

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

**RÔLE DU SYSTÈME DOPAMINERGIQUE NIGROSTRIATAL DANS LE
REGROUPEMENT SÉQUENTIEL DE MOUVEMENTS LORS DE
L'APPRENTISSAGE MOTEUR**

THÈSE
PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
PIERRE-LUC GILBERT TREMBLAY

DECEMBRE 2010

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.01-2006). 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.»

REMERCIEMENTS

Cet ouvrage est l'aboutissement de nombreuses années de travail qui n'auraient pas été possibles sans le support de nombreuses personnes. Un merci particulier à Marc-André Bédard, mon directeur de thèse, pour m'avoir offert l'opportunité de ce travail unique, pour l'encadrement et pour toutes les autres opportunités académiques et scientifiques. Merci à Pierre Blanchet pour le support et les connaissances scientifiques transmises. Sans votre apport, le volet animal de cette thèse aurait été impossible. Un merci particulier à Richard Courtemanche pour la collaboration importante avec notre équipe de travail. L'apport de tes connaissances en électrophysiologie est énorme et le résultat final de cette thèse ne permet pas d'en rendre compte. Le projet ambitieux dans lequel nous nous sommes lancés était passionnant. Merci à mon collègue Maxime pour son aide et sa passion. Je me rappellerai toujours nos anecdotes savoureuses émanant de la collaboration simienne-humaine. J'aimerais aussi profiter de l'occasion pour remercier Dominic Langlois et Marie-Thérèse Parent pour leur aide inestimable. Merci aussi à François Paquet pour les possibilités professionnelles et l'aide continue. Tu m'as influencé de plus d'une manière. Merci et bonne chance à mes collègues de laboratoire (Mark, Victoire, Guillaume, Maxime et Marilyn).

Sur le plan financier, un merci particulier aux IRSC et au FRSQ pour les bourses d'études. Merci aussi à Pfizer Canada pour l'accès à une drogue peu utilisée (sumanirole). Merci aussi au directeur général et au directeur des études du collège Jean-De-Brébeuf pour leur confiance.

Merci à Valérie. Incroyable que tu sois encore à mes côtés après toutes ces années! Nous avons bâtis quelque chose de grand et c'est juste le début. Je t'aime beaucoup. Christiane et Rejean, vous êtes une part importante de ce que je suis maintenant. Votre support inconditionnel a été et est toujours important.

Merci à Véronique pour le support moral et pour tes grosses qualités qui ont embelli mes heures passées à l'UQAM. Ton amitié compte beaucoup. Merci à Marc Thibault, avec moi depuis le début dans cette aventure. Merci aussi à Maxime Philibert, Martin Lemay, Marie-Julie Potvin, Sébastien Marti, Valérie Drolet, Sébastien Bureau et Étienne Roy pour leur support et leur amitié.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	II
TABLE DES MATIÈRES.....	IV
LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES.....	VI
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	VII
RÉSUMÉ	IX
CHAPITRE I INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
1.1 LES HABILITÉS MOTRICES.....	2
1.2 LES DIFFÉRENTS TYPES D'HABILITÉS MOTRICES.....	4
1.3 L'ÉVALUATION DE L'APPRENTISSAGE MOTEUR.....	7
1.4 NEUROPHYSIOLOGIE DE L'APPRENTISSAGE DE SÉQUENCES MOTRICES.....	10
1.4.1 <i>Le rôle du cortex cérébral</i>	11
1.4.2 <i>Le rôle du cervelet</i>	14
1.4.3 <i>Le rôle des NGC</i>	16
1.4.4 <i>Organisation neuronale du striatum et mouvements adaptés</i>	21
1.5 IMPLICATION DE LA DOPAMINE DANS L'APPRENTISSAGE.....	22
1.6 LA DOPAMINE ET L'APPRENTISSAGE DE SÉQUENCES MOTRICES	24
1.7 RÔLE DE LA DOPAMINE DANS LA CONSOLIDATION	28
CHAPITRE II PROBLÉMATIQUE ET HYPOTHÈSES DE RECHERCHE POUR LA PREMIÈRE ÉTUDE	33
2.1 PROBLÉMATIQUE	34
2.2 OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE LA PREMIÈRE ÉTUDE	35
CHAPITRE III PREMIER ARTICLE L'APPRENTISSAGE DE SÉQUENCES MOTRICES CHEZ LE PRIMATE: LE RÔLE DES RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES D2 DANS LE REGROUPEMENT SÉQUENTIEL LORS DE LA CONSOLIDATION.	36
3.1 RÉSUMÉ.....	38
3.2 ABSTRACT	40
3.3 INTRODUCTION	41
3.4 MATERIALS AND METHODS	43
3.4.1 <i>Animals</i>	43
3.4.2 <i>Drug protocol</i>	43
3.4.3 <i>Behavioral task</i>	45
3.4.4 <i>Training protocol</i>	46
3.4.5 <i>Movement learning measurements</i>	47
3.5 RESULTS	49
3.6 DISCUSSION.....	52
3.7 CONCLUSION	58
3.8 REFERENCES	59
3.9 FIGURE CAPTION.....	63
CHAPITRE IV PROBLÉMATIQUE ET HYPOTHÈSES DE RECHERCHE POUR LA DEUXIÈME ÉTUDE	70
4.1 RETOUR SUR LES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE 1	71
4.2 OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE LA SECONDE ÉTUDE	72

CHAPITRE V – DEUXIEME ARTICLE LE CHUNKING MOTEUR PRESENT DANS L’APPRENTISSAGE D’UNE SEQUENCE MOTRICE EST UN PROCESSUS DEPENDANT DE LA DOPAMINE : UNE ETUDE REALISEE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE PARKINSON.....	74
5.2 ABSTRACT	77
5.3 INTRODUCTION	78
5.4 MATERIALS AND METHODS	80
5.4.1 <i>Subjects</i>	80
5.4.2 <i>Experimental Procedure</i>	81
5.4.3 <i>Outcome measures</i>	83
5.4.5 <i>Statistical analyses</i>	84
5.5 RESULTS	85
5.6 DISCUSSION.....	89
5.7 REFERENCES	95
5.8 FIGURE CAPTION	98
CHAPITRE VI DISCUSSION GÉNÉRALE.....	106
6.1 LA DOPAMINE, LE STRIATUM ET L’APPRENTISSAGE DE SEQUENCES DE MOUVEMENTS	107
6.2 RELATION ENTRE LE REGROUPEMENT SEQUENTIEL (CHUNKING) DE MOUVEMENTS ET LA CONSOLIDATION DE L’APPRENTISSAGE MOTEUR.	109
6.3 ANOMALIES CLINIQUES DU REGROUPEMENT SEQUENTIEL DE MOUVEMENTS	114
6.4 SPECIFICITES DU SYSTEME DOPAMINE IMPLIQUE DANS LE REGROUPEMENT MOTEUR SEQUENTIEL	117
6.5 ÉTUDES FUTURES A REALISER.....	120
6.5 CONCLUSION	121
REFERENCES	122

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Introduction :

FIGURE 1.1 LES DEUX CONTINUUMS PROPOSES DANS L'ÉTUDE DES MOUVEMENTS.	4
FIGURE 1.2 ANATOMIE DÉTAILLÉE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX ET DES DIFFÉRENTES PROJECTIONS D'UNE STRUCTURE A L'AUTRE.	17

Article 1

FIGURE 3.9.1 TASK AND PROTOCOL DESCRIPTION.....	63
FIGURE 3.9.2 : PERFORMANCE DURING THE BASELINE CONDITION (OVERLEARNED SEQUENCE)	64
FIGURE 3.9.3: LEARNING STAGE SEPARATION AND FLUCTUATION SCORE FOR THE LEARNING OF NEW SEQUENCES IN EACH MONKEY	65
FIGURE 3.9.4: CHUNKING SCORE FOR THE STAGE 2 OF THE LEARNING OF NEW SEQUENCES.....	66
FIGURE 3.9.5 : RAW DATA AND FILTERED CURVES DURING THE OVER-LEARNED SEQUENCE RECALLS, FOR EACH MONKEY, IN EACH DRUG CONDITION.....	67

Article 2

TABLEAU 5.8.1 SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL FEATURES OF THE SAMPLE	98
FIGURE 5.8.1: SCHEMATIC REPRESENTATION OF THE TASK	99
FIGURE 5.8.2: PROGRESSIVE CHUNKING IN A TYPICAL PD PATIENT IN THE ON- AND OFF-LEVODOPA CONDITIONS	101
FIGURE 5.8.3: COMPARISON OF THE MEAN EXECUTION TIME (<i>ET</i>) AND THE CHUNKING SCORE BETWEEN THE FIRST AND THIRD BLOCKS OF TRIALS, FOR THE PD PATIENTS AND CONTROL SUBJECTS. VERTICAL BARS CORRESPOND TO STANDARD ERROR	103
FIGURE 5.8.4 : COMPARISON OF THE MEAN EXECUTION TIME (<i>ET</i>) AND THE CHUNKING SCORE BETWEEN THE PRESERVED AND BROKEN CHUNKS CONDITIONS (FOURTH AND FIFTH BLOCKS OF TRIALS), FOR THE PD PATIENTS AND CONTROL SUBJECTS. VERTICAL BARS CORRESPOND TO STANDARD ERROR	104
FIGURE 5.8.5 : MEAN NUMBER OF TRIALS WITHIN EACH BLOCK.....	105

Discussion générale

TABLEAU 6.1 COMPARAISON DE LA DISTRIBUTION DES RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES DANS LES PRINCIPALES RÉGIONS DU CERVEAU DE RAT ET DU CERVEAU HUMAIN. (TIRÉE DE BORDET, 2004).....	119
---	-----

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Texte en français

SRT : Tâche de temps de réaction sériel

BP : Boutons-poussoirs

NGC : Noyaux gris centraux

AMP : Aire motrice pré supplémentaire

AMS : Aire motrice supplémentaire

M1 : Aire motrice primaire

GPi : Globus Pallidus interne

GPe : Globus Pallidus externe

NST : Noyaux sous-thalamiques

SNpc : Substance noire pars compacta

SNpr : Substance noire pars réticulata

NEM : Neurones épineux moyens (Medium Spiny Cells)

NTA : Neurone toniquement actif (Tonically Active Neurons)

MPTP : 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

DLT : Dépression à long terme

PLT : Potentialisation à long terme

AMPA : acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartic acid

Texte en anglais

D₂R: D₂ receptor

D₁R: D₁ receptor

AIMS: Abnormal Involuntary Movements Scale

RT: Reaction Time

MVT: Movement Time

DA: Dopamine

PD: Parkinson's Disease

¹²³I-IBZM: ¹²³I-Iodo-benzamide

MMSE: Mini Mental State Examination

GDS: Geriatric Depression Scale

6-OHDA: 6 hydroxydopamine

ET: Execution Time

RÉSUMÉ

En neuropsychologie, l'apprentissage de séquences motrices est souvent divisé en deux stades distincts. Un premier stade caractérisé par une amélioration rapide, et un second au cours duquel l'amélioration est plus modeste et s'étend sur une plus longue période. Au terme de ce second stade, les performances sont stables et sont alors considérées comme étant consolidées. Les processus impliqués dans cette consolidation sont peu connus, mais impliqueraient un regroupement (chunking) de mouvements isolés, c'est-à-dire une unification séquentielle favorisant le glissement d'un mouvement à un autre. D'après plusieurs auteurs, le chunking de mouvements impliquerait le système dopaminergique nigrostrié. La présente thèse cherche donc à vérifier, chez l'animal comme chez l'humain, l'hypothèse dopaminergique du chunking au cours du processus de consolidation de séquences motrices.

Le premier article explore le rôle de la dopamine dans la consolidation d'une séquence motrice, chez deux primates (*Cebus Apella*). Les animaux doivent d'abord apprendre puis stabiliser (consolider) leurs performances pour une séquence motrice de base, qui consiste à appuyer successivement sur trois boutons poussoirs disposés à des emplacements spécifiques. Par la suite, trois conditions expérimentales se succèdent dans lesquelles le troisième bouton est disposé à différents emplacements, forçant alors un réajustement (apprentissage) de la séquence motrice de base. Ces trois conditions expérimentales sont : (1) Apprentissage sans l'injection de drogues; (2) Apprentissage avec l'injection d'un antagoniste (raclopride) dopaminergique des récepteurs D2 et; (3) Apprentissage avec l'injection successive d'un agoniste (sumanirole) et d'un antagoniste (raclopride) dopaminergique des récepteurs D2.

Les résultats montrent que le raclopride n'affecte en rien la séquence motrice de base, qui avait été bien consolidée. En revanche, la consolidation d'une nouvelle séquence motrice est fortement perturbée, tel que le révèlent les performances fluctuantes et la fragmentation des mouvements constituant la séquence. Cet effet délétère du raclopride est réduit pour un animal et complètement renversé pour l'autre dans la condition où le sumanirole a été injecté avant le raclopride. Il s'agit de la première étude montrant l'induction, suivi de la réversibilité de troubles de consolidation et de regroupement moteur séquentiel (chunking), à la suite du blocage de la transmission dopaminergique. Il est possible de conclure au rôle prépondérant de la dopamine et des récepteurs D2 dans un tel processus.

La seconde étude de cette thèse porte sur le chunking de mouvements au cours de l'apprentissage moteur chez des personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Les sujets sont soumis à deux séances d'apprentissage de séquences motrices composées de quatorze mouvements. Une des deux séances est effectuée lorsque le patient est privé de sa médication dopaminergique (OFF). La seconde est réalisée

lorsque le patient est sous sa médication dopaminergique (ON). Un groupe de sujets sains effectue aussi ces deux séances d'expérimentation. Les résultats montrent que tous les sujets apprennent la séquence motrice. Toutefois, un regroupement séquentiel (chunking) des mouvements s'installe progressivement chez les sujets sains et les sujets ON, mais pas chez les sujets OFF.

Une autre condition expérimentale a été administrée, dans laquelle des nouvelles séquences doivent être exécutées d'emblée, et pour lesquelles les regroupements séquentiels formés par chaque individu dans la condition expérimentale précédente ont été, soit préservés, soit brisés. Les sujets sains et les sujets ON montrent de meilleures performances dans la condition « regroupements préservés », par rapport à la condition « regroupements brisés ». En revanche, les sujets OFF ne montrent pas de différences entre les deux conditions. Ce dernier groupe semble donc ne pas tirer avantage des regroupements de mouvements effectués précédemment, et ceci serait lié à la transmission dopaminergique déficitaire chez eux.

Les résultats de cette thèse confirment le rôle prépondérant que joue la dopamine dans le processus de regroupement (chunking) des mouvements isolés en séquence motrice. Plusieurs évidences de la littérature et la nature des lésions connues dans la MP nous portent à croire que le système dopaminergique nigrostrié serait plus particulièrement mis en cause.

Mots clés : apprentissage de séquences motrices, habiletés motrices, apprentissage moteur, dopamine, noyaux gris centraux, consolidation, regroupement séquentiel (chunking).

CHAPITRE I
Introduction générale

1.1 Les habiletés motrices

L'apprentissage de mouvements est nécessaire pour la survie de l'espèce humaine car cela lui permet d'interagir avec son environnement. Que ce soit pour prendre des objets, se déplacer ou communiquer, la plupart des activités humaines nécessitent la réalisation de mouvements dirigés vers un but. Les mouvements sont parties intégrantes de ce qui est convenu d'appeler les **habiletés motrices**, lesquelles sont généralement acquises avec la pratique (Willingham, 1998). Ces habiletés constituent l'aboutissement de processus d'apprentissage qui sont, pour la plupart, inconscients pour le sujet. Les connaissances scientifiques permettant de mieux comprendre l'apprentissage des mouvements et d'habiletés motrices proviennent de différents champs d'études comme la kinésiologie, la psychologie, la physiologie et, plus généralement, les neurosciences. Chacune de ces disciplines, avec son vocabulaire propre et ses schèmes de références, influencera le travail de cette thèse. Mais avant tout, il incombe de mieux comprendre les méthodes et les paradigmes théoriques entourant l'étude des habiletés motrices.

Les connaissances dans un champ d'études sont souvent tributaires de la classification ou de la taxonomie qui y prévaut. L'étude du mouvement n'échappe pas à cette règle. On classe souvent les habiletés motrices de façon descriptive, en tentant d'y intégrer les concepts théoriques et physiologiques les plus acceptés. Ainsi, il est convenu de concevoir les habiletés motrices selon deux classifications. Une première implique la prédictibilité de l'environnement dans lequel l'habileté est produite. Le degré de prédictibilité détermine à son tour s'il s'agit de mouvements plus ou moins ouverts ou fermés. Les mouvements ouverts sont des habiletés motrices pour lesquelles il est difficile de prévoir les changements dans l'environnement. Le hockey est rempli de situation de ce type. Un attaquant doit choisir, à l'approche du défenseur adverse, de le déjouer, de passer à un coéquipier, de se débarrasser de la rondelle ou

de faire demi-tour pour mieux s'organiser. La décision dépendra de plusieurs paramètres difficilement prévisibles à l'avance. Le mouvement ne peut donc pas être planifié et l'individu se doit de s'adapter rapidement. À l'autre extrémité du spectre existent les mouvements fermés. Ces mouvements se réalisent dans un environnement stable ou peu variable (ou alors il peut changer, mais d'une manière très prévisible). Lancer une boule de quille correspond à ce type de mouvements.

