeling of the Stroop task in depression. *Int J Psychophysiol*, *52*(1), 63-76.
- Sjogren, M. J., Hellstrom, P. T., Jonsson, M. A., Runnerstam, M., Silander, H. C., & Ben-Menachem, E. (2002). Cognition-enhancing effect of vagus nerve

- stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J Clin Psychiatry*, 63(11), 972-980.
- Smith, R. E. (2011). Providing support for distinctive processing: The isolation effect in young and older adults. *Psychol Aging*, 26(3), 744-51.
- Smith, Y., Raju, D. V., Pare, J. F., & Sidibe, M. (2004). The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends Neurosci*, 27(9), 520-527.
- Smith, Y., Surmeier, D. J., Redgrave, P., & Kimura, M. (2011). Thalamic contributions to Basal Ganglia-related behavioral switching and reinforcement. *J Neurosci*, 31(45), 16102-16106.
- Sprengelmeyer, R., Lange, H., & Homberg, V. (1995). The pattern of attentional deficits in Huntington's disease. *Brain*, 118 (Pt 1), 145-152.
- Steinhauer, S. R., Siegle, G. J., Condray, R., & Pless, M. (2004). Sympathetic and parasympathetic innervation of pupillary dilation during sustained processing. *Int J Psychophysiol*, 52(1), 77-86.
- Stergiou, V., Fotiou, D., Tsiptsios, D., Haidich, B., Nakou, M., Giantselidis, C., et al. (2009). Pupillometric findings in patients with Parkinson's disease and cognitive disorder. *Int J Psychophysiol*, 72(2), 97-101.
- Stocchi, F., & Brusa, L. (2000). Cognition and emotion in different stages and subtypes of Parkinson's disease. *J Neurol*, 247 Suppl 2, II114-121.
- Stuss, D. T., & Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annu Rev Psychol*, 53, 401-433.

- Subramaniam, S., Sixt, K. M., Barrow, R., & Snyder, S. H. (2009). Rhes, a striatal specific protein, mediates mutant-huntingtin cytotoxicity. *Science*, *324*(5932), 1327-1330.
- Sylvester, C. Y., Wager, T. D., Lacey, S. C., Hernandez, L., Nichols, T. E., Smith, E. E., et al. (2003). Switching attention and resolving interference: fMRI measures of executive functions. *Neuropsychologia*, *41*(3), 357-370.
- Szabadi, E., & Bradshaw, C. M. (1996). Autonomic pharmacology of α 2-adrenoceptors. *J Psychopharmacol*, *10*(S.3), 6-18.
- Tabrizi, S. J., Cleeter, M. W., Xuereb, J., Taanman, J. W., Cooper, J. M., & Schapira, A. H. (1999). Biochemical abnormalities and excitotoxicity in Huntington's disease brain. *Ann Neurol*, *45*(1), 25-32.
- Thaiss, L., & Petrides, M. (2003). Source versus content memory in patients with a unilateral frontal cortex or a temporal lobe excision. *Brain*, *126*(Pt 5), 1112-1126.
- Theofilopoulos, N., McDade, G., Szabadi, E., & Bradshaw, C. M. (1995). Effects of reboxetine and desipramine on the kinetics of the pupillary light reflex. *Br J Clin Pharmacol*, *39*(3), 251-255.
- Troyer, A. K., Winocur, G., Craik, F. I., & Moscovitch, M. (1999). Source memory and divided attention: reciprocal costs to primary and secondary tasks. *Neuropsychology*, *13*(4), 467-474.

- Uc, E. Y., Skinner, R. D., Rodnitzky, R. L., & Garcia-Rill, E. (2003). The midlatency auditory evoked potential P50 is abnormal in Huntington's disease. *J Neurol Sci*, 212(1-2), 1-5.
- van den Bogaard, S. J., Dumas, E. M., Acharya, T. P., Johnson, H., Langbehn, D. R., Scahill, R. I., et al. (2010). Early atrophy of pallidum and accumbens nucleus in Huntington's disease. *J Neurol*.
- van den Bogaard, S. J., Dumas, E. M., Acharya, T. P., Johnson, H., Langbehn, D. R., Scahill, R. I., et al. (2011). Early atrophy of pallidum and accumbens nucleus in Huntington's disease. *J Neurol*, 258(3), 412-420.
- Van Gerven, P.W., Paas, F., Van Merriënboer, J.J., & Schmidt, H.G. (2004). Memory load and the cognitive pupillary response in aging. *Psychophysiology*, 41(2), 167-174.
- Verfaellie, M., Rapcsak, S. Z., Keane, M. M., & Alexander, M. P. (2004). Elevated false recognition in patients with frontal lobe damage is neither a general nor a unitary phenomenon. *Neuropsychology*, 18(1), 94-103.
- Verney, S. P., Granholm, E., & Dionisio, D. P. (2001). Pupillary responses and processing resources on the visual backward masking task. *Psychophysiology*, 38(1), 76-83.
- von Restorff, H. (1933). Über die Wirkung von Bereichsbildungen im Spurenfeld. *Psychol Forsch*(18), 299-342.
- Watkins, L. H., Rogers, R. D., Lawrence, A. D., Sahakian, B. J., Rosser, A. E., & Robbins, T. W. (2000). Impaired planning but intact decision making in early

- Huntington's disease: implications for specific fronto-striatal pathology. *Neuropsychologia*, 38(8), 1112-1125.
- Weingartner, H., Caine, E. D., & Ebert, M. H. (1979). Imagery, encoding, and retrieval of information from memory: some specific encoding--retrieval changes in Huntington's disease. *J Abnorm Psychol*, 88(1), 52-58.
- Weintraub, S., Wicklund, A. H., & Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(4), a006171.
- Wickens, J. R., Kotter, R., & Alexander, M. E. (1995). Effects of local connectivity on striatal function: stimulation and analysis of a model. *Synapse*, 20(4), 281-298.
- Wilson, R. S., Como, P. G., Garron, D. C., Klawans, H. L., Barr, A., & Klawans, D. (1987). Memory failure in Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, 9(2), 147-154.
- Wise, S. P., Murray, E. A., & Gerfen, C. R. (1996). The frontal cortex-basal ganglia system in primates. *Crit Rev Neurobiol*, 10(3-4), 317-356.
- Zakzanis, K. K. (1998). The subcortical dementia of Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20(4), 565-578.
- Zweig, R. M., Ross, C. A., Hedreen, J. C., Peyser, C., Cardillo, J. E., Folstein, S. E., et al. (1992). Locus coeruleus involvement in Huntington's disease. *Arch Neurol*, 49(2), 152-156.