Une seconde classification des habiletés motrices implique de connaître les caractéristiques propres aux mouvements composant cette ou ces habiletés (Schmidt & Lee, 1998). Ainsi, les mouvements discrets sont ceux qui impliquent un début et une fin identifiable. L'action de frapper un ballon ou signer un document en sont des exemples. La fin du mouvement est clairement identifiée. Les mouvements discrets peuvent faire appel à des habiletés cognitives plus ou moins complexes, comme choisir entre plusieurs mouvements, selon la nature d'un stimulus. À l'inverse, ils peuvent aussi être purement moteurs et stéréotypés. À l'opposé des mouvements discrets, il existe aussi des mouvements continus. Ceux-ci n'ont pas de début ou de fin particulière. Le comportement doit continuer jusqu'à ce qu'il soit arbitrairement arrêté. L'action de tourner un volant lors de la conduite de son véhicule automobile est un exemple de ce type d'habileté. Au centre du continuum existent les mouvements sériels **ou séquentiels**. Ces mouvements sont faits d'une série de mouvements individuels reliés les uns aux autres pour en faire un tout (Schmidt & Lee, 1998). L'action de démarrer sa voiture, se faire un café ou danser font partie de ce type de mouvements ou d'habileté. C'est particulièrement sur ce type d'habileté que porte cette thèse. (voir figure 1)

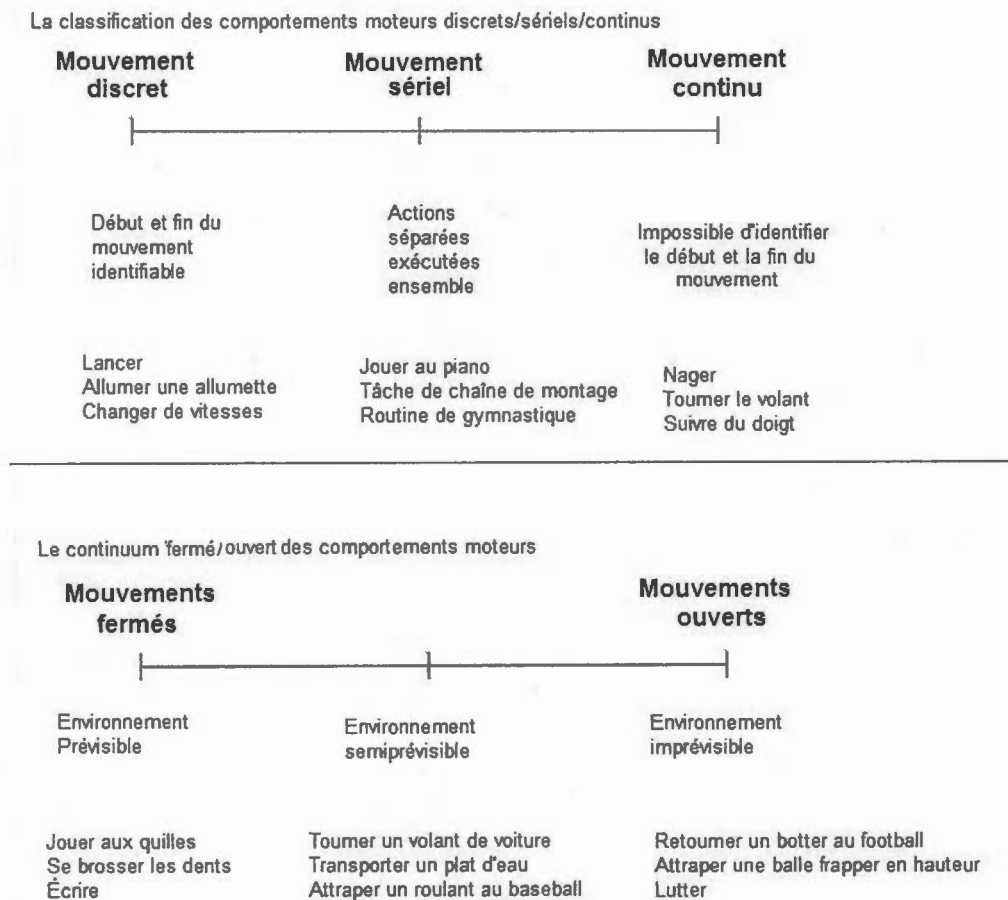


Figure 1.1 Les deux continuums proposés dans l'étude des mouvements.
(Tiré de Schmidt et Lee, 1998)

1.2 Les différents types d'habiletés motrices

Les mouvements séquentiels ont été parmi les premiers phénomènes analysés en psychologie comportementale (Rhodes, Bullock, Verwey, Averbek, & Page, 2004). On définissait alors la séquence motrice comme une suite de plusieurs mouvements individuels, effectués dans un but précis. Un des grands paradigmes issus des premières recherches stipulait que les séquences de mouvements

survenaient lorsque la rétroaction sensorielle causée par un premier mouvement déclenchait automatiquement le suivant. Ce phénomène était appelé réflexe d'enchaînement stimulus-réponse (stimulus-response reflex chaining). Cette perception a été contredite par la suite, lorsque des chercheurs ont montré que les séquences de mouvements peuvent être produites en l'absence de toute rétroaction sensorielle (Keele, 1968). Dès lors, on réalisa que les séquences de mouvements peuvent être élaborées avant que la séquence ne soit initiée et, par conséquent, sans être influencée par une rétroaction périphérique (Lashley, 1917). Des mécanismes internes permettraient donc le contrôle des séquences de mouvements.

L'intérêt pour l'étude de l'apprentissage moteur en neuropsychologie découle, en partie, des travaux effectués sur H.M., un patient ayant subi une résection bilatérale des hippocampes cérébraux, afin de soigner une épilepsie réfractaire aux traitements médicamenteux (Scoville, Milner, Milner, & Milner, 1957; Scoville & Milner, 1957). C'est à partir de ces travaux qu'est née la distinction entre les apprentissages déclaratifs et procéduraux. En effet, H.M. était incapable de retenir du nouveau contenu déclaratif (une date, un nom, ou un visage), mais était capable de s'améliorer sur des tâches impliquant des habiletés motrices (dessins en miroir ou nouvelles manipulations d'outils) (Corkin, 1984). D'autres études impliquant des sujets amnésiques avec lésions d'encéphaliques ont permis de répliquer ces résultats. Cohen et Squire (1980) et Squire (1982) émirent donc l'hypothèse que l'apprentissage déclaratif dépendait de systèmes mnésiques hippocampo-encéphaliques alors que l'apprentissage procédural (habiletés) relevait d'autres structures. Les habiletés motrices font partie du registre des apprentissages procéduraux.

L'apprentissage moteur correspond à un ensemble de processus conduisant, avec l'expérience, à des changements des capacités à répondre à une situation ou un contexte particulier, avec un maximum d'efficacité et un minimum d'énergie

(Guthrie, 1952). Ce type d'apprentissage a été décomposé en deux étapes successives, ponctuées de sous étapes, menant vers l'atteinte d'une performance optimale et stable dans le temps. Selon Halsband et Lange (2006), la première étape est une phase d'acquisition rapide. Celle-ci correspond à une grande amélioration de la performance, en quelques essais, parfois même au cours d'une seule séance d'exposition. Cette phase en est une d'ajustement, car le sujet doit créer une nouvelle association entre les indices sensoriels qu'il perçoit et le mouvement à exécuter. Les sujets modifient leurs mouvements en fonction des stimuli visuels ou proprioceptifs propres aux mouvements à effectuer (Imamizu & Shimojo, 1995). Puisque le sujet doit porter attention aux indices sensorimoteurs nécessaires pour la création de l'association sensorimotrice arbitraire, cette phase nécessite davantage de ressources attentionnelles (Petersen, Corbetta, Miezin, & Shulman, 1994). La performance est alors fluctuante d'un essai à l'autre, le sujet adaptant ainsi cette dernière en fonction des essais et des erreurs qu'il commet.

L'apprentissage évolue ensuite vers une phase d'amélioration plus lente, ou plus graduelle (Karni et al., 1998; Nudo, Milliken, Jenkins, & Merzenich, 1996). Lorsque le sujet a appris les associations sensorimotrices, les informations visuelles sont transformées rapidement et précisément en réponse motrice appropriée au contexte. Le sujet raffine alors progressivement sa performance, ses fluctuations diminuent. Cette seconde phase d'apprentissage est aussi appelée phase lente. Certains auteurs affirment que graduellement la performance s'automatise, c'est-à-dire qu'elle nécessite moins de ressources attentionnelles (Doyon, Bellec, et al., 2009) et dépend de moins en moins de la rétroaction sensorielle (Keele, 1968; Preitlowky, 1977).

Entre les deux stades d'apprentissage, certains auteurs parlent d'une autre étape, intermédiaire, appelée consolidation, au cours de laquelle se produit un gain supplémentaire des performances suivant une période de latence, ou de repos (Doyon,

Penhune, & Ungerleider, 2003). Bien que nous ne contestions pas ce phénomène d'apprentissage « hors ligne », l'utilisation du terme consolidation pose ici un certain problème conceptuel. En effet, si l'on considère que la consolidation mnésique est un phénomène d'intensification de la trace mnésique et de la résistance à l'interférence (Hebb, 1949), il semble plus approprié de conserver ce terme pour décrire une stabilisation des performances. Une fois consolidée, une habileté motrice devrait être produite de manière optimale et stable, c'est-à-dire avec un minimum de fluctuations d'un essai à l'autre. Il s'agit donc là du sens propre que nous comptons accorder à ce terme dans le présent ouvrage.

1.3 L'évaluation de l'apprentissage moteur

L'apprentissage moteur englobe les séquences motrices et l'adaptation motrice (Doyon et al., 2003). Cette dernière est davantage liée aux capacités d'adaptation des mouvements face aux exigences de l'environnement (Doyon, Korman, et al., 2009). L'adaptation motrice ne fait pas partie de la présente thèse et son évaluation expérimentale ne sera pas couverte ici.

Les tâches utilisées pour étudier les séquences motrices sont nombreuses. Elles peuvent impliquer les membres supérieurs ou inférieurs, la musculature axiale ou distale. Elles peuvent couvrir des séquences linguistiques ou encore une série d'actions complexes, volontaires ou automatisées. Elles peuvent aussi être fermées ou ouvertes. Toutefois, par souci d'uniformité avec les tâches utilisées dans cette thèse et afin de permettre une analyse en profondeur de ces tâches nous nous en tiendrons à celles impliquant la réalisation de mouvements fermés des membres supérieurs. Ces tâches nécessitent presque toutes un contrôle volontaire. Il s'agit le plus souvent de mouvements de petite amplitude pouvant être rapidement effectués en séquences. La plupart de ces tâches nécessitent peu d'entraînement, ce qui facilite les manipulations expérimentales.

Chez le rat, on a surtout utilisé les comportements de toilettage pour étudier les mouvements à l'intérieur d'une séquence. Ceux-ci se produisent toujours selon un ordre prédéterminé (Berridge & Whishaw, 1992). Les mouvements faisant partie des séquences de toilettage peuvent être exécutés à l'intérieur d'une séquence rigide (lorsque le rat se nettoie) ou en dehors d'une telle situation. Il est alors possible d'étudier les décharges neuronales liées aux mouvements dans ces deux contextes particuliers. Des études lésionnelles peuvent aussi être effectuées pour connaître le rôle des différentes structures dans l'exécution de mouvements en séquences. Il est toutefois impossible d'étudier l'apprentissage proprement dit avec cette technique, car ces mouvements sont innés, et non acquis avec l'expérience.

Domenger et al. (2007) ont développé une tâche de temps de réaction sériel (SRT) pour rongeurs ayant mené à plusieurs travaux sur l'apprentissage de séquences motrices et dont les résultats seront présentés plus loin (Bailey & Mair, 2006; Christie & Dalrymple-Alford, 2004; Christie & Hersch, 2004; Domenger & Schwarting, 2006). Dans cette tâche, les rats doivent répondre à des stimuli visuels par des mouvements de pointage du museau qui sont détectés par des capteurs lasers. Cette tâche est complexe pour un rongeur et, par conséquent, semble assez éloignée de celles utilisées chez l'humain pour étudier les séquences motrices.

Chez le primate, les tâches sont plus nombreuses et plus près des niveaux de difficulté rencontrés chez l'humain. Matsumoto, Hanakawa, Maki, Graybiel, & Kimura (1999) utilisent un appareil contenant plusieurs boutons-poussoirs (BP) pouvant être illuminés les uns à la suite des autres. Le primate doit apprendre la séquence en appuyant sur les BP illuminés dans un ordre précis. L'apprentissage se mesure par les changements de vitesse et de précision du mouvement séquentiel. Ce type de tâche a l'avantage d'être simple à apprendre, le sujet n'ayant qu'à répondre aux stimuli présentés dans un ordre donné. Une autre tâche est connue sous le nom de 2xN. Celle-ci implique aussi d'appuyer sur des séries de BP, mais ces derniers sont

toujours présentés en paires. L'animal doit apprendre, par essais et erreurs, quelle sera la bonne séquence de BP à chacune des paires présentées au cours de la séquence, laquelle peut contenir jusqu'à cinq paires successives (Hikosaka, Rand, Miyachi, & Miyashita, 1995; Miyachi, Hikosaka, & Lu, 2002; Miyachi, Hikosaka, Miyashita, Karadi, & Rand, 1997). Des temps de réaction de choix (le temps écoulé entre l'illumination de la paire et l'appui sur le premier BP) et des temps de mouvement (le temps écoulé entre l'appui sur le premier et le second BP) peuvent alors être enregistrés pour chaque paire. Cette tâche permet de segmenter la séquence motrice à partir des paires de BP qui génèrent chacun des mouvements isolés. Elle permet aussi de visualiser les endroits de la séquence où les mouvements sont regroupés, et ceux où les mouvements restent isolés. Ces tâches, couplées à des techniques d'expérimentation lésionnelle (Miyachi et al., 2002; Miyachi et al., 1997), d'enregistrements cellulaires (Hikosaka, Miyashita, Miyachi, Sakai, & Lu, 1998; Hikosaka et al., 1995; Shima & Tanji, 1998, 2000) et d'administration d'agents pharmacologiques (Nakamura, Sakai, & Hikosaka, 1999), ont permis de connaître le rôle de nombreuses structures impliquées dans l'apprentissage de séquences. La tâche 2xN présente également l'avantage de pouvoir être utilisée chez l'humain (Sakai et al. 2003). On utilise alors un nombre plus élevé de paires de BP.

Plusieurs études traitant d'apprentissage de séquences motrices chez l'humain utilisent la production de mouvements explicitement connue par le participant. Les séquences sont alors composées de six à huit mouvements de doigts à réaliser sur un clavier. Un stimulus spécifique à chacune des touches doit déclencher le mouvement. Comme pour la tâche de Matsumoto et al. (1999) chez le primate, chaque stimulus apparaît immédiatement après le mouvement précédent. Ces tâches de séquences digitales sont surtout utilisées en imagerie cérébrale fonctionnelle en raison de l'avantage que procurent les mouvements discrets des doigts. La tâche de temps de réaction sériel (SRT) développée par Nissen et Bullemer (1987) a été l'une des plus utilisées en neuropsychologie. Les participants sont face à un clavier de quatre

boutons placés sous quatre stimuli lumineux. Ils doivent alors appuyer sur le bouton correspondant au stimulus activé. Ce type de tâche est donc implicite dans la mesure où le sujet ne sait pas qu'il aura à apprendre une séquence bien définie. Les participants s'améliorent (temps de réaction, nombre d'erreurs) sans se rendre compte qu'ils apprennent une séquence. Bien que cette tâche ait été très utilisée, elle présente l'inconvénient de mal distinguer la composante implicite de l'apprentissage moteur et la composante explicite de la séquence lumineuse. L'intérêt principal de la SRT vient de son utilisation massive sur des populations cliniques, surtout chez les sujets avec lésions des noyaux gris centraux (NGC) (Brown et al., 2003; Ferraro, Balota, & Connor, 1993; Pascual-Leone et al., 1993; Pascual-Leone, Grafman, & Hallett, 1994; Shin & Ivry, 2003; J. G. Smith & McDowall, 2004; Stefanova, Kostic, Ziropadja, Markovic, & Ocic, 2000; Werheid, Ziessler, Nattkemper, & Yves von Cramon, 2003).

Toujours chez l'humain, certains auteurs ont utilisé un stylet et une tablette graphique sur laquelle le participant devait tracer une ligne reliant le centre de la tablette à huit cibles s'illuminant dans un ordre particulier (Carbon & Eidelberg, 2006). De telles tâches ont l'avantage d'être simples à administrer. En revanche, contrairement à des tâches comme le 2xN, elles ne permettent pas de segmenter la séquence afin d'identifier les sites de regroupement, ou « chunking » des mouvements isolés.

1.4 Neurophysiologie de l'apprentissage de séquences motrices

Les connaissances concernant le substrat neuroanatomique de l'apprentissage de séquences motrices ont grandement évolué au cours des dernières années. Peu importe les moyens d'exploration (lésionnelle, pharmacologique, imagerie), les structures impliquées dans l'apprentissage de séquences motrices sont presque toujours les mêmes d'une étude à l'autre. Il faut dire toutefois que ces structures

occupent la majeure partie de l'encéphale. Il s'agit des cortex frontal et pariétal, des NGC et du cervelet. Ce qui est moins clair, c'est le rôle précis qu'occupe chacune de ces structures.

1.4.1 Le rôle du cortex cérébral

Les cortex frontal et pariétal ont des rôles clés dans la motricité et dans le traitement de l'information sensori-motrice. Chacun d'eux communique étroitement avec les structures sous-corticales au cours de l'apprentissage tout comme lors de l'exécution de séquences motrices.

Le cortex préfrontal est connu pour son rôle central dans les processus exécutifs comme la mémoire de travail, la prise de décision et la gestion des ressources attentionnelles (Luria, 1966), lesquels sont étroitement impliqués dans l'élaboration du mouvement. Plusieurs études montrent que le cortex préfrontal joue un rôle dans l'établissement de l'ordre des mouvements à exécuter dans un contexte séquentiel (Barone & Joseph, 1989; Petrides & Milner, 1982). L'étude de Petrides et Milner (1982) montre que des patients ayant subi une ablation unilatérale du lobe frontal montrent des déficits d'apprentissage sur des tâches séquentielles verbales et non verbales. Des tâches typiquement procédurales, comme la tour de Londres, visent d'ailleurs l'évaluation de l'intégrité de cette fonction. Le cortex préfrontal est étroitement impliqué dans l'apprentissage des associations visuomotrices telles que feu vert-mouvement, feu rouge-arrêt, ou encore flèche-direction de l'action (Passingham, 1986; Petrides, 1985b). En associant un stimulus à un mouvement à produire, le cortex frontal contribue à la sélection du mouvement ou au choix des séquences de mouvements à effectuer. Certains auteurs mettent de l'avant une distinction dans l'implication des régions du cortex préfrontal (dorsolatéral, ventrolatéral et postérieur) dans l'apprentissage d'associations visuomotrices. L'aire 8 (préfrontal postérieur) semble être très active lors de l'apprentissage d'association stimulus-réponse (Petrides, Alivisatos, Evans, & Meyer, 1993).

Deux régions du cortex frontal seraient plus particulièrement importantes à considérer dans l'organisation temporelle des mouvements séquentiels : L'aire motrice présupplémentaire (AMP) et l'aire motrice supplémentaire (AMS). La démonstration la plus éloquente est issue des travaux de Shima et Tanji (1998). Ceux-ci ont montré que des primates entraînés à exécuter trois mouvements en séquence n'étaient plus capables de le faire à la suite de l'inactivation de l'AMS ou de l'AMP consécutive à l'une injection locale de muscimol, un agoniste GABAergique. Pourtant, ces mouvements étaient encore possibles lorsqu'ils étaient sollicités individuellement, c'est-à-dire hors séquence. De plus, ces auteurs (Shima & Tanji, 2000) ont effectué des enregistrements unicellulaires dans l'AMP et dans l'AMS, et ont ainsi montré l'existence de patrons d'activité propres à chaque séquence, spécifique aux intervalles entre chaque mouvement, et même au rang de chaque mouvement de la séquence. Bien que ces patrons de décharge étaient présents dans les deux régions concernées, l'activité propre aux intervalles entre les mouvements était davantage présente dans l'AMS, et celle liée au rang dans l'AMP. Ainsi, l'AMP coderait davantage l'ordre dans lequel les mouvements doivent être produits, alors que l'AMS coderait plutôt l'initiation de la commande motrice. Cette perspective rejoint celle de la neuroanatomie traditionnelle, qui montre que l'AMP entretient d'importantes connexions avec le cortex préfrontal, connu pour son rôle dans la planification de l'action, tandis que l'AMS projette davantage au cortex moteur primaire et à la moelle épinière, tout deux impliqués dans le mouvement proprement dit.

Des études d'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf) ont été menées chez l'humain et ont pu montrer un transfert d'activation se produisant entre l'AMS et l'AMP lors de l'apprentissage d'une séquence motrice. Sakaï et al. (1998) ont ainsi mis en évidence une activation du cortex préfrontal dorsal et de l'AMP lors des premières étapes de l'apprentissage de la tâche 2xN. Cette étape est suivie d'un

déplacement de l'activation vers le cortex pariétal lorsque la tâche est bien apprise et réalisée automatiquement. Ceci laisse croire en un rôle important de l'AMP dans les habiletés motrices, mais seulement au moment de l'acquisition, c'est-à-dire de l'apprentissage. Toutefois, dans cette étude, on ne fait aucune distinction entre l'AMP et l'AMS. Utilisant un protocole semblable à Sakaï (1998), Toni et al (1998) ont fait cette distinction. Une activité importante de l'AMP est présente au début de l'apprentissage, suivi d'un déclin progressif au fur et à mesure que le mouvement est automatisé. Dans l'AMS, le profil contraire est observé. Ces données laissent croire que l'AMP sert à l'acquisition du programme moteur. Kennerly et al. (2004) appuie cette hypothèse en utilisant la TMS sur l'AMP chez des sujets ayant bien appris une longue séquence motrice. La performance n'est perturbée que lorsque l'on applique les décharges à des moments précis de l'exécution de la séquence. Ces moments sont des temps de réaction plus longs séparant des segments bien consolidés de la séquence apprise. Il semble donc que l'AMP soit sollicitée à des moments où le contrôle volontaire ou l'attention soit nécessaire pour réaliser la séquence, même si cette dernière est consolidée.

Le cortex moteur primaire (M1) est une autre région connue pour son rôle primordial dans l'exécution de mouvements. Toutefois, son rôle spécifique dans l'apprentissage commence à peine à être compris. La plupart des études d'imagerie sur ce sujet montrent une activité stable (Jenkins, Brooks, Nixon, Frackowiak, & Passingham, 1994) ou réduite (Toni, Krams, Turner, & Passingham, 1998) lors des premiers moments de l'apprentissage, ce qui suggère un rôle plutôt limité. Karni et al. (1995; 1998) ont utilisé l'IRMf pour montrer que l'apprentissage se produit en deux étapes; une première dans laquelle il se produit une diminution de l'activité de M1, suivie d'une augmentation de cette zone au moment où le mouvement est appris. Les auteurs croient en un changement lié à la création d'un programme moteur sous-jacent à l'exécution de la séquence motrice. Ce programme, une fois instauré, impliquerait donc fortement la région M1 et demanderait moins de ressources des

régions prémotrices décrites plus haut (Karni et al., 1995). Bien qu'intéressante, cette hypothèse bénéficie de peu de preuves empiriques et concrètes.

En ce qui concerne le cortex pariétal, des études d'IRMf (Sakai et al., 1998) ont montré qu'il se produisait un transfert de l'activation des aires frontales et motrices, en début d'apprentissage, vers les aires pariétales, en fin d'apprentissage (2xN). Certains ont proposé un rôle d'emmagasinage pariétal d'une trace mnésique propre aux séquences motrices (Shadmehr & Holcomb, 1997). D'autres croient plutôt que le cortex pariétal serait responsable de la transformation des informations spatiales, proprioceptives et sensorielles qui influencent l'exécution des mouvements (Halsband & Lange, 2006). Ce point de vue cadre mieux avec la conception clinique du rôle du cortex pariétal, dont les lésions entraînent diverses formes d'apraxies, c'est-à-dire des difficultés à réaliser des séquences de mouvements utilitaires ou des gestes symboliques. Bien que différents facteurs sémantiques, mnésiques, ou sensoriels puissent caractériser diverses formes d'apraxies, elles ont toutes en commun une désorganisation spatiale du mouvement. Ce facteur serait cependant essentiel à l'exécution proprement dite et ne serait donc pas exclusif à l'apprentissage de mouvements.

1.4.2 Le rôle du cervelet

La majorité des études d'IRMf (Doyon et al., 2002; Friston, Frith, Passingham, Liddle, & Frackowiak, 1992; Hazeltine, Grafton, & Ivry, 1997; Jenkins et al., 1994; Toni et al., 1998) montrent une forte augmentation de l'activité cérébelleuse lors de la phase d'apprentissage rapide. Par la suite, un déclin de cette activation est observé, lors de la phase lente. Ces études n'expliquent toutefois pas la nature de cet apport cérébelleux.

Des études animales contredisent l'importance du cervelet dans l'apprentissage moteur. Lu et al. (1998) ont montré chez le primate, qu'une

inactivation temporaire du noyau dentelé du cervelet augmentait le nombre d'erreurs pour des séquences déjà apprises, mais pas pour celles en période d'apprentissage. De leur côté, Nixon et Passingham (2000) ont montré que des lésions bilatérales au cervelet de primates ne suppriment pas les capacités d'apprentissage, bien qu'elles entraînent quelques difficultés. Ces études animales permettent de conclure que le cervelet n'est pas essentiel à l'apprentissage de séquences motrices. Il permettrait tout au plus le raffinement de la performance, pendant ou après l'apprentissage. Une telle hypothèse est en accord avec les résultats originaux obtenus par Seidler et al. (2002) en IRMf. Des sujets sains devaient apprendre une séquence motrice (SRT), en même temps qu'effectuer un décompte de stimuli visuels. Par la suite, ils devaient simplement exécuter la séquence motrice sans le distracteur visuel. Les résultats montrent que l'apprentissage moteur n'est pas manifeste pendant la première partie de l'étude, en raison de la tâche distractive qui masque l'amélioration des performances. L'IRMf ne montre aucune activation du cervelet pendant cette phase d'apprentissage masqué. En revanche, dans la deuxième partie de l'étude, lorsque les distracteurs visuels étaient absents, les performances des participants étaient d'emblée optimales et significativement corrélées à une activation cérébelleuse. Les auteurs ont conclu à un rôle prépondérant du cervelet pour l'exécution, mais pas pour l'apprentissage proprement dit.

Le rôle du cervelet dans l'exécution de mouvements est bien connu. Il interviendrait pour corriger le mouvement en cours d'exécution. Il s'agit d'un processus d'analyse basé sur la rétroaction proprioceptive et visuelle (Halsband & Lange, 2006). Une activation importante du cervelet en début d'apprentissage (que ce soit pour l'apprentissage de séquences motrices ou pour l'adaptation motrice) permettrait de corriger les erreurs et d'ajuster un nouveau mouvement mal connu pour le sujet. Une fois automatisé, un mouvement n'est plus autant influencé par ce mécanisme et peut être exécuté davantage sur la base de la trace mnésique qui a été

établie par la pratique. Nous parlons ici de la consolidation. Ce processus impliquerait surtout les NGC.

1.4.3 Le rôle des NGC

L'implication des NGC dans l'apprentissage de mouvements, et plus largement dans l'apprentissage procédural, ne fait plus aucun doute. Nous nous efforcerons ici d'en décrire les composantes de même que leurs rôles connus dans l'apprentissage de séquences motrices.

1.4.3.1 Anatomie et neurophysiologie des NGC

Les projections sous-corticales du cortex donnent naissance à une boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale, décrite pour la première fois par Alexander, DeLong et Strick (1986). Cette boucle peut être fragmentée en diverses composantes anatomo-fonctionnelles comprenant des contingents sensorimoteur, oculomoteur, cognitif et limbique. La portion motrice aboutie aux aires 4 et 6, ainsi qu'à l'AMS, tandis que la portion associative implique les mêmes aires en plus de l'AMP et du cortex préfrontal dorsal. L'ensemble du cortex projette au striatum (composé du noyau caudé, du putamen et du noyau accumbens), qui achemine ensuite l'information au thalamus via le globus pallidus et la substance noire. Ces structures sont subdivisées en sous-noyaux incluant le globus pallidus interne (GPi) et externe (GPe), et la substance noire pars compacta (SNpc) et pars reticulata (SNpr). D'autres noyaux viennent moduler l'activité neuronale de ces boucles comme le noyau sous-thalamique (NST), la SNpc et le thalamus intralaminaire. La figure 1.2 représente ces noyaux et connexions.

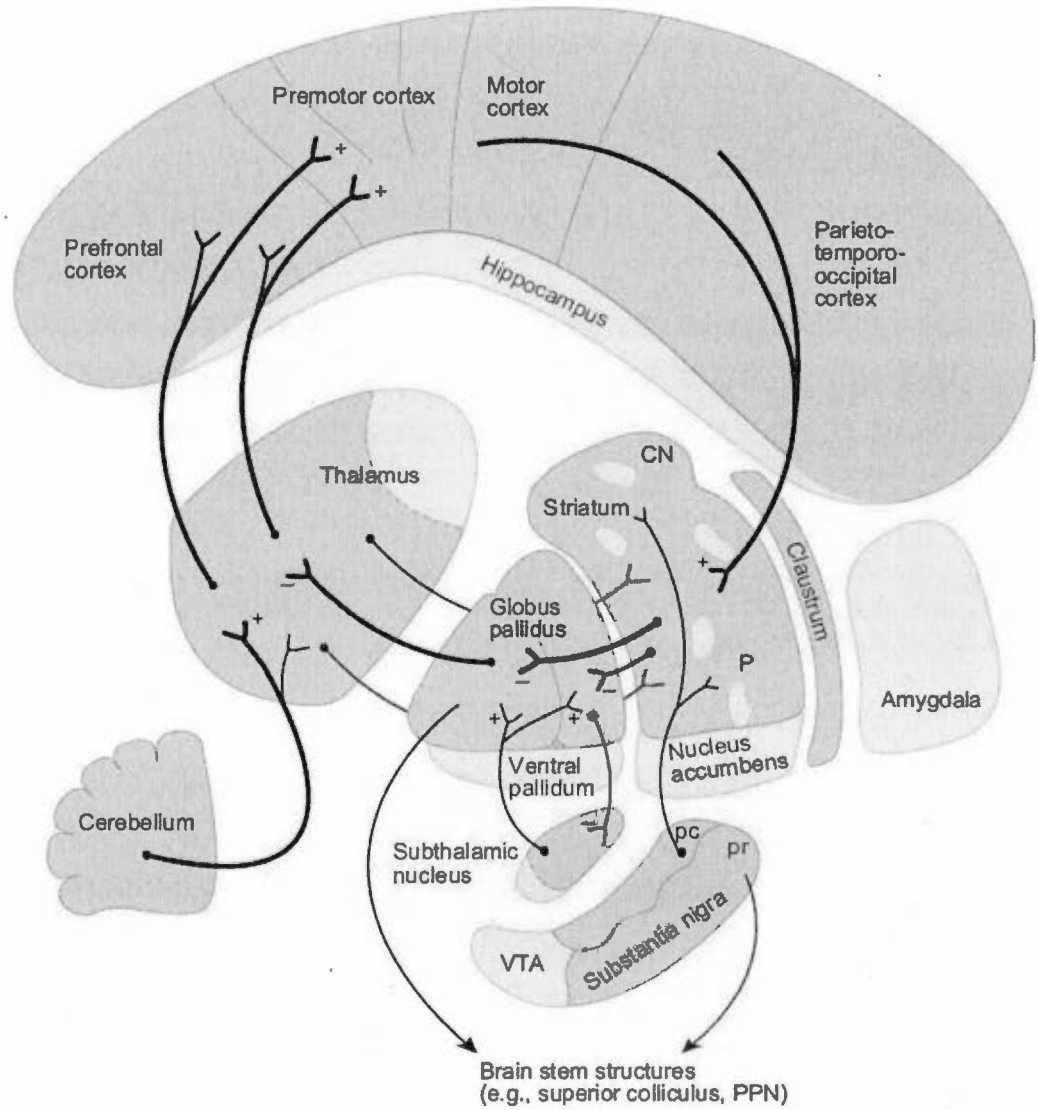


Figure 1.2 Anatomie détaillée des noyaux gris centraux et des différentes projections d'une structure à l'autre.
(Tirée de Graybiel, 2008)

L'information motrice en provenance du cortex serait modulée et intégrée dès sa première étape de transition dans les NGC, c'est-à-dire au striatum. Ce dernier est divisé en trois régions distinctes; le putamen, le noyau caudé (ensemble nommé striatum dorsal) et le noyau accumbens (striatum ventral). Bien que ces régions soient clairement délimitées anatomiquement, il n'en est pas ainsi sur le plan fonctionnel. Le putamen, qui reçoit principalement des afférences de l'AMP, de l'AMS, du cortex moteur primaire et du cortex pariétal est associé au mouvement. Le noyau caudé, pour sa part, reçoit des projections du cortex préfrontal et est davantage associée aux fonctions mentales dites supérieures. Enfin, le striatum ventral entretient des liens étroits avec les cortex orbitofrontaux et cingulaires et serait impliqué dans diverses fonctions affectives. Toutefois, bien qu'elle soit largement admise par la communauté scientifique, cette distinction fonctionnelle apparaît comme purement arbitraire lorsqu'on s'intéresse à l'organisation microanatomique et au fonctionnement neurophysiologique de ces structures.

Dans le striatum, les fibres en provenance du cortex convergent sur les neurones épineux moyens (NEM), lesquels représentent 90% des cellules striatales et constituent la seule voie de sortie de cet important relais des NGC. Plusieurs régions corticales convergent sur un même NEM. À l'inverse, plusieurs NEM reçoivent la même information en provenance d'une fibre corticale (Flaherty & Graybiel, 1993). Cette organisation (convergence-divergence) fait du striatum un endroit privilégié pour regrouper la masse de signaux parallèles en provenance du cortex.

Toujours dans le striatum, les connexions entre les projections du cortex et les NEM forment un milieu synaptique nommé la « matrice ». Celle-ci contraste avec les « striosomes », un ensemble d'îlots histologiquement distincts de la matrice, qui reçoivent des projections dopaminergiques de la SNpc et du thalamus (noyaux intralaminaires). Dans la matrice, il existe plusieurs regroupements des projections entrantes ou sortantes. Ils sont appelés matrisomes (Flaherty & Graybiel, 1994). C'est

dans ces matrisomes qu'on retrouve un type de cellules nommé « neurones toniquement actifs » (NTA). Ces derniers sont des interneurons qui représentent à peine 5% des cellules du striatum. Ils joueraient cependant un rôle primordial sur l'excitabilité des NEM, en fonction de l'activité globale présente à un moment donné dans le striatum (Apicella, 2007). On dit alors qu'ils imposent un « contexte » aux décharges multiples et hétérogènes, des voies corticostriatales. Quant aux projections dopaminergiques nigrostriatales, elles aboutissent sur les NEM et sur les NTA, et peuvent ainsi moduler l'activité striatale en fonction de leur propre activité. Les décharges des neurones dopaminergiques sont habituellement phasiques et dépendantes de facteurs motivationnels (Schultz & Dickinson, 2000).

1.4.3.2 Rôle du striatum dans l'apprentissage de séquences motrices

Les données tirées des études d'imagerie montrent une implication du striatum dans les stades précoces de l'apprentissage de séquences motrices (Doyon, Owen, Petrides, Sziklas, & Evans, 1996; Doyon et al., 2003; Grafton, Hazeltine, & Ivry, 1995; Jenkins et al., 1994; Jueptner, Frith, Brooks, Frackowiak, & Passingham, 1997; Rao et al., 1997; Toni et al., 1998). Certaines études montrent que le striatum continue d'être actif tout au long du processus d'apprentissage, y compris à des stades tardifs (Doyon et al., 1996; Floyer-Lea & Matthews, 2005; Grafton et al., 1995; Jueptner et al., 1997). Ceci suggère que le striatum jouerait un rôle au moment du processus de consolidation. Toutefois, ces études ne permettent pas de savoir quelle est la nature précise de ce rôle. En effet, il est possible d'imaginer une activation métabolique du striatum tout aussi important en début qu'en fin d'apprentissage, mais par des processus complètement distincts ou même opposés sur le plan physiologique. Avec les méthodes actuelles d'imagerie fonctionnelle, il est difficile de croire que nous pourrions un jour répondre à ce genre de question.

Ce sont les études lésionnelles et électrophysiologiques chez l'animal qui ont permis de mieux connaître le rôle spécifique du striatum dans l'apprentissage de

séquences motrices. Miyachi et al (1997), en utilisant la tâche 2xN, ont mis de l'avant une distinction fonctionnelle basée sur la présence de zones associatives (putamen antérieur et noyau caudé) et de zones sensorimotrices (putamen postérieur). Suite à l'inactivation sélective de ces régions par injection locale de muscimol, les auteurs ont perturbé sélectivement l'apprentissage d'une nouvelle séquence motrice, ou l'exécution d'une séquence déjà connue. Ces données ont été validées par une seconde étude (Miyachi et al., 2002), utilisant des enregistrements unicellulaires dans ces deux régions. Parmi les 147 neurones enregistrés (chez deux primates), 45 neurones étaient davantage activés lors de l'exécution d'une nouvelle séquence motrice et 34 lors de séquences automatisées tandis que 68 étaient activés de façon non préférentielle. Davantage de neurones associés à l'exécution d'une nouvelle séquence motrice se retrouvaient au striatum associatif, tandis que ceux plus activés lors de séquences automatisées étaient au striatum sensorimoteur. Les auteurs soulèvent l'hypothèse d'un transfert d'activation (excitabilité) du striatum associatif vers le striatum sensorimoteur lors de l'apprentissage puis de l'automatisation d'une séquence motrice.

D'autres études ont plutôt montré la mise en place de changements de patrons de décharges neuronales au striatum lors de l'apprentissage de séquences complexes d'actions. Jog et al. (1999) ont d'abord montré certains changements s'opérant dans le striatum chez des rats réalisant une tâche de labyrinthe en T. Les rats devaient apprendre à répondre à un indice auditif qui leur indiquait de tourner à droite ou à gauche. Selon ce groupe de chercheurs, les NEM modulent leur décharge au cours de l'apprentissage d'une séquence de mouvements menant vers une récompense. D'abord actifs lors de l'exploration du labyrinthe, à la perception du stimulus auditif, à l'exécution du comportement de rotation vers la droite ou la gauche et à la consommation de la récompense, la décharge des NEM a par la suite changée. L'exécution répétitive du labyrinthe a entraîné une diminution de la réponse

neuronale pour les comportements en milieu de parcours (passant de 65 à 13%), et une augmentation des réponses associées au départ de l'exploration du labyrinthe (passant de 44 à 88%) et à la présentation de la récompense à la fin du labyrinthe (passant de 29 à 88%). Ces résultats laissent croire qu'il se produit, dans le striatum, un encodage d'une série de mouvements ou d'actions menant vers un but et pouvant être modifiées progressivement en une représentation plus succincte de l'activité motrice (Graybiel, 1998). Ceci nourrit donc l'hypothèse voulant que le striatum permette un regroupement (chunking) de l'activité motrice séquentielle.

1.4.4 Organisation neuronale du striatum et mouvements adaptés

Dans un récent ouvrage, Da Cunha et al. (2009) proposent un modèle explicatif du rôle du striatum, qui intègre plusieurs caractéristiques de cette structure présentées jusqu'à maintenant. Le modèle met l'accent sur la représentation fragmentée et répétée des différentes parties du corps et des multiples contextes sensorimoteurs dans laquelle ces parties peuvent se mouvoir. Chaque fragment est décrit comme une unité fonctionnelle bien structurée, mais fortement influencée par une multitude de projections corticales. Ces unités fonctionnelles influencent ainsi les commandes motrices volontaires qui sont en transit dans le striatum. Ils permettent d'établir plusieurs possibilités de mouvements pour un même stimulus. Ainsi, un ballon perçu en plein vol pourrait être botté, attrapé ou frappé de la main, selon le contexte. À sa sortie du striatum, l'information est transmise au GPi et au SNpr qui déclencheraient ou retiendraient le mouvement. Ce modèle place donc le striatum dans une position clé, lui permettant d'influencer les mouvements en fonction des paramètres sensorimoteurs (visuels, proprioceptifs, posturaux, ...), cognitifs (apprentissages antérieurs, planification, ...), et affectifs (motivation, émotion, ...) du moment, c'est-à-dire en fonction du contexte. L'exposition à un contexte particulier implique souvent l'adaptation et l'apprentissage. Le modèle de Da Cunha

et al. (2009) en tient compte et souligne le rôle prépondérant des projections dopaminergiques nigrostriatales, afin d'assurer la plasticité synaptique corticostriatale.

1.5 Implication de la dopamine dans l'apprentissage

Les premières évidences de l'implication de la dopamine dans l'apprentissage ont été des études d'enregistrements unicellulaires réalisées chez le primate qui décrivent le comportement des fibres dopaminergiques (en provenance de la SNpc et de l'aire tegmentaire ventrale) lors d'un conditionnement classique ou opérant (Schultz, 1994). Au début d'un apprentissage, la plupart des neurones dopaminergiques montrent une activité phasique au moment de la récompense. La réponse des neurones sera très forte si la récompense survient de manière inattendue. Après l'apprentissage, l'inverse se produit; la récompense devient prévisible et attendue. À ce moment, aucune réponse ne sera émise par les fibres dopaminergiques au moment de la récompense. La réponse dopaminergique devient associée non pas à la récompense mais plutôt au stimulus conditionnel; celui qui permet à l'animal de prédire la récompense. De plus, si une récompense attendue est omise, une diminution de la décharge dopaminergique est alors observée (Schultz, 2007b). Plus encore, le signal dopaminergique serait sensible à la chronologie d'apparition de la récompense ou du stimulus conditionnel. Par exemple, si un stimulus conditionnel est déplacé de 500ms avant ou après le moment habituel, les décharges dopaminergiques augmentent au nouveau moment de présentation (inattendu) et diminuent au moment où le stimulus était attendu (Nakahara, Itoh, Kawagoe, Takikawa, & Hikosaka, 2004). Ainsi, puisque les fibres dopaminergiques réagissent à toute différence entre l'apparition d'une récompense et sa prédiction, le signal dopaminergique semble fournir un signal **d'erreur de prédiction**. Dans un contexte d'apprentissage moteur, la dopamine pourrait signaler une nouveauté inattendue, devant mener à un

ajustement. Cet ajustement pourrait bien se situer au niveau des synapses corticostriatales décrites plus haut.

Les changements des patrons de décharge des cellules dopaminergiques lors de l'apprentissage sont accompagnés de modifications électrophysiologiques des NTA du striatum (Aosaki, Tsubokawa, et al., 1994). Avec l'apprentissage, un nombre croissant de NTA montre une brève pause des décharges toniques au moment de la présentation du stimulus conditionnel. Ce silence est d'environ 200 msec, puis l'activité tonique reprend. L'augmentation graduelle du nombre de NTA répondant à cette association se maintient tout au long de l'apprentissage. Ces modifications de décharges semblent aussi liées au contexte d'apprentissage. La pause des NTA pour le signal prédisant la récompense est absente lorsque le moment d'administration de cette dernière devient prévisible, (Apicella, Legallet, & Trouche, 1997) mais elle est au contraire augmentée lorsque le moment d'administration de la récompense devient imprévisible (Sardo, Ravel, Legallet, & Apicella, 2000). Sans la pause des NTA, l'activité tonique de ces interneurons maintiendrait le traitement automatique de l'information moteur transitant dans le striatum (Apicella, 2007).

Aosaki et al. (1994) ont montré, en enregistrant des NTA avant, pendant et après un conditionnement classique, que le signal dopaminergique est nécessaire aux NTA pour exprimer cette pause caractéristique. Celle-ci peut être bloquée en injectant localement un bloqueur dopaminergique (Haloperidol), ou en lésant les fibres dopaminergiques avec du 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP). Cette découverte permet de croire en un rôle central de la dopamine dans la modification des patrons neuronaux se produisant lors de l'apprentissage. Bien que cette étude ait pavé la voie à plusieurs autres études documentant le comportement des NTA lors du conditionnement classique et opérant, aucune donnée comportementale ne permet d'établir clairement un lien avec le comportement moteur des animaux, car les primates n'avaient pas d'action à exécuter pour obtenir la

récompense (Aosaki et al., 1994a). Il est toutefois clair que la dopamine influence les modifications neuronales au striatum en situation d'apprentissage. Il serait logique de penser que la pause exprimée par les NTA serait le reflet d'une fenêtre temporelle durant laquelle des modifications neuronales pourraient survenir. Cette fenêtre permettrait aux réseaux neuronaux bien consolidés et habituellement maintenus actifs par une activité tonique d'être tout à coup ouverts à des modifications adaptatives.

D'autres transformations liées à l'apprentissage semblent aussi relever de l'action de la dopamine dans le striatum. Par exemple, la dépression à long terme (DLT) et la potentialisation à long terme (PLT) sont deux phénomènes électrophysiologiques associés à la formation d'une nouvelle trace mnésique, et qui ont pu être observé dans le striatum. Or, l'intégrité des projections dopaminergiques nigrostriatales est une condition essentielle à la formation de la DLT et de la PLT (Calabresi, Picconi, Tozzi, & Di Filippo, 2007; Calabresi, Pisani, Mercuri, & Bernardi, 1994). Un blocage pharmacologique des récepteurs dopaminergiques empêche les deux types de phénomènes de se produire (Picconi et al., 2005). Toutefois, les DLT et PLT sont des phénomènes observables « in vitro », ou « in vivo » dans des contextes autres que l'apprentissage moteur. Elles permettent néanmoins de constater l'implication de la dopamine dans la modification de l'excitabilité neuronale au cours d'un apprentissage.

1.6 La dopamine et l'apprentissage de séquences motrices

Le comportement des fibres nigrostriatales lors de l'apprentissage de séquences motrices n'a jamais été directement documenté par des études électrophysiologiques. Nous devons alors nous en remettre aux études lésionnelles et pharmacologiques chez l'animal, aux études d'imagerie chez le sujet sain et aux études cliniques chez le sujet parkinsonien, ou encore aux modèles computationnels

qui tentent de reproduire le fonctionnement de ces fibres dans un contexte d'apprentissage non explicite, c'est-à-dire par essais et erreurs.

Utilisant la SRT chez des rats ayant subi une lésion de la voie nigrostriatale, Doménger et al. (2006) ont montré des difficultés à réaliser les séquences qui avaient été apprises avant la lésion, mais plus encore, une perte des capacités à apprendre de nouvelles séquences. Soulignons cependant que ces déficits n'étaient pas spécifiques, puisque l'ensemble des comportements instrumentaux était déficitaire. Dans une expérience subséquente, des injections systémiques d'antagoniste de type D1 (SKF83566) et D2 (raclopride) ont permis de mettre en lumière un effet délétère des premiers, mais pas des seconds, sur des séquences apprises avant les injections. Ici aussi, une diminution marquée des comportements instrumentaux avait été observée. Ces résultats sont donc peu instructifs sur le processus d'apprentissage proprement dit. En revanche, l'absence d'effets des antagonistes D2 n'est pas sans intérêt. Ces substances ne semblent pas avoir d'effet délétère sur l'exécution des séquences déjà apprises (Doménger & Schwarting, 2008).

Chez l'humain, l'évidence la plus souvent citée pour montrer que la dopamine est nécessaire à l'apprentissage de séquences motrices provient de la tâche SRT, ou de ses variantes, administrée à des personnes atteintes de la maladie de Parkinson, une maladie connue pour ses lésions dopaminergiques nigrostriatale. Les résultats obtenus avec cette tâche sont toutefois contradictoires, montrant le plus souvent des déficits (Jackson, Jackson, Harrison, Henderson, & Kennard, 1995; Seidler, Tuite, & Ashe, 2007; Westwater, McDowall, Siegert, Mossman, & Abernethy, 1998), mais montrant aussi, parfois, une absence de déficit (J. Smith, Siegert, McDowall, & Abernethy, 2001). Ces écarts de résultats proviendraient, au moins en partie, d'une utilisation variable de la tâche, qui ne permettrait pas toujours une mesure fiable du processus d'apprentissage. De plus, plusieurs études ont des échantillons réduits (Siegert, Taylor, Weatherall, & Abernethy, 2006). Cependant, une métaanalyse récente

effectuée sur six études respectant les mêmes critères d'inclusion et utilisant la même version de la SRT montre qu'il existe bel et bien un déficit dans l'apprentissage de séquences motrices chez les patients parkinsoniens (Siegert et al., 2006). Les déficits habituellement observés chez les parkinsoniens sont une absence de diminution des temps de réaction malgré la répétition de la séquence, ce qui se produit habituellement chez les sujets sains (Seger, 1998).

Un autre type de déficit observé chez les parkinsoniens concernant l'apprentissage de séquences motrices est un trouble de programmation des mouvements. Lorsque soumis à des tâches dans lesquelles ils doivent réaliser une séquence motrice qu'ils connaissent à l'avance, les patients parkinsoniens sont plus lents que lorsqu'ils font les mêmes mouvements dans un contexte non séquentiel (Agostino, Berardelli, Formica, Accornero, & Manfredi, 1992; Benecke, Rothwell, Dick, Day, & Marsden, 1987; Harrington, Haaland, Yeo, & Marder, 1990) et ne montrent pas l'allongement du premier temps de réaction habituellement observé chez des sujets sains (Stelmach, Worringham, & Strand, 1987). Les patients font moins de mouvements d'anticipation. Ces déficits sont interprétés comme une utilisation plus segmentée de la planification motrice, demeurant davantage dépendant de stratégies de contrôles cognitifs (Smiley-Oyen, Lowry, & Kerr, 2007).

Récemment, deux études d'imagerie chez des sujets sains ont permis de mettre en lumière l'implication de la dopamine dans l'apprentissage de séquences motrices. Badgaiyan et al (2007, 2008) ont observé l'activation dopaminergique suivant l'apprentissage de la SRT et lors de l'apprentissage d'une séquence discrète. Ces chercheurs ont utilisé l'imagerie par tomographie d'émission de positons (TEP), avec le ^{11}C -raclopride, un radioligand des récepteurs D2 (Alpert, Badgaiyan, Livni, & Fischman, 2003). Bien que cette technique soit généralement utilisée pour localiser ou vérifier l'intégrité des récepteurs, ces auteurs l'ont plutôt utilisé pour vérifier la libération de dopamine. La libération de dopamine endogène entre en compétition

avec le radioligand pour les récepteurs D2. Une diminution de la radioactivité indique alors une plus grande libération de dopamine. Lors de leur condition d'apprentissage, la séquence a induit une stimulation dopaminergique aux deux tiers du putamen dorsomedian gauche et, bilatéralement, à la partie antérieure du noyau caudé. Ces régions du striatum correspondent à celles recevant les projections corticales en provenance du cortex préfrontal, de l'AMP et de l'AMS. En contrastant les résultats de ces deux études d'apprentissage de séquences motrices à une étude sur la planification motrice (Badgaiyan, Alpert, & J., 2003), les auteurs avancent l'hypothèse que la libération de dopamine au putamen serait associée à la sélection et à l'exécution d'une réponse motrice (cette activation était commune aux deux tâches). Par contre, l'activité au noyau caudé gauche, propre à l'apprentissage de séquences motrices, serait davantage responsable de la détection de changements dans le contexte et à la formation d'un nouveau programme moteur. Cette étude ne s'intéresse toutefois qu'au début de l'apprentissage de séquences et ne permet pas de tirer des conclusions intéressantes sur un rôle prolongé de la dopamine dans l'apprentissage de séquences motrices. Elle est toutefois la première preuve directe d'une libération de dopamine au striatum lors de l'apprentissage d'une séquence motrice.

Certains modèles informatiques, intégrant les découvertes sur le comportement des fibres dopaminergiques, apportent des arguments intéressants, qui valident l'hypothèse d'un rôle primordial de la dopamine dans l'apprentissage de séquences motrices. Par exemple, un modèle appelé « différence temporelle » implique qu'un signal de prédiction d'erreur est émis par un « critique », pour renseigner un « acteur », qui adapte alors le comportement émis (Friston, Tononi, Reeke, Sporns, & Edelman, 1994; Montague & Sejnowski, 1994). Cette architecture ressemble fortement au circuit nigrostriatal, qui modulerait l'information véhiculée dans la boucle cortico-striato-thalamo-corticale. Le signal dopaminergique agit comme « critique », tandis que le striatum serait l'« acteur ». Suri et Schultz (1998)

ont démontré l'efficacité du signal « critique » pour faire apprendre une séquence de sept actions à un modèle. Avant d'apprendre, l'« acteur » répond aléatoirement (Q à W) à la présentation d'un stimulus (G). Une fois l'action correcte choisie (W), une récompense est émise et la bonne association est ainsi apprise (en moins de 100 essais). Un stimulus différent (F) est ensuite présenté et le modèle doit émettre l'action (V) pour voir apparaître le stimulus (G) et choisir l'action correcte (W), et ainsi obtenir une récompense. Une séquence de sept actions est alors graduellement apprise. Le signal de prédiction d'erreur (calqué sur les caractéristiques du signal dopaminergique) permet à l'« acteur » d'un modèle d'apprendre des séquences plus longues, et ce, plus rapidement qu'un simple signal de récompense (Suri, 2002; Suri & Schultz, 1998).

Les études d'imagerie et le modèle informatique présenté ci-haut confirment les résultats obtenus en électrophysiologie et pharmacologie animale. Une libération de dopamine se produirait dans le striatum au moment de l'apprentissage d'une séquence motrice. Ce signal dopaminergique indiquerait une erreur ou un « évènement » inattendu, qui faciliterait alors un réajustement, une modification des réseaux neuronaux impliqués, c'est-à-dire un apprentissage.

1.7 Rôle de la dopamine dans la consolidation

L'apprentissage implique, bien sûr, une amélioration des performances. Mais le concept réfère aussi à un processus mnésique. En effet, sans la consolidation mnésique, les acquis ne peuvent persister dans le temps et l'organisme est condamné à réapprendre constamment les mêmes choses. Plus encore, sans consolidation, l'amélioration des performances se fait de façon anarchique, fluctuante, imprévisible d'un essai à l'autre, car les assises nécessaires pour passer à un niveau de performance supérieur ne sont pas établies, elles ne sont pas consolidées. Or, peu d'études se sont intéressées ainsi à la consolidation en ces termes. Celles qui l'ont fait

se limitent le plus souvent à vérifier si les acquis sont maintenus dans le temps, suite à une période plus ou moins longue de sevrage (Doyon, Korman, et al., 2009; Korman et al., 2007). Or, c'est précisément le processus de consolidation lui-même qu'on se doit d'explorer, lorsqu'on s'intéresse au rôle de la dopamine dans l'apprentissage moteur. En effet, toutes les études qui se sont intéressées à cette question (Levesque et al., 2007; Paquet et al., 2008; Paquet et al., 2004; Scherer et al., 2004; Scherer, Stip, Paquet, & Bedard, 2003) ont montré qu'une carence chronique en dopamine s'exprime d'abord et avant tout par une fluctuation des performances en cours d'apprentissage, c'est-à-dire par une difficulté à stabiliser les acquis d'un essai à l'autre. Ce trouble de consolidation, ou instabilité des performances est généralement noté pendant toute la durée de l'apprentissage moteur, mais semble plus particulièrement évident au cours de la phase lente, c'est-à-dire la deuxième phase d'apprentissage (Levesque et al., 2007; Paquet et al., 2008), un moment où le contrôle volontaire devrait être moins sollicité, et l'exécution automatique davantage instauré.

La raison pour laquelle un déficit dopaminergique entraîne un trouble de consolidation ou instabilité des performances en cours d'apprentissage n'est pas bien connue. Une hypothèse amenée au cours des dernières années (Graybiel, 1998; Levesque et al., 2007) est celle du rôle de la dopamine striatale dans le regroupement fonctionnel (chunking) des mouvements. Cette hypothèse est issue des études présentées plus haut montrant que les patrons de décharges neuronales au striatum se réorganisent sous l'effet de la dopamine (Barnes, Kubota, Hu, Jin, & Graybiel, 2005; Jog et al., 1999). Le signal dopaminergique permettrait un regroupement des mouvements isolés, pour former les « chunks » (Graybiel et al., 1998). Les mouvements deviennent ainsi groupés et sont exécutés de manière fluide et automatique. Sans la dopamine, le processus est corrompu. Les performances sont fluctuantes. Des mouvements isolés, non assemblés, non adaptés aux besoins, sont sollicités par essais et erreurs. Ceci est adéquat dans les premiers stades d'apprentissage, lorsque le mouvement est sous contrôle volontaire. Cette étape

implique principalement le cortex frontal. Mais avec l'entraînement, la persistance de telles fluctuations nous indique une incapacité à stabiliser, c'est-à-dire consolider les performances. La nature de cette consolidation pourrait donc se situer dans le regroupement fonctionnel, le « chunking ».

Une des premières évidences en faveur de cette hypothèse vient des travaux de Matsumoto et al. (1999), montrant une capacité diminuée à apprendre une nouvelle séquence motrice chez des macaques hémiparkinsoniens suite à la destruction unilatérale des voies dopaminergiques nigrostriatales. La tâche consistait en l'apprentissage d'une séquence de trois boutons qui s'illuminaient successivement. Avec le bras ipsilatéral à l'injection, les primates montraient un apprentissage normal, mais pas avec le bras controlatéral, c'est-à-dire celui sous le contrôle du site qui a été lésé. Cette étude présente aussi un intérêt particulier pour la compréhension du rôle de la dopamine dans le processus de « chunking » et de consolidation (Matsumoto et al., 1999). En effet, lorsque la récompense était donnée après le second bouton, et non plus au troisième, les primates continuaient d'effectuer le mouvement bien automatisé (séquence de trois boutons) au cours des quelques premiers essais. Ceci était observé seulement avec le bras ipsilatéral à la lésion, le bras qui bénéficie toujours de l'innervation dopaminergique. L'animal montre ainsi que la séquence à trois boutons était exécutée de manière automatique. Toutefois, lorsque la tâche était faite avec le bras controlatéral, celui qui se trouve affecté par la lésion dopaminergique, les primates arrêtaient la séquence au second bouton. Ils étaient toujours tributaires des indices visuels qui commandent chaque mouvement de la séquence. Dès les premiers essais, ils arrêtaient leurs mouvements au second bouton. Les singes n'avaient pas automatisé la séquence motrice pour ce bras, ils n'avaient pas groupé les mouvements isolés en une seule séquence simple composée de trois mouvements.

Afin d'explorer le rôle de la dopamine dans la consolidation et le « chunking » lors de l'apprentissage de séquences motrices, Lévesque et al., (2007) ont étudié les

effets d'un antagoniste dopaminergique (raclopride) chez deux primates (*Cebus apella*) au cours d'une tâche séquentielle nécessitant l'appui sur trois boutons illuminés. Une première séquence était d'abord apprise puis fortement (8000 essais) automatisée (ou consolidée). Par la suite, deux nouvelles séquences devaient être apprises dans lesquelles les deux premiers boutons restaient les mêmes, mais le troisième bouton était présenté à un autre emplacement. Cette étude contenait donc trois conditions : (1) l'apprentissage d'une nouvelle séquence sans injection de drogue, (2) la réalisation d'une séquence automatisée suite à l'injection du raclopride et (3) l'apprentissage d'une nouvelle séquence suite à l'injection du même produit. Les résultats montrent que la séquence préalablement automatisée n'était pas affectée par les injections du médicament. En revanche, lorsque les primates apprennent sous l'effet du raclopride, ils atteignent difficilement le stade d'apprentissage lent, même après des milliers d'essais, étalés sur plusieurs dizaines de jours. La performance sous raclopride est ponctuée de fluctuations d'un essai à l'autre, visible surtout lors du second stade d'apprentissage. Ces fluctuations sont liées à une difficulté à regrouper les mouvements de la séquence, c'est-à-dire à une incapacité de lier les mouvements ensemble afin de créer un seul mouvement effectué de façon fluide et optimale. L'apport du système dopaminergique semble donc se situer dans le processus de liaison entre les mouvements distincts d'une séquence motrice. C'est le « chunking » de mouvements.

L'étude de Lévesque et al (2007) est la seule à avoir créé une mesure spécifique du « chunking » de mouvements, et à avoir montré l'impact direct d'un blocage dopaminergique. Cependant, un plus grand nombre d'évidences sont nécessaires pour appuyer cette hypothèse et pour montrer le lien entre le « chunking » et la consolidation. La démonstration d'une réversibilité de ces troubles au moyen de drogues prodopaminergiques serait convaincante. De plus, il n'existe aucune preuve directe chez l'humain d'une perturbation du « chunking » suivant un déficit dopaminergique. Ces avenues seront explorées ici, afin de mieux documenter

l'hypothèse d'un rôle des projections dopaminergiques nigrostriatales dans le regroupement séquentiel de mouvements (« chunking ») chez l'animal et chez l'humain.

Chapitre II
Problématique et hypothèses de recherche pour la première étude

2.1 Problématique

Un déficit dopaminergique nigrostriatal provoque une difficulté à apprendre de nouvelles séquences motrices, mais ne semble pas ou peu affecter celles qui sont déjà apprises. Les études réalisées jusqu'à maintenant, chez l'animal et chez l'humain, mettent de l'avant une perturbation de l'automatisation, c'est-à-dire une difficulté à stabiliser les performances optimales qui ont pu être atteintes. Cette difficulté s'exprime alors par la présence de fluctuations persistantes des performances. Des évidences portent à croire que ces fluctuations expriment un trouble de la consolidation, et seraient le résultat d'une incapacité à regrouper les mouvements isolés, de façon à former des séquences fluides. Les mouvements restent isolés, et sont sollicités individuellement par le système de contrôle volontaire, lequel concerne davantage le cortex frontal que les NGC.

Peu d'études se sont penchées sur le rôle spécifique du système dopaminergique nigrostriatal dans ce mécanisme de regroupement séquentiel (chunking) de mouvements. Cette thèse vise donc, dans un premier temps, à montrer **le rôle prépondérant du système dopaminergique nigrostriatal dans le regroupement séquentiel de mouvements**. Une manipulation pharmacologique innovante permettra d'explorer cette question de recherche chez le singe. Une seconde étude, menée chez des personnes atteintes de la maladie de Parkinson, cherchera également à mieux documenter cette problématique chez l'humain. Les deux études occupent des sections distinctes de la thèse.

2.2 Objectifs et hypothèses de la première étude

L'objectif principal de la première étude est de déterminer la réversibilité d'un déficit de regroupement séquentiel induit par blocage des récepteurs D2. Plus spécifiquement, nous voulons montrer qu'en injectant un agoniste D2 avant d'injecter un antagoniste D2, il est possible de prévenir l'apparition d'une perturbation du regroupement séquentiel (« chunking ») lors de l'apprentissage d'une nouvelle séquence motrice.

L'étude permettra donc d'explorer les hypothèses suivantes :

- 1) Tout comme pour l'étude de Lévesque et al., (2007), les primates soumis à des injections d'antagonistes D2 (raclopride) auront de la difficulté à stabiliser leur performance optimale, lors de l'apprentissage d'une nouvelle séquence motrice. En revanche, l'exécution de séquences déjà apprises ne devrait pas être affectée. De façon plus spécifique, les effets du raclopride devraient se manifester par :
 - a. la présence persistante de fluctuations des performances lors de l'apprentissage ;
 - b. une deuxième phase d'apprentissage (phase lente) difficilement identifiable, ou alors apparaissant plus tardivement que dans la condition sans drogue ;
 - c. une difficulté à regrouper les mouvements de la séquence en un seul mouvement fluide (chunking).
- 2) Les primates soumis à des injections d'agoniste D2 (sumanirole) juste avant l'injection d'antagonistes D2 (raclopride) auront des difficultés moindres ou nulles, pour stabiliser leurs performances optimales, lors de l'apprentissage d'une nouvelle séquence motrice. Les éléments décrits à l'hypothèse 1a, 1b et 1c devraient être absents ou significativement moins sévères.

CHAPITRE III

Premier article

L'apprentissage de séquences motrices chez le primate: Le rôle des récepteurs dopaminergiques D2 dans le regroupement séquentiel lors de la consolidation.

Motor Sequence Learning In Primate: Role Of The D2 Receptor In Movement Chunking During Consolidation.

Tremblay PL, Bedard MA, Levesque M, Chebli M, Parent M, Courtemanche R, Blanchet PJ.

Article publié en 2009 dans la revue Behavioral Brain Research, Mar 2;198(1):231-9.

Department of Psychology, Neuropsychology division, UQAM, Montreal, Canada

Running Head: D₂ RECEPTOR IN MOTOR SEQUENCE LEARNING

3.1 Résumé

L'apprentissage d'une nouvelle séquence motrice comprend deux moments clés ; d'abord une amélioration rapide des performances, laquelle survient en peu d'essais, puis une seconde étape où les performances continuent de s'améliorer, mais de façon moins marquée. Cette phase est suivie d'une étape où les performances sont stables et, par conséquent, consolidées. Un processus de chunking (regroupement des segments de la séquence) semble être déterminant dans l'atteinte de cette consolidation motrice.

Chez le primate, une première étude a montré que l'apprentissage de séquences motrices était perturbé suivant l'injection systémique d'antagoniste D2 (raclopride) (Levesque et al., 2007). Les déficits étaient caractérisés par des fluctuations persistantes des performances qui semblent prévenir la stabilisation de la performance dans le second stade de l'apprentissage (la consolidation). Il a aussi été remarqué que l'exécution de la séquence demeurait fragmentée et non fluide. Les primates semblent incapables de joindre le premier mouvement (bien connue et toujours le même tout au long de l'expérience) avec le second mouvement (différent d'une condition à l'autre). Sans la possibilité de joindre les deux mouvements de la séquence en un seul mouvement, la performance demeure non consolidée, c'est-à-dire variable d'un essai à l'autre et facilement perturbable par le contexte. Puisque ces caractéristiques ne sont présentes que lorsque le primate est sous raclopride, il est raisonnable de croire que le blocage des récepteurs D2 en est responsable.

La présente étude est conçue pour valider l'hypothèse que les déficits induits par le raclopride peuvent être renversés par l'administration préalable d'un agoniste dopaminergique (sumanirole) à forte affinité pour les récepteurs D2.

Deux singes ont été entraînés à exécuter une séquence de trois mouvements d'appui sur des boutons-poussoirs qui s'illuminaient successivement. Cette séquence a été réalisée pendant plusieurs semaines de façon à être bien connue et automatisée. Elle a ensuite été rappelée dans trois conditions pharmacologiques distinctes: (1) sans drogues (2) sous antagoniste D2 (raclopride) et (3) sous agoniste (sumanirole) précédant l'administration d'antagoniste D2 (raclopride). Ces mêmes trois conditions ont été utilisées pour vérifier l'apprentissage d'une nouvelle séquence. Trois variables ont été retenues : 1) le nombre d'essais nécessaires au primate pour atteindre le deuxième stade d'apprentissage; 2) un score de fluctuation et; 3) un score de chunking.

Les résultats ne montrent aucun effet du raclopride ou du sumanirole + raclopride sur les trois variables lorsque les primates performant la séquence qui avait été bien apprise. Par contre, lors de l'apprentissage de la nouvelle séquence sous raclopride, des fluctuations importantes et un déficit de chunking sont détectés chez les deux

primates. Ces déficits sont renversés chez les deux primates lorsque le sumanirole est administré avant le raclopride. De plus, l'atteinte du second stade d'apprentissage est significativement retardée sous raclopride, mais pas sous sumanirole+raclopride.

Le regroupement séquentiel (chunking) et la stabilisation des performances semblent dépendre de l'activation des récepteurs D2, présents en grande quantité au striatum.

3.2 Abstract

Motor learning disturbances have been shown in diseases involving dopamine insufficiency such as Parkinson's disease and schizophrenic patients under antipsychotic drug treatment. In non-human primates, motor learning deficits have also been observed following systemic administration of raclopride, a selective D2-receptor antagonist. These deficits were characterized by persistent fluctuations of performance from trial to trial, and were described as difficulties in consolidating movements following a learning period. Moreover, it has been suggested that these raclopride-induced fluctuations can result from impediments in grouping separate movements into one fluent sequence. In the present study, we explore the hypothesis that such fluctuations during movement consolidation can be prevented through the use of sumanirole - a highly selective D2 agonist - if administered before raclopride. Two monkeys were trained to execute a well known sequence of movements, which was later recalled under three pharmacological conditions: (1) no drug, (2) raclopride, and (3) sumanirole + raclopride. The same three pharmacological conditions were repeated with the two monkeys, trained this time to learn new sequences of movements. Results show that raclopride has no deleterious effect on the well known sequence, nor the sumanirole + raclopride co-administration. However, results on the new sequence to be learned revealed continuous fluctuations of performances in the raclopride condition, but not in the sumanirole + raclopride condition. These fluctuations occurred concurrently with a difficulty in merging separate movement components, known as a "chunking deficit". D2 receptors seem therefore to be involved in the consolidation of new motor skills, and this might involve the chunking of separate movements into integrated motor sequences.

Acknowledgments:

This study was supported in part by the Canadian Institute of Health Research (CIHR), the « Fonds de la recherche en Santé du Québec » (FRSQ), and the Natural and Engineering Research Council of Canada (NSERC). The sumanirole was gratefully provided by Pfizer Canada Inc.

3.3 Introduction

Activities of daily living such as reaching and grasping an object, writing a letter, or playing golf, always involve sequences of movements grouped together that constitute complex actions. However, the functional and physiological processes underlying such combinations of isolated movements into smooth and coherent motor sequences remain poorly understood. The synergy and kinematic properties of the motor sequence are thought to be progressively learned through practice, until error-based readjustments become minimal (Doyon et al., 2003). The motor skill is then considered as optimally performed.

Two stages have been commonly identified in the learning process of a motor sequence: a first stage in which rapid improvement takes place within very few trials, and a second stage involving slower but progressive improvement from trial to trial, or from a testing session to another (Karni et al., 1995; Nudo et al., 1996). Following this second stage, the motor skill is thought to be consolidated because its optimal performance remains stable, whatever the delay or the interference between each occurrence. This consolidated phase was found to be compromised following the anatomical or pharmacological disturbance of the central dopaminergic systems, in both humans and animals (Bailey & Mair, 2006; Barnes et al., 2005; Jog et al., 1999; Matsumoto et al., 1999; Miller, 1956; Scherer et al., 2004)

Recently, Levesque et al. (2007) described persistent fluctuations of motor performance in primates following the administration of raclopride, a selective dopamine D₂ receptor (D₂R) antagonist. Although these fluctuations were present throughout learning, they were more particularly evident during the late learning stages, for many weeks, when performances should have been stabilized. However, raclopride did not affect motor sequences that were already consolidated, that is stable before the administration of the drug. Qualitative analyses revealed that the raclopride-induced fluctuations occurred in concomitance with a specific difficulty

monkeys had in grouping separate movements into integrated and fluent motor sequences (Bailey & Mair, 2006).

Graybiel et al. (1998) referred to the chunking hypothesis to explain the grouping of movements that takes place during motor sequence learning. This hypothesis, raised first by Miller (1956) about episodic memory, may be summarized as the grouping of discrete items into meaningful or categorical chunks, in order to facilitate their retention. The view that such a functional mechanism is also involved in movement learning is concordant with results obtained in rats and primates showing cell activity in the striatum, involved in the re-organization of single movements into integrated sequences (Bailey & Mair, 2006; Barnes et al., 2005; Jog et al., 1999; Matsumoto et al., 1999).

Currently, there is no study showing the systematic induction and reversal of chunking disturbances during movement sequence learning. The present study aimed at further showing the dopa-dependent mechanism in such a chunking process during motor learning. Two experiments have been conducted in primates for this purpose: one assessing the effects of a systemic injection of a D₂R antagonist, and the second assessing the effects of an injection of D₂R agonist prior to the D₂R antagonist. According to previous studies (Graybiel, 1998; Levesque et al., 2007), fluctuations of performance and chunking disturbances are expected with raclopride, especially during the late learning stage, that is during the consolidation process. In the present study, the pre-administration of sumanirole, a selective D₂R agonist, is expected, however, to prevent such a raclopride-induced deleterious effect.

3.4 Materials and methods

3.4.1 *Animals*

Experiments were conducted in the Neuroscience Research Centre of the “Université de Montréal”. Two cebus apella monkeys (2-4 kg), J and L, were used. They were kept in individual cages with food available at all times. A water restriction routine was used to motivate the animals during training periods. Body weight and general health were monitored before and throughout the experiment. All procedures were conducted in accordance with the guidelines of the Canadian Council on Animal Care (CCAC), and approved by the Animal Research Ethics Board of the “Université de Montréal”.

3.4.2 *Drug protocol*

S(-)-Raclopride (+)-tartrate salt (Sigma-Aldrich, Montréal, Canada) was chosen as D₂R antagonist because of its high affinity and selectivity for this receptor. At low dose, raclopride shows high striatal D₂R occupancy (Koepp et al., 1998; Wadenberg, Kapur, Soliman, Jones, & Vaccarino, 2000). The drug has a short half-life of three hours, showing complete elimination within 24 hours, and allowing a testing session each day. The D₂R agonist (5R)-5,6-dihydro-5-(methylamino)-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-2(1H)-one(2Z)-2-butenedioate (sumanirole) was chosen for its pharmacokinetic and pharmacodynamic features close to those of raclopride (McCall, Lookingland, Bedard, & Huff, 2005; Stephenson et al., 2005). Both drugs were prepared just before testing sessions, by dissolving the pure substance in a 0.9% saline solution.

For each monkey, doses of raclopride were determined from the criteria of Levesque et al. (2007) allowing to reach the highest tolerated doses showing no sedation, or extrapyramidal side effect. This corresponded to 0.01 mg/kg for Monkey

L and 0.005 mg/kg for monkey J. Raclopride is known to reach its peak concentration time (T_{max}) at 30 min post-injection (Koepp et al., 1998). The testing sessions took place at this time, and lasted 15 minutes. Sumanirole doses were those suggested by Stephenson et al. (Stephenson et al., 2005) to obtain the maximum antiparkinsonian effect. This corresponds to 1mg/kg in each monkey. Sumanirole is known to reach its T_{max} at 60 min post-injection, and has an elimination half-life of 2 hours, allowing daily administration without accumulation. In the sumanirole + raclopride condition, sumanirole was first injected followed 15 min later by the raclopride injection. This procedure allowed us to reach the T_{max} at approximately the same time for both drugs, and assured adequate drugs exposure of monkeys during testing (which occurred in a window of 45 to 60 min post-sumanirole injection).

Potential extrapyramidal side effects of raclopride, or sumanirole + raclopride, were assessed prior to the experimental conditions. During these pre-experimental sessions, two injections were always given to each monkey, in order to eliminate the potential distinction between the raclopride and the raclopride + sumanirole conditions, which involve respectively one and two drugs. We tested four conditions including: (1) Raclopride 0.005 mg/kg + a vehicle; (2) Raclopride 0.01 mg/kg + a vehicle; (3) Raclopride 0.005 mg/kg + sumanirole 1 mg/kg; and (4) Two vehicle injections. These conditions were randomized, and occurred at a 3-day interval. Monkeys' movements and postures were evaluated during the two hours following injection, by using an adapted version of the « Abnormal Involuntary Movements Scale » (AIMS) (Samadi, Gregoire, & Bedard, 2003). The scale was administered by an experienced neurologist (P.B.) familiar with the extrapyramidal symptoms in monkeys, and blind to the injections. The monkey's overall activity was also monitored with a digital camera connected to a computer equipped with custom-made software. This allowed identifying any symptom of bradykinesia, or sedation that may have appeared outside the two hours observation window. The two monkeys

showed no evidence of sedation or extrapyramidal symptoms following the administration of the doses used for this study.

3.4.3 Behavioral task

The movement sequence learning task was similar to the one described by Levesque et al. (2007), and will only be summarized here. The two primates were trained to sit in a monkey chair facing a 25 x 25 cm box placed 30 cm in front of them, and on which could be found six light-emitting push-buttons (3 x 3 cm) that could be lit independently (fig. 1). Monkeys were required to press push-buttons to obtain a reward (drop of water). Button illumination and data acquisition were controlled by a computer equipped with custom-made software (BOX, DOCO Microsystems Inc. Montréal, Canada). Movement sequences consisted in successively pressing three lit push-buttons. Monkeys had to press the push-button before illumination of the next. All sequences covered the same spatial length, and the same number of buttons. For each correct sequence, reward was given after the press of its third push-button. If the monkey did not press a push-button after 4 s, or pressed on an incorrect push-button, the trial was cancelled and a new trial began. Trials were administered at a random interval between 1 and 3 s. Monkeys were able to complete 100 to 150 trials per day, within a testing session of approximately 15 to 20 min.

Before learning any sequence, monkeys were required to press on push-buttons randomly lit one at the time, in order to explore the entire box. When monkeys were able to press on each push-button with a success rate of at least 80%, sequence learning began. Monkey L was left-handed and was trained to learn the sequences clockwise, while monkey J was right-handed and learned the sequences counter-clockwise.

The first portion of each motor sequence (1st and 2nd push-button) was kept the same for all sequences used in this study, while the second portion (2nd and 3rd push-button) changed according to the experimental condition (fig.1b). By distinguishing the two portions of the sequences, we aimed at better defining the chunking process of a new motor component (push-buttons 2-3) to a well established one (push buttons 1-2).

[FIGURE 1 ABOUT HERE]

3.4.4 Training protocol

The protocol is illustrated in figure 1b. Four different sequences were used depending on the experimental conditions. In the first condition, monkeys had to learn a first motor sequence, and execute it for over 2000 trials, corresponding to 20 days of testing. This over-learned sequence was considered as the baseline condition, that is a well established movement sequence. In the second condition, monkeys had to learn a new sequence without drugs (**no drug condition**). Thereafter, monkeys had to learn again a new sequence under the effect of an acute injection of raclopride (**raclopride condition**). Finally, a fourth sequence had to be learned by the monkeys, following the co-injection of sumanirole and raclopride (**sumanirole + raclopride condition**). Each of these learning conditions required the primates to successfully complete 1500 trials, corresponding to 15 days of testing. Before any change from one condition to another, a **recall of the over-learned sequence** was done to assess the effect of drugs on such a well established motor sequence. This recall condition of the over-learned sequence spanned over 500 trials, corresponding to 5 days of testing. Between each of the four experimental conditions, monkeys were not taken out of their home cage for a 5 day period, in order to avoid a possible carry on effect of the drug used in a previous experimental condition.

3.4.5 Movement learning measurements

Raw data

Each sequence performed within a trial can be divided into a first portion (spreading from the 1st push-button release to the 2nd push-button press), and a second portion (spreading from the 2nd push-button release to the 3rd push-button press). Reaction time (RT), and movement time (MVT) were recorded separately for these two portions. RT was defined as the time between a push-button illumination, and the release of the preceding push-button. MVT was defined as the time between the release of a push button, and the pressing on the next one. Therefore, each sequence performed within a trial includes RT1 + MVT1 for the first portion, and RT2 + MVT2 for the second portion. The sum of RT1, RT2, MVT1 and MVT2 gives the execution time (ET) for each successful trial. In order to eliminate outlier trials, RTs, MVTs and ET were screened to eliminate entries greater than three standard deviations away from the mean.

Learning stages

In each experimental condition, the first and second motor learning stages were defined by using the K-clustering method (MacQueen, 1967), which allowed us to separate two sets of ET data into two separate pools of data grouped by two different means (centroid). Each ET is then assigned to one of two possible clusters (Learning stage 1 or 2). When 85% of ET within a day was classified in the stage 2 for five consecutive days, we assumed that the monkey had reached the late learning stage, which is the stage of consolidation and stabilization of performances. Since the consolidation process per se is the focus of this study, we chose to analyze the effect of the drugs on this specific stage.

Fluctuation score

In order to evaluate the stability of the general performance from trial to trial, a fluctuation score was computed from the difference between the ET at each trial and the corresponding value on a filtered curve. This latter curve was obtained by entering each ET value within a low-pass filter (Gaussian window 2.5-5Hz cut-off, 50 values) that removes individual trial fluctuations. The median fluctuation value (fluctuation score) was indicative of the degree of dispersion of ET values around the filtered curve, reflecting the fluctuation of performance. The higher the fluctuation score, the higher the variation of performance along trials. Therefore, high fluctuation scores reflect poor consolidation.

Chunking score

To determine if fluctuations were due to an inability to chunk the two movements into one fluid and automatically performed sequence, we designed a chunking score. We calculated the difference between the first portion (RT1+MVT1) and the second portion (RT2+MVT2) of the sequence. Such a subtraction enabled to extract the supplemental time required to execute the second portion of the sequence, which is the new component to be chunked to the first one (already well learned and automatized, because always the same for all sequences). Therefore, small or large differences are thought to reflect good or poor chunking processes respectively. These values were compared to their corresponding value on a filtered curve obtained by the same method described above for the fluctuation score. Further details about the method for calculating the chunking score can be found in the paper of Lévesque et al. (2007). We considered a median chunking score as the best indicator of the chunking process that took place during learning. The lower the score, the better is the movement sequence fluency.

Statistical analysis

For the purpose of statistical analysis, data was log-transformed (Fluctuation scores: $\text{Log}_{10}(x+5)$, Chunking scores: $\text{Log}_{10}(x+3)$) to meet parametric test criteria.

In order to define baseline values of a consolidated motor sequence, only the last 500 trials of the 2000 trials performed by each monkey in the baseline condition (over-learned sequence) were used. A Student-T test was carried out between these last 500 trials and the first 500 trials in order to confirm the significant reduction of fluctuation and improvement of chunking score along the trials.

To verify if the results obtained by the two monkeys could be pooled together we ran two ANOVAs (fluctuation and chunking scores) with 3 factors: (Monkeys x Sequences x drug conditions) However, these two ANOVAs landed significant interactions for both fluctuation, and chunking scores (($F=11,3$, $P < 0.05$);($F=8,85$, $P < 0.05$)). These results justify the choice of separate analyses for the two monkeys.

To verify if there was an effect of the drugs on fluctuation and chunking during stage 2 of a new learning, we ran univariate-3-level ANOVAs [1) no-drug; 2) raclopride; 3) sumanirole + raclopride] on both fluctuation, and chunking scores (2 ANOVAs per monkey). Similar analyses (3-level ANOVAs on fluctuation and chunking scores) were used to compare the effect of the drug conditions on the over-learned sequence. Student-Newman-Keuls post-hoc tests were used to compare each condition.

3.5 Results

Baseline data on the over-learned motor sequence

Raw data and filtered curves on the over-learned motor sequence are shown in figure 2a. The motor sequence appears to be consolidated in the last 500 trials, as the two monkeys show stable performances in comparison with the first 500 trials. In both monkeys, fluctuation score was significantly lower for the last 500 than the first 500 trials (Monkey L ($t = -21.05$, $P < 0.05$); Monkey J ($t = -22.25$, $P < 0.05$)).

[FIGURE 2 ABOUT HERE]

New motor sequence learning

Learning profiles of new motor sequences under the three drug conditions are presented in Fig. 3a to 3c, for the two monkeys. The two learning stages were clearly distinguishable by use of k-mean clustering analysis. In the no drug condition, change from stage 1 to stage 2 occurred at the 300th trial for monkey L, and at the 400th trial for monkey J, while in the raclopride condition, the change occurred at the 1100th and the 900th trial respectively. Therefore, in order to reach the stage 2 of learning under raclopride, trials were augmented 2 to 3 fold. Pre-administration of sumanirole seems to reduce this raclopride-induced delay, in that the learning stage change occurred in the two monkeys at the 600th trial. Thus, although the raclopride-induced delay was not completely avoided with the co-administration of sumanirole, there was a general improvement.

The fluctuation scores during new sequence learning were significantly different between the three drug conditions, as revealed by the univariate 3-level ANOVAs performed separately on the two monkeys (Monkey L [F= 12.78, P < 0.05]; Monkey J [F= 63.92, P < 0.05]). Post-hoc comparisons show that results in the raclopride condition were significantly poorer than in the no-drug condition (P < 0.05), or the sumanirole + raclopride condition (P < 0.05), in each monkey. Moreover, there was no significant difference between the no-drug condition and the sumanirole + raclopride condition in the two monkeys (see Fig. 3d).

[FIGURE 3 ABOUT HERE]

The chunking scores during new sequence learning were also significantly different between the three drug conditions, as revealed by similar univariate 3-level ANOVAs (Monkey L [F= 16.11, P < 0.05]; Monkey J [F= 110.81, P < 0.05]). Post-hoc comparisons in monkey L show a lower chunking score in the raclopride condition than in both the no-drug (P < 0.05), and the sumanirole + raclopride

conditions ($P < 0.05$), while there was no difference between the no-drug and the sumanirole + raclopride condition. Monkey J also showed a lower chunking score under raclopride than in the no-drug ($P < 0.05$), or the sumanirole + raclopride conditions ($P < 0.05$). There was also a significant difference between the no-drug and the sumanirole + raclopride conditions ($P < 0.05$) (see fig.4), suggesting that sumanirole, in this monkey, significantly reduced but did not completely abolish the raclopride-induced deleterious effects on movement chunking.

[FIGURE 4 ABOUT HERE]

[FIGURE 5 ABOUT HERE]

Over-learned sequence recall

Figure 5 shows the execution times and filtered curves associated with the over-learned sequence recall, in each drug-condition, and for each monkey taken separately. Although there is a stable performance for all drug conditions, this seems to be particularly evident for the raclopride + Sumanriole conditions. This assumption is confirmed by the ANOVAs carried out on the fluctuation scores of the two monkeys ($F = 12,00$, $P < 0.05$ for monkey L and $F = 5,73$ $P < 0.05$) for monkey J). More specifically, fluctuation scores in the two monkeys were either similar or even better ($P < 0.05$) in the two drug conditions (raclopride or raclopride + sumanirole) when compared with the no-drug condition (See figure 6), suggesting no deleterious effect of any drug on the over-learned sequence, but a possible effect appearing with the repeated testing sessions.

[FIGURE 6 ABOUT HERE]

Just like what it was observed with the fluctuation score, comparison of the chunking score during the over-learned sequence did not revealed any deleterious effect of any drug on any monkey, although the general ANOVAs showed significant

differences (monkey L: $F= 10,39$, $P < 0.05$; monkey J: $F= 4,38$, $P < 0.05$). The post-hoc comparisons revealed that chunking was either similar or even better under the raclopride or the raclopride + sumanirole conditions when compared with the no-drug condition ($P < 0.05$) (see Fig. 6). Therefore, when considering the over-learned movement sequence, both the fluctuation score as well as the chunking score were not found to be negatively affected by any drug conditions. Rather, a tendency for an improvement of these two scores seems to appear with the repetition of the testing sessions.

3.6 Discussion

In the present study, D_2R blockade with raclopride induced performance fluctuations and chunking deficits during the consolidation of a new motor sequence, confirming our previous results (Levesque et al., 2007). In addition, we demonstrated here for the first time that these raclopride induced deleterious effects are also reversible by the co-administration of sumanirole, a selective D_2R agonist. More specifically, lower fluctuations scores and better chunking scores were observed in the two monkeys, when sumanirole was co-administered with raclopride, in comparison with conditions where raclopride alone was administered. On the other hand, fluctuations and chunking deficits were not observed on an already well established movement sequence following any drug administration. Although changes occurred with the chunking and fluctuation scores during the over-learned sequence, those were in the direction of an improvement with the repeated testing sessions. Such a practice effect was not observed during the new motor sequence learning, since the worsening occurred during the treatment with raclopride, followed by the improvement under the effect of sumanirole. Therefore, our results suggest a direct action of the dopaminergic drugs on the learning processes rather than on the movement *per se*, and points toward a primary role of dopamine in the motor consolidation processes.

The experimental design used in the current study allows us to be confident in the assumption that consolidation of motor abilities involves the D₂R. Both drugs were selected for their good targeting on the D₂R (McClure, Daw, & Montague, 2003; Ogren, Hall, Kohler, Magnusson, & Sjostrand, 1986). Moreover, given the pharmacokinetic profiles of the two drugs, we believe that our injection protocol in the sumanirole + raclopride condition has optimized the competition for the D₂R occupancy. Such competition has been demonstrated previously between [¹¹C] raclopride and endogenous dopamine, by using imaging methods with the potent DA releaser amphetamine (Floyer-Lea & Matthews, 2005). In the presence of sumanirole, the effect of raclopride was found here to be reduced or even abolished, and this is thought to be produced by a reduction in D₂R blockade.

Previous studies have demonstrated that both D₁R and D₂R are involved during motor learning processes, although some authors (Shapovalova & Kamkina, 2008) conclude that modulation of learning mostly occurs via D₂R. In mice, D₁R blockade was found to severely impair performances during the early stage of motor learning (Choi, Balsam, & Horvitz, 2005), while extended training skills became D₁R-independent. Conversely, D₁R blockade or over-stimulation both produced skill learning deficits in rats during the late learning stage (Willuhn & Steiner, 2008). Therefore, although D₁R seems to be involved in motor learning, its specific role remains obscure. This may come from the lack of functional analyses on the nature of these disturbances. Studies conducted with D₂R agents, including this one, were more specific in this respect. These drugs were mostly found to affect the late learning stage or consolidation (Setlow & McGaugh, 2000), and disturbances were characterized by persistent fluctuations (Levesque et al., 2007), defined as instability from trial to trial and out-ranging the usual variability observed in normal circumstances (Turner & Brainard, 2007). Whether they are called fluctuations, instability or excessive variations, all these correspond to an alternation of good and bad performances over successive trials, at a time when there should be a certain

stabilization of the optimal performance. However, the key functional and physiological parameters affected by D₂R drugs that underlie such a persistent instability remain currently elusive.

Non-specific behavioural factors such as distraction or fatigue may induce variations in performance, and dopamine has already been found to be involved in such behavioural functions (Phillips, Vacca, & Ahn, 2008). By affecting dopamine transmission, raclopride and sumanirole could thus influence these behavioural functions and, indirectly, the foregoing results. However, such an explanation remains unlikely given that the two monkeys performed approximately the same number of trials at each session, and drank the same amount of water whether they were in the raclopride, the sumanirole, or the no-drug condition. Moreover, the three conditions did not alter the over-learned motor sequence. Rather, a stabilisation or an improvement occurred with the repletion of the testing sessions, even under the effect of the dopaminergic drugs. On the other hand, one might argue that the attention and arousal demand required during a new sequence learning is higher than during the execution of a well established one and that, for this reason, reduction of vigilance would affect the former but not the latter. However, we have already shown in a previous study that during new motor sequence learning, the effect of raclopride is not generalized over the new sequence as a whole (Levesque et al., 2007). Rather, the drug was found to affect only the new motor portion added to a well established movement. No effect was observed on the old, that is to say the first portion of the new sequence. This reinforces the view of a direct effect of the drug on a learning process *per se*, instead of a non-specific effect on arousal or attention which would in turn affect learning in general. Indeed, we strongly believe that raclopride and sumanirole can directly influence the process underlying the stabilisation of motor performance from trial to trial, that is the consolidation of newly learned motor sequences.

Fluctuation of performance is not an abnormal phenomenon when it occurs at the very beginning of motor learning. Usually, it is attributable to the trial and error process that takes place at the time (Emken, Benitez, Sideris, Bobrow, & Reinkensmeyer, 2007; Fine & Thoroughman, 2007; Milner & Franklin, 2005; Ranganathan & Newell, 2008). From a functional point of view, trial and errors may be seen as the utilization of multiple motor programs underlying movements that can be innate or learned from past experience. Because different movements may sometime require similar parameters of strength, velocity, or spatiotemporal coordinates, the motor programs (or subprograms) are believed to be shared, totally or partially, between movements (Grillner, Hellgren, Menard, Saitoh, & Wikstrom, 2005). Of course, such a program sharing is not always perfectly adapted to every movement required in a new motor context. Therefore, motor learning would involve a new orchestration of the existing programs, by reinforcing the appropriate parameters, and inhibiting those that are not adapted (Mink, 1996). As such, consolidation would correspond to a welding of such optimal program orchestration.

Movement chunking might result from the efficiency of this welding process, in that programs sorted and grouped together in an optimal way would be reinforced until the separate movements become well integrated into a new fluent motor sequence. On the other hand, any disturbance in the reinforcement of this optimal orchestration would prevent movement chunking, and would result in the persistence of trial and error patterns, seen as fluctuations of performance. Fluctuation and chunking scores were created in the present study, and both were found to be influenced by the dopaminergic drugs used.

The D₂R specificity of the two substances used in the current study, together with the well known brain distribution of these receptors (Watanabe & Kimura, 1998), point toward a primary role of the nigrostriatal dopaminergic system. The latter is the most important source of dopamine in the brain (Apicella, 2007), and

sequence learning in human has been shown to trigger dopamine release in the striatum (Centonze, Picconi, Gubellini, Bernardi, & Calabresi, 2001). Moreover, MPTP-induced unilateral lesion of the dopamine nigrostriatal system in primates produced results similar (Matsumoto et al., 1999) to those observed in the current study. The arm ipsilateral to the lesion (side not affected by the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced DA depletion showed a progressive improvement of the motor sequence learning throughout trials, until a fluent performance of the whole sequence has been reached. At that time, the separate movements appeared to be chunked into a smooth motor sequence. This however did not occur for the contralateral arm (side affected by the MPTP-induced DA depletion).

This view is concordant with many studies (Kempf et al., 2007; Kimura & Matsumoto, 1997; Schultz, 1998, 2007b) showing that the nigrostriatal dopamine system may contribute to motor learning by providing reinforcement signals to the striatum. These dopamine neurons would be important, not only in signalling explicit positive outcomes or rewards, but also in trial-to-trial learning and in reinforcing the selection of optimal program or subprograms during the automatization of motor performances (Kempf et al., 2007).

In humans, very few studies focused on the role of the nigrostriatal DA pathway on motor sequence learning. Patients with Parkinson's disease (PD) exhibit reduced motor learning capacity, especially during the second learning stage (Doyon et al., 1997; Harrington et al., 1990; Paquet et al., 2008; Sarazin et al., 2002). In schizophrenic patients, antipsychotic medications with high D₂R affinity were found to produce poor learning rate with significant fluctuations of performances during the late learning stage in a mirror drawing task (Bedard, Scherer, Delorimier, Stip, & Lalonde, 1996; Bedard et al., 2000; Scherer et al., 2004). Such fluctuations were not observed in patients treated with antipsychotic medication presenting lower D₂R

affinity. Moreover, Paquet et al. (2004) have shown a significant correlation between the antipsychotic-induced motor learning disturbances and the level of striatal D₂R occupancy, as assessed with Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) and ¹²³I-Iodo-benzamide (¹²³I-IBZM).

In healthy volunteers (Kumari et al., 1997), motor learning improved or worsened depending on whether subjects received a DA enhancer (amphetamine) or antagonist (haloperidol) respectively. Moreover, disturbances in learning performance under haloperidol were characterized by large fluctuations from trial to trial. Taken together, results from these studies corroborate our current findings, pointing toward a primary role of DA, and more specifically of the striatal D₂R in motor consolidation. We hypothesize that DA may facilitate the consolidation by reinforcing the chunking process of old movements into new motor sequences.

Some methodological changes could have been done to the current study in order to enhance its strength. First, raclopride and sumanirole doses were chosen based on previous studies and on the literature but each dose was adapted to each monkey, based on behavioural analysis. However, no plasma dosage of the drugs was conducted, and compared between the two monkeys. Possible difference in plasmatic concentration, may therefore explain why the reversal effect of sumanirole was impressive for monkey L, but much lower for monkey J. On the other hand, it should be stressed that even with smaller reversal effects in monkey J, there were statistically significant changes toward a reversal effect.

As another control method that could have been done in the current study, injection of a vehicle (saline) during the no drug condition would allow to neutralize the effect of stress associated with the injections. However, the results obtained in the sumanirole + raclopride co-injection condition suggest that if the injections were associated with stress or discomfort, these deleterious effect would have been worse

in this situation than in the raclopride condition alone. On the contrary, performance stability was better in this co-injection condition than in the single injection one.

Finally, another interesting manipulation would have been to reverse the order of the raclopride and co-injection condition in one monkey to counter-balance the novelty effect of performing under drug injections. However, this novelty effect appears unlikely if we consider that stage 2 of learning was the focus of our analyses. This lessens the possible impact of novelty since by the time the monkeys reach stage 2, it would be expected for them to have become accustomed to the injection process.

3.7 Conclusion

Motor learning occurred in the present study, as revealed by the presence of a switch from stage 1 to stage 2 in every experimental condition. This clearly indicates a preserved learning capacity for new motor sequences, whether the monkeys were under the effects of raclopride, sumanirole or no drug. However, raclopride was found to delay the switch from stage 1 to stage 2, and to induce both persistent fluctuations (no consolidation) and a disturbed movement chunking. These deleterious effects were reduced or even reversed when sumanirole was co-administered with raclopride. This suggests that dopamine is essential during motor sequence learning, for the grouping of separate movements into well integrated sequences. We hypothesize that dopamine, and more specifically the D₂R, may play a primary role in the reinforcement process of motor program readjustment.

3.8 References

- [1] Apicella P. Leading tonically active neurons of the striatum from reward detection to context recognition. *Trends Neurosci* 2007;30(6):299-306.
- [2] Bailey KR, Mair RG. The role of striatum in initiation and execution of learned action sequences in rats. *J Neurosci* 2006;26(3):1016-25.
- [3] Barnes TD, Kubota Y, Hu D, Jin DZ, Graybiel AM. Activity of striatal neurons reflects dynamic encoding and recoding of procedural memories. *Nature* 2005;437(7062):1158-61.
- [4] Bedard MA, Scherer H, Delorimier J, Stip E, Lalonde P. Differential effects of D2- and D4-blocking neuroleptics on the procedural learning of schizophrenic patients. *Can J Psychiatry* 1996;41(7 Suppl 1):S21-4.
- [5] Bedard MA, Scherer H, Stip E, Cohen H, Rodriguez JP, Richer F. Procedural learning in schizophrenia: further consideration on the deleterious effect of neuroleptics. *Brain Cogn* 2000;43(1-3):31-9.
- [6] Centonze D, Picconi B, Gubellini P, Bernardi G, Calabresi P. Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum. *Eur J Neurosci* 2001;13(6):1071-7.
- [7] Choi WY, Balsam PD, Horvitz JC. Extended habit training reduces dopamine mediation of appetitive response expression. *J Neurosci* 2005;25(29):6729-33.
- [8] Doyon J, Gaudreau D, Laforce R, Jr., Castonguay M, Bedard PJ, Bedard F, Bouchard JP. Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain Cogn* 1997;34(2):218-45.
- [9] Doyon J, Penhune V, Ungerleider LG. Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia* 2003;41(3):252-62.
- [10] Emken JL, Benitez R, Sideris A, Bobrow JE, Reinkensmeyer DJ. Motor adaptation as a greedy optimization of error and effort. *J Neurophysiol* 2007;97(6):3997-4006.
- [11] Fine MS, Thoroughman KA. Trial-by-trial transformation of error into sensorimotor adaptation changes with environmental dynamics. *J Neurophysiol* 2007;98(3):1392-404.
- [12] Floyer-Lea A, Matthews PM. Distinguishable brain activation networks for short- and long-term motor skill learning. *J Neurophysiol* 2005;94(1):512-8.
- [13] Graybiel AM. The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiol Learn Mem* 1998;70(1-2):119-36.
- [14] Grillner S, Hellgren J, Menard A, Saitoh K, Wikstrom MA. Mechanisms for selection of basic motor programs--roles for the striatum and pallidum. *Trends Neurosci* 2005;28(7):364-70.
- [15] Harrington DL, Haaland KY, Yeo RA, Marder E. Procedural memory in Parkinson's disease: impaired motor but not visuoperceptual learning. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990;12(2):323-39.

- [16] Jog MS, Kubota Y, Connolly CI, Hillegaart V, Graybiel AM. Building neural representations of habits. *Science* 1999;286(5445):1745-9.
- [17] Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 1995;377(6545):155-8.
- [18] Kempf F, Brucke C, Kuhn AA, Schneider GH, Kupsch A, Chen CC, Androulidakis AG, Wang S, Vandenberghe W, Nuttin B, Aziz T, Brown P. Modulation by dopamine of human basal ganglia involvement in feedback control of movement. *Curr Biol* 2007;17(15):R587-9.
- [19] Kimura M, Matsumoto N. Nigrostriatal dopamine system may contribute to behavioral learning through providing reinforcement signals to the striatum. *Eur Neurol* 1997;38 Suppl 1:11-7.
- [20] Koeppe MJ, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Dagher A, Jones T, Brooks DJ, Bench CJ, Grasby PM. Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 1998;393(6682):266-8.
- [21] Kumari V, Corr PJ, Mulligan OF, Cotter PA, Checkley SA, Gray JA. Effects of acute administration of d-amphetamine and haloperidol on procedural learning in man. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;129(3):271-6.
- [22] Levesque M, Bedard MA, Courtemanche R, Tremblay PL, Scherzer P, Blanchet PJ. Raclopride-induced motor consolidation impairment in primates: role of the dopamine type-2 receptor in movement chunking into integrated sequences. *Exp Brain Res* 2007; 182(4): 499-508.
- [23] MacQueen JB. *Some Methods for classification and Analysis of Multivariate Observations.*; 1967; Berkeley. University of California Press. p 281-97.
- [24] Matsumoto N, Hanakawa T, Maki S, Graybiel AM, Kimura M. Role of [corrected] nigrostriatal dopamine system in learning to perform sequential motor tasks in a predictive manner. *J Neurophysiol* 1999;82(2):978-98.
- [25] McCall RB, Lookingland KJ, Bedard PJ, Huff RM. Sumanitrole, a highly dopamine D2-selective receptor agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization and efficacy in animal models of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314(3):1248-56.
- [26] McClure SM, Daw ND, Montague PR. A computational substrate for incentive salience. *Trends Neurosci* 2003;26(8):423-8.
- [27] Miller GA. The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev* 1956;63(2):81-97.
- [28] Milner TE, Franklin DW. Impedance control and internal model use during the initial stage of adaptation to novel dynamics in humans. *The Journal of physiology* 2005;567(Pt 2):651-64.
- [29] Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in neurobiology* 1996;50(4):381-425.
- [30] Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 1996;16(2):785-807.

- [31] Ogren SO, Hall H, Kohler C, Magnusson O, Sjostrand SE. The selective dopamine D2 receptor antagonist raclopride discriminates between dopamine-mediated motor functions. *Psychopharmacology (Berl)* 1986;90(3):287-94.
- [32] Paquet F, Bedard MA, Levesque M, Tremblay PL, Lemay M, Blanchet PJ, Scherzer P, Chouinard S, Filion J. Sensorimotor adaptation in Parkinson's disease: evidence for a dopamine dependent remapping disturbance. *Exp Brain Res* 2008;185(2):227-36.
- [33] Paquet F, Soucy JP, Stip E, Levesque M, Elie A, Bedard MA. Comparison between olanzapine and haloperidol on procedural learning and the relationship with striatal D2 receptor occupancy in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16(1):47-56.
- [34] Phillips AG, Vacca G, Ahn S. A top-down perspective on dopamine, motivation and memory. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2008;90(2):236-49.
- [35] Ranganathan R, Newell KM. Motor synergies: feedback and error compensation within and between trials. *Exp Brain Res* 2008;186(4):561-70.
- [36] Samadi P, Gregoire L, Bedard PJ. Opioid antagonists increase the dyskinetic response to dopaminergic agents in parkinsonian monkeys: interaction between dopamine and opioid systems. *Neuropharmacology* 2003;45(7):954-63.
- [37] Sarazin M, Deweer B, Merkl A, Von Poser N, Pillon B, Dubois B. Procedural learning and striatofrontal dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(2):265-73.
- [38] Scherer H, Bedard MA, Stip E, Paquet F, Richer F, Beriault M, Rodriguez JP, Motard JP. Procedural learning in schizophrenia can reflect the pharmacologic properties of the antipsychotic treatments. *Cogn Behav Neurol* 2004;17(1):32-40.
- [39] Schultz W. Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:259-88.
- [40] Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998;80(1):1-27.
- [41] Setlow B, McGaugh JL. D2 dopamine receptor blockade immediately post-training enhances retention in hidden and visible platform versions of the water maze. *Learn Mem* 2000;7(3):187-91.
- [42] Shapovalova KB, Kamkina YV. Motor and cognitive functions of the neostriatum during bilateral blockade of its dopamine receptors. *Neuroscience and behavioral physiology* 2008;38(1):71-9.
- [43] Stephenson DT, Meglasson MD, Connell MA, Childs MA, Hajos-Korcsok E, Emborg ME. The effects of a selective dopamine D2 receptor agonist on behavioral and pathological outcome in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated squirrel monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314(3):1257-66.

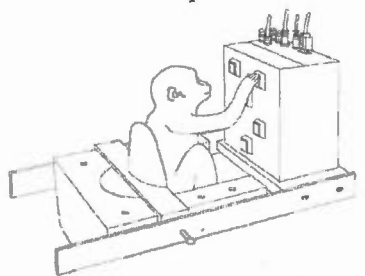
- [44] Tumer EC, Brainard MS. Performance variability enables adaptive plasticity of 'crystallized' adult birdsong. *Nature* 2007;450(7173):1240-4.
- [45] Wadenberg ML, Kapur S, Soliman A, Jones C, Vaccarino F. Dopamine D2 receptor occupancy predicts catalepsy and the suppression of conditioned avoidance response behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;150(4):422-9.
- [46] Watanabe K, Kimura M. Dopamine receptor-mediated mechanisms involved in the expression of learned activity of primate striatal neurons. *J Neurophysiol* 1998;79(5):2568-80.
- [47] Willuhn I, Steiner H. Motor-skill learning in a novel running-wheel task is dependent on D1 dopamine receptors in the striatum. *Neuroscience* 2008;153(1):249-58.

3.9 Figure caption

Figure 3.9.1 Task and protocol description

Fig.1

a.



b.

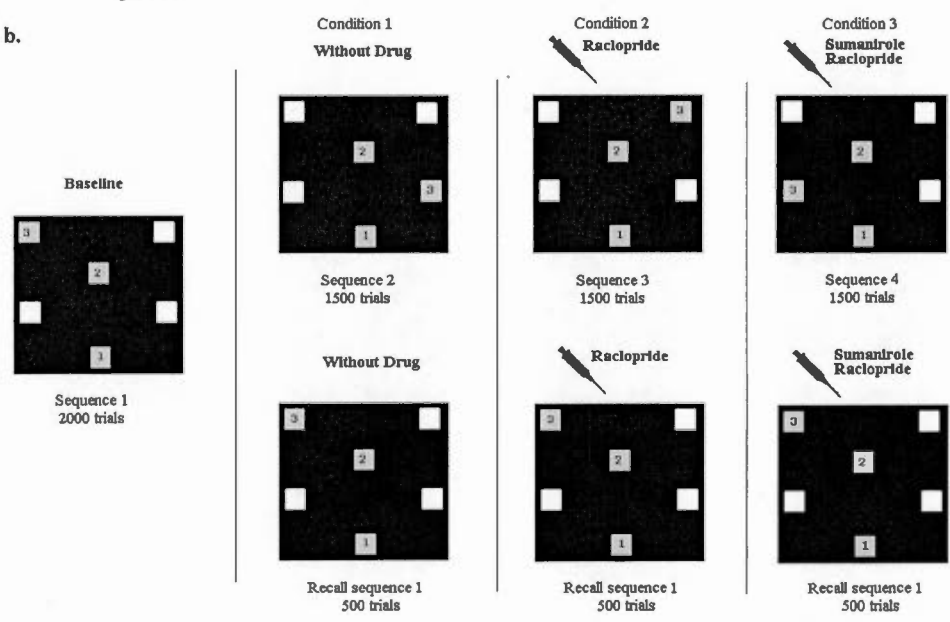
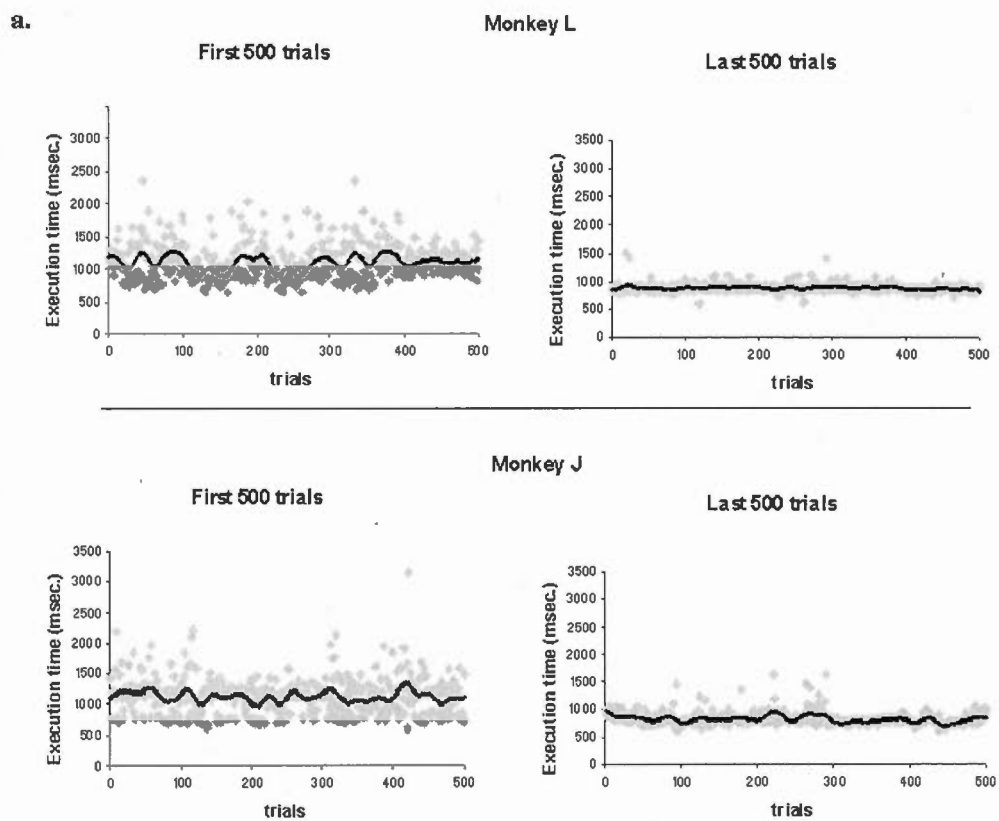


Figure 3.9.2 : Performance during the Baseline condition (overlearned sequence)



b.

Difference in the baseline performance

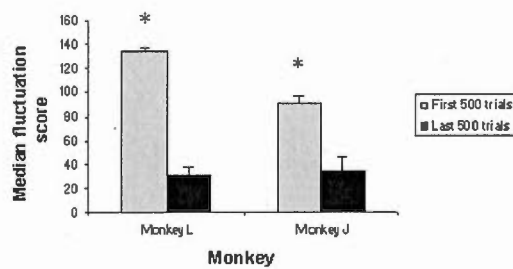


Figure 3.9.3: Learning stage separation and fluctuation score for the learning of new sequences in each monkey

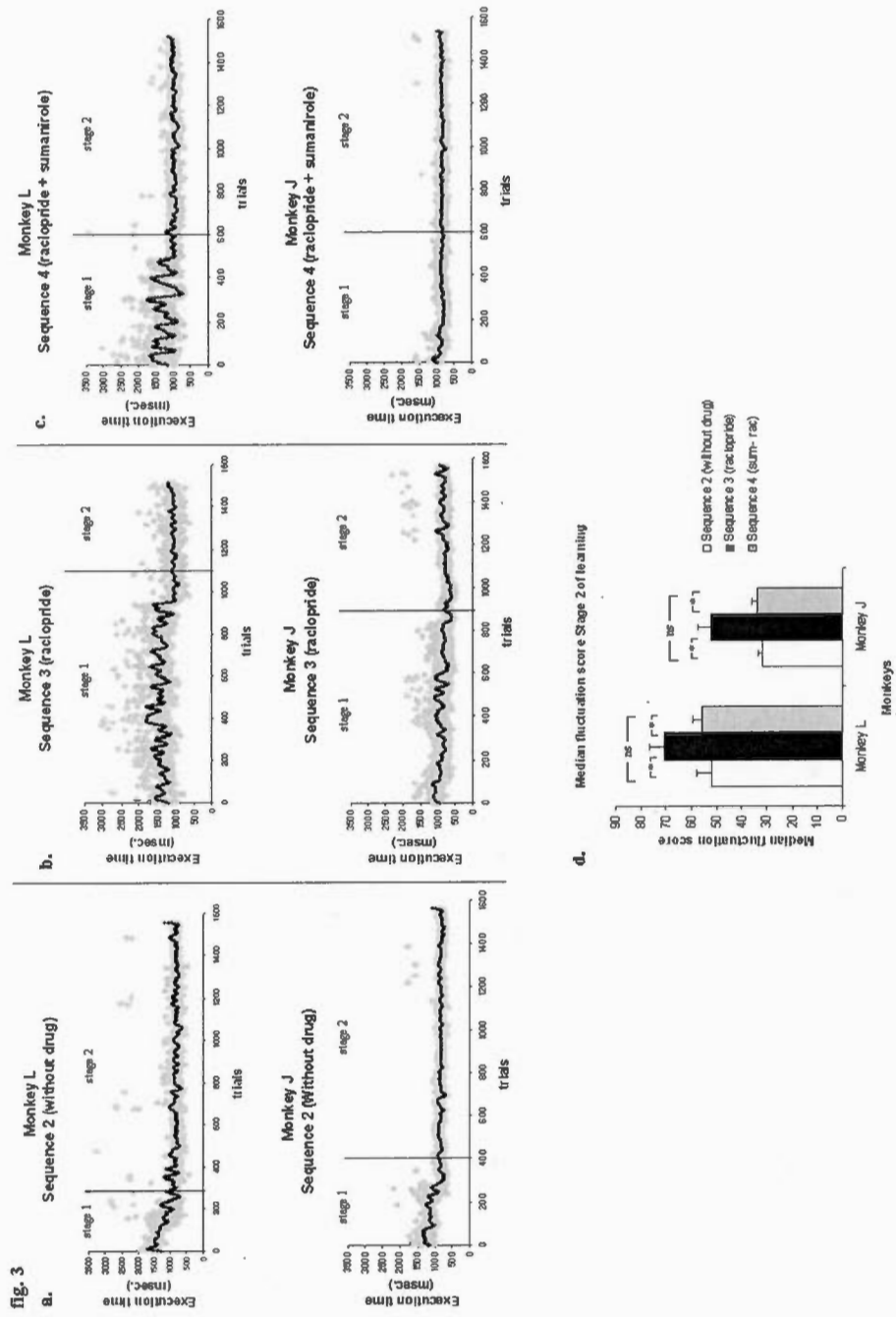


Figure 3.9.4: Chunking score for the stage 2 of the learning of new sequences

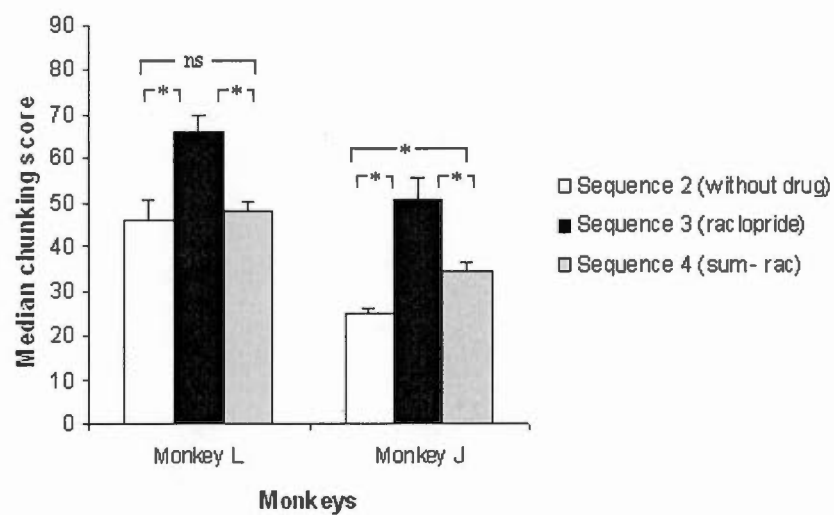
a. Median chunkings core Stage 2 of learning

Figure 3.9.5 : Raw data and filtered curves during the over-learned sequence recalls, for each monkey, in each drug condition

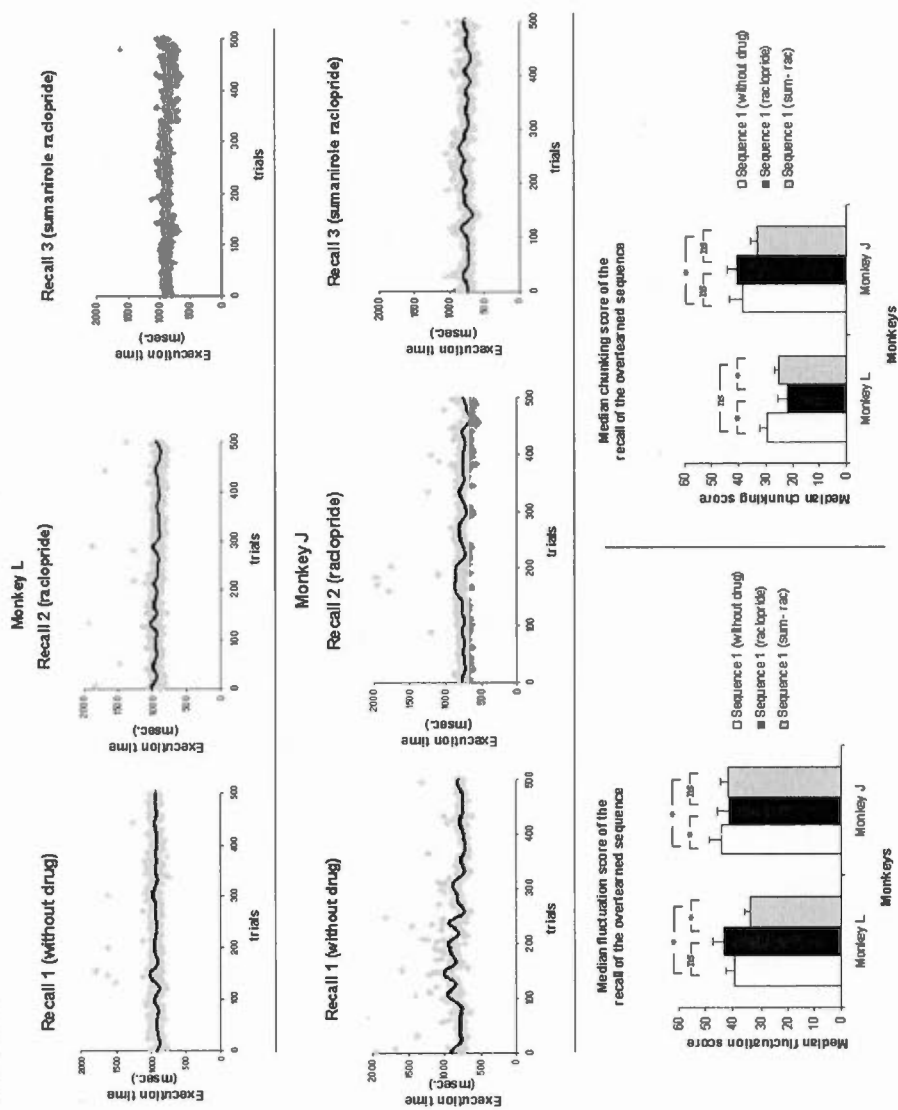


Figure 1

Task and protocol descriptions. (a) The monkey is facing a box (25 cm X 25 cm) on which six push buttons (3 cm X 3 cm) are displayed. Illumination of the push-button was remotely controlled by a computer. (b) Description of the protocol in which the monkey has to (1) Learn and then execute the sequence for 2000 trials (overlearned sequence); (2) Learn a new sequence without drug injections for 1500 trials, followed by a recall of the over-learned sequence for 500 trials without drug injection; (3) Learn a new sequence under the effect of raclopride for 1500 trials, followed by a recall of the over-learned sequence under the effect of raclopride for 500 trials; (4) Learn a new sequence under the effect of a co-injection of both sumanirole + raclopride for 1500 trials, followed by a recall of the over-learned sequence under the effect of the same co-injection for 500 trials. Motor sequences were reversed Monkey J (motor sequence 3 was the over-learned one, motor sequence 4 was the “no drug” one, motor sequence 1 was the “raclopride” one and motor sequence 2 was the “sumanirole” one).

Figure 2

Performance during the Baseline condition (overlearned sequence). (a) Only the first 500 and the last 500 trials of this condition are shown for each monkey. Each point corresponds to the execution time. Filled line illustrates the filtered curve (see methods). (b) Fluctuation score comparisons between the first 500 trials, and the last 500 trials, in each monkey.

* = $p < .05$

Figure 3

Learning stage separation and fluctuation score for the learning of new sequences in each monkey: (a) Performance for the learning of a new sequence in the “no drug” condition; (b) In the “raclopride” condition and (c) In the “sumanirole + raclopride” condition. Each point represents the execution time and the black line represents the filtered curve (see methods). The vertical line separates learning stage 1 from learning stage 2, as determined by the K-clustering method. (d) Comparison of the fluctuation scores for stage 2 of each condition.

* = $p < .05$

Figure 4

Chunking score for the stage 2 of the learning of new sequences

* = $p < .05$

Figure 5

Fluctuation score and chunking score comparisons during the over-learned recalls, for each monkey, in each drug condition. Scores in the raclopride and sumanirole + raclopride conditions were either similar or better than in the no-drug condition.

* = $p < .05$

CHAPITRE IV
Problématique et hypothèses de recherche pour la deuxième étude

4.1 Retour sur les résultats de l'étude 1

La première étude de cette thèse apporte plusieurs éléments de réponse à la question du rôle de la dopamine dans la consolidation d'une séquence motrice. Rappelons d'abord que, malgré le blocage D2 par le raclopride, les deux primates conservent une certaine capacité d'apprentissage. Cette capacité s'avère réduite par rapport aux mesures de base car davantage d'essais sont requis pour atteindre le second stade d'apprentissage (apprentissage lent). De plus, l'atteinte du stade 2 est identifiée par une réduction significative mais non une suppression des fluctuations, ce qui n'est pas caractéristique d'une performance automatisée ou bien consolidée. Ces fluctuations persistantes sont associées à un autre phénomène mesuré dans cette étude: Le trouble de regroupement séquentiel (chunking). Sous raclopride, les primates n'arrivent pas à unir les deux mouvements isolés, pour créer une séquence unifiée et fluente. Par ailleurs, cette étude a le mérite de montrer que ces déficits ne se produisent pas, ou se produisent moins sévèrement, lorsque qu'un agoniste dopaminergique est co-administré. Les fluctuations et les difficultés de regroupement séquentiel sont alors atténuées chez les primates, menant vers une performance plus près de ce qui est observé sans l'injection de drogues. Il s'agit donc d'une démonstration expérimentale du rôle prépondérant de la dopamine au cours de l'apprentissage de séquences motrices, et en particulier dans le processus de consolidation que semble assurer le chunking.

Cette étude menée chez le primate a été réalisée avec l'injection systémique de drogues dopaminergiques. Elle ne nous permet donc pas de préciser si ce sont les systèmes nigrostriataux qui sont directement impliqués. En effet, bien que les récepteurs D2 sont très majoritairement localisés dans les régions striatales, il n'est pas impossible que les effets observés soient secondaires à l'implication des systèmes dopaminergiques mesocorticaux ou mesolimbiques. Par ailleurs, nous ne savons pas

si les résultats observés chez le primate sont transposables à l'humain. Chez ce dernier, la maladie de Parkinson représente une condition clinique privilégiée pour étudier le rôle de la dopamine striatale, car une déficience entre 70 et 80% de dopamine striatale doit être présente pour que la maladie soit cliniquement détectable. Le rôle de la dopamine a souvent été exploré sur l'apprentissage moteur dans la maladie de Parkinson, mais jamais sur le processus de regroupement séquentiel (chunking).

4.2 Objectifs et hypothèses de la seconde étude

L'objectif principal de la seconde étude est d'évaluer les capacités de regroupements séquentiels chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et de déterminer le rôle de la médication dopaminergique dans ce processus. Une évaluation de l'apprentissage d'une séquence motrice est donc prévue en deux temps ; D'abord sous leur médication dopaminergique normale, ensuite sans cette dernière. Un groupe contrôle, évalué de la même manière, servira de comparaison.

Les hypothèses à vérifier sont les suivantes :

- 1) Les patients atteints de la maladie de Parkinson et qui auront été privés de leurs médication (condition OFF) auront des difficultés d'apprentissage de séquences motrices, lorsqu'ils seront comparés à des sujets contrôles, ou encore à eux-mêmes, au moment où ils sont traités (condition ON).
- 2) Ces difficultés d'apprentissage seront liées à un trouble de regroupement séquentiel des mouvements (chunking).
- 3) Chez les patients en condition ON et chez les sujets contrôles, les regroupements séquentiels de mouvements (chunks) qui auront été réalisés

avec succès, pourront être utilisés avec efficacité, lors de la réalisation d'une nouvelle séquence motrice.

- 4) Chez les patients en condition OFF, il ne sera pas possible d'utiliser des regroupements séquentiels connus (chunks), lors de la réalisation d'une nouvelle séquence motrice.

CHAPITRE V –**Deuxième article**

Le chunking moteur présent dans l'apprentissage d'une séquence motrice est un processus dépendant de la dopamine : Une étude réalisée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

**Movement Chunking During Sequence Learning Is A Dopamine
Dependant Process: A Study Conducted In Parkinson's Disease**

PL. Tremblay, MA. Bedard, D. Langlois, PJ. Blanchet, M. Lemay, M. Parent

Cognitive Pharmacology Research Unit, UQAM, Montréal, Canada;

André-Barbeau Movement Disorder Centre, CHUM, HÔTEL-DIEU, Montréal,
CANADA

Département de Stomatologie, Faculté de Médecine Dentaire, Université de Montréal

Département de kinésiologie, UQAM, Montréal, Canada

Centre de Réadaptation Marie-Enfant (CHU Sainte-Justine), Montréal, Canada

Article publié en 2010 dans la revue *Experimental Brain Research*, Sep;205(3):375-85. Epub 2010 Aug 3.

Running title: MOVEMENT CHUNKING IN PARKINSON'S DISEASE

5.1 Résumé

L'apprentissage d'une séquence motrice implique la transition d'une performance fluctuante vers une exécution automatique et fluide, caractérisée par peu de variations d'un essai à l'autre. L'atteinte d'une telle fluence motrice implique le regroupement de mouvements individuels en une séquence intégrée. Ce regroupement se nomme « chunking » et a été observé chez l'animal (Matsumoto, 1999) et chez l'humain (Sakai et al., 1998 ; Verwey et al., 1999) et semble impliquer la dopamine (Levesque et al., 2007). Cependant, aucune preuve directe du rôle de la dopamine n'a encore été démontrée chez l'humain. Cette étude vise l'évaluation du processus de regroupement séquentiel chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (MP), une maladie connue pour la perte des cellules dopaminergiques nigrostriées.

Onze patients atteints de la MP ont été soumis aux deux conditions : (1) sous leur médication habituelle (monothérapie de L-DOPA, (ON)) ou (2) suivant une période de 12 heures de sevrage de leur médication (OFF). Ces conditions ont été contrebalancées et les séances d'expérimentations ont toujours été effectuées sur deux jours consécutifs à la même période de la journée (matinée). Un groupe contrôle, constitué de 12 sujets sains appariés pour l'âge, a permis de faire des comparaisons avec la performance des sujets atteints de MP. La tâche utilisée implique l'apprentissage de séquences de 14 boutons-poussoirs présentés en paires. Durant la phase d'apprentissage de la séquence, les sujets devaient réaliser avec succès trois blocs de 20 essais. Au terme de l'apprentissage, il s'était créé chez tous les participants des regroupements séquentiels (chunks) de mouvements isolés (habituellement 3 ou 4 chunks). Il était alors possible de réaliser une condition de shuffling, dans laquelle de nouvelles séquences étaient créées selon deux conditions : (1) en brisant les chunks créés par le participant ou (2) en conservant les chunks. On demanda donc aux participants d'exécuter ces deux séquences (chunks brisés & chunks conservés).

Tous les groupes ont montré un apprentissage moteur entre le bloc 1 et le bloc 3 (temps d'exécution), bien que les performances aient été meilleures chez les sujets sains que chez les patients MP. Cet apprentissage était accompagné d'un processus de regroupement séquentiel chez les sujets sains et ON, mais pas chez les sujets OFF. De même, les sujets sains et les patients ON ont montré une bonne capacité à utiliser les regroupements préalablement appris, dans une nouvelle séquence motrice présentée lors de la condition de shuffling. Ceci n'a pu être observé cependant chez les patients OFF.

Ces résultats suggèrent que l'apprentissage d'une séquence motrice chez l'humain implique un processus de regroupement séquentiel (chunking), lequel semble impliquer le système dopaminergique nigrostriatal.

5.2 Abstract

Chunking of single movements into integrated sequences has been described during motor learning, and we have recently demonstrated that this process involves a dopamine dependent mechanism in animals (Levesque et al., 2007; Tremblay et al., 2009). However, there is no such evidence in human. The aim of the present study was to assess this question in Parkinson's Disease (PD), a neurological condition known for its dopamine (DA) depletion in the striatum. Eleven PD patients were tested under their usual levodopa medication (ON state), and following a 12 hour levodopa withdrawal (OFF state). Patients were compared with 12 healthy participants on a motor learning sequencing task, requiring pressing fourteen buttons in the correct order, which was determined by visual stimuli presented on a computer screen. Learning was assessed from three blocks of 20 trials administered successively. Chunks of movements were intrinsically created by each participant during this learning period. Then, the sequence was shuffled according to the participant's own chunks, generating two new sequences, with either preserved or broken chunks. Those new motor sequences had to be performed separately in a fourth and fifth block of 20 trials. Results showed that execution time improved in every group during the learning period (from block 1 to 3). However, while motor chunking occurred in healthy controls and ON PD patients, it did not in OFF PD patients. In the shuffling conditions, a significant difference was seen between the preserved and the broken chunks conditions for both healthy participants and ON PD patients, but not for OFF PD patients. These results suggest that movement chunking during motor sequence learning is a dopamine dependent process in human.

Parkinson, Dopamine, Striatum, Motor learning, Movement, Sequence learning

5.3 Introduction

Motor sequences are used in simple movements such as reaching and grasping an object as well as more complex skills such as using a tool or playing a music instrument. Learning of such skills is thought to involve the combination or the grouping of single movements into fluent sequences, leading to coordinated actions (Seidler, 2006). According to such a view, motor skill would contain multiple groupings of simpler movements. With practice, those groupings consolidate into chunks, which optimize the automatic execution of movements. Sakaï et al., (2003) have demonstrated that different chunks can be created by different persons for a given sequence of movements. These authors have also found that motor learning was faster when chunks of previous movement sequences can be incorporated into new ones. In other words, it seems that motor sequence learning involves a reorganisation, or a new chunking of already known movements, or groups of movements.

There is evidence suggesting that movement chunking involves the nigrostriatal dopaminergic system. In primates, selective and unilateral lesion of this neurochemical system has prevented the learning of a motor sequence task with the controlateral arm, but not with the ipsilateral one (Matsumoto et al., 1999). Monkeys were not able to add new individual movements to old and well-established ones. In rats, dopamine depletion within the striatum was also studied on natural sequential behaviors, such as grooming. This behavior always follows predictable patterns, with up to 25 forelimb strokes and body licking movements into a four-phase syntactic chain of actions that always lasts around 5 sec. Striatal dopamine (DA) depletion induced with the toxin 6-OHDA was found to disrupt the serial structure of this chain pattern, without disrupting the execution of single movement components of the grooming behavior executed outside a sequential context (Berridge and Whishaw 1992; Cromwell and Berridge 1996).

Results obtained recently by our team have demonstrated a chunking deficit during motor sequence learning in primates treated with raclopride, a specific dopamine D2 receptor (D₂R) antagonist (Lévesque et al., 2007). The drug had no effect on the sequences that were well executed before the injection, but learning of new sequences was significantly affected. Monkeys were not able to join a new movement portion to a well learned one, and this was maintained throughout the treatment with raclopride, which lasted many weeks. More recently, we have shown that this raclopride-induced deleterious effect on chunking can be prevented by a pre administration of sumanirole, a highly selective D₂R agonist (Tremblay et al., 2009). This suggests a primary role of dopamine in the chunking process of isolated movements into integrated motor sequences.

In humans, motor sequence learning has also been found to be affected in clinical conditions characterized by nigrostriatal DA lesions, such as Parkinson's disease (PD) (Siegert et al., 2006). However, it is not clear whether or not such a motor deficit involves a movement chunking process disturbance. To our knowledge, this has never been directly investigated. Boyd et al (2009) have used patients with basal ganglia strokes, mainly in the putamen, to show an impaired ability in chunking single movements into organized sequences. Although dopamine was not directly involved in this study, the results reinforced the view of a primary role of the striatum in movement chunking.

The aim of the present study was to assess movement chunking during motor sequence learning in PD patient, and to specifically verify whether DA levels in the striatum play a primary role in this process. We also measured how previous movement chunks can be reintegrated into new motor sequences. PD patients were tested with (ON) and without (OFF) their usual treatment with levodopa. They were also compared with age matched control subjects. We hypothesized OFF PD patients

as being unable to develop and to use chunks as efficiently as when they are ON, or as control subjects.

5.4 Materials and methods

5.4.1 Subjects

Eleven patients with Parkinson's disease (PD) were compared to twelve age matched healthy participants. Patients were recruited at the André Barbeau Movement Disorder Unit of the "Centre Hospitalier de l'Université de Montréal" (CHUM). The diagnosis of PD was done by an experienced neurologist, based on the presence of an akinetic-rigid syndrome, with or without resting tremor. The diagnosis was corroborated by a positive reactivity to levodopa, as defined by a minimum 30% symptom change between the ON (with levodopa) and OFF (without levodopa) conditions, using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor subscale. All patients had to be treated with levodopa in monotherapy for at least five years before their enrollment in the study. Patients treated with dopamine agonists, anticholinergic agents, or amantadine were not enrolled. PD severity ranged from mild to moderate, corresponding to stages II to III on the Hoehn and Yahr (1967) scale. Patients with wearing-off, prominent axial symptoms, or autonomic disturbances were excluded to avoid any treatment complication or atypical parkinsonian syndromes.

Depression was ruled out in every participant by a score over 11 in the Geriatric Depression Scale (GDS). Dementia was also excluded using the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), which had to be over 28. History of stroke, head injury, neurosurgery, or drug abuse was an exclusion criteria. Among the whole sample, 21 participants were right handed, and two were left-handed. All had normal or corrected-to-normal vision, and were naïve

as to the experiment design or purpose. Everyone signed an informed consent form approved by the University (UQAM) and hospital (CHUM) Research Ethic Boards.

5.4.2 Experimental Procedure

PD patients were seen while under levodopa/carbidopa medication (ON state), and after a 12 hour drug washout (OFF state). According to the product monograph, such a 12 hour delay is sufficient to allow a complete blood withdrawal. Drug condition was counter-balanced over the two days of testing (cross-over design), in that half of the patients were seen ON first, and OFF on the second day, while the reverse order was done for the other half. Age-matched participants were also assessed on two consecutive days, in order to control for the test-retest effect. Testing always occurred at the participant's home, between eight and ten o'clock in the morning.

Motor sequence chunking was assessed with a modified version of the 2x5 task (See figure 1) developed by Hikosaka et al. (1995), and Sakai et al. (2003). In this task, participants had to press successively, in the correct order, and as fast as possible, a series of keyboard buttons. The keyboard buttons were in the same spatial position as visual stimuli (1x1cm squares) presented on a computer screen. Two stimuli (called a set) were presented at a time, and buttons had to be pressed one at a time, with the dominant index finger only. Subjects had to learn, by trial and error, the correct order of the two buttons to press, and had a maximum of three seconds to respond. If the response was given in the correct order, a new set of two stimuli immediately appeared on the screen. A series of seven consecutive sets (14 stimuli) constituted a complete trial, and was called a hyperset. The latter determine the specific stimuli included within a sequence, but not their respective rank. Any variation of the sets rank within a hyperset will create different sequences.

The subjects' responses to each set of stimuli were recorded as reaction times (RT), corresponding to the delay between the stimulus onset and the first press button. Therefore, a hyperset always generated seven RTs. At any time within a hyperset, if RT exceeded three seconds, or if an error occurred in the order of responses, the following message appeared: "*You have made an error: The whole sequence will now be restarted from the beginning*". RTs associated with errors were not kept for analyses, and a sequence had to be completed without error for 20 consecutive trials to be considered well executed. This constituted a complete block of trials. Blocks were therefore of varied duration, depending on the participant's number of errors.

During a testing session, the first three consecutive blocks of trials consisted of the same repeated sequence, used to assess motor learning. After each block of 20 trials there was a five minutes rest period. This learning stage was followed by a fourth and a fifth block of 20 trials each. In these two last blocks, the same hyperset (series of 7 sets) was used, but two new sequences were created by shuffling the 7 set positions within the series. Shuffling was done according to the participant's own performances and was based on two possibilities; "preserved chunks" or "broken chunks" (See figure 1c). In the former, the hyperset learned at the end of the first three blocks of trials was split at two locations between the pairs with the longest RT (thus creating three chunks). We then shuffled these three chunks by switching the first with the third one. A new sequence was thus created, which kept intact the chunks naturally made by the participant. In the broken chunks condition, the hyperset was also split, but at the point of the shortest RT, disrupting therefore the chunks naturally made by the participant. We then shuffled the first and the third movement units, to create a new sequence made of broken chunks.

In order to control for a practice effect, there were two parallel versions of the hypersets to learn. (See Figure 1b) The two forms were counter-balanced between the two days of testing in that half of the sample received one version on day one, and the other version on day two, while the reverse was done for the other half of the sample. This was done for both control subjects and PD patients. As another control, the “broken chunk” and “preserved chunk” conditions were also counter-balanced between the fourth and fifth block of trials, in both PD patients and control subjects. Finally, before beginning a testing session, all participants familiarized themselves with the task by performing a short hyperset of six stimuli (only three sets), which had to be completed without error for ten consecutive times.

FIGURE 1 ABOUT HERE

5.4.3 Outcome measures

In each subject, general performance was estimated from the sequence execution time (ET), corresponding to the time elapsed between the onset of the first pair of stimuli (1st set) and the last button press for a complete hyperset (14th button). ET was averaged over the 20 successful trials of each block. Sequence learning was assessed by comparing the average ET for block 1 and block 3. The larger this ET difference between block 1 and 3, the better was the learning.

A chunking score was also created for each block of trials, in every subject, from the Eta Squared (η^2). The latter was computed from the RTs of each set (pair of stimuli), taken separately (RT to set #1, RT to set #2, ... RT to set #7) and averaged over the successive trials of a given block (thus creating seven mean RTs per block). η^2 varies between 0 and 1, and corresponds to the ratio of the sum of squares between, over the sum of squares total (SSb/SSt), taken from the ANOVA table of

these seven mean RTs obtained in a given individual. The chunking score for a given block of a given individual can therefore be operationally defined as the portion of the RT total variability, attributable to the inter-set RT variability occurring as a consequence of the movements grouping. The larger this score, the better was the ability to group movements into chunks.

5.4.5 Statistical analyses

Control subjects and PD patients were compared first on the MMSE and GDS scores, using Student t-tests. Learning effect was estimated by comparing block one and block three in the two subsamples separately (controls & PD patients), using paired sampled t-tests on each outcome measure (ET & chunking scores), for the two days of testing taken together. Smaller ET and higher chunking scores in block three were both compatible with a sequence learning effect.

Equivalence of the two hyperset parallel versions was verified with 2 x 2 ANOVAs for repeated measures (Blocks 1 & 3) X (Hypersets 1 & 2), performed separately on the ET and chunking scores of the total sample (Controls & PD patients taken together). Test-retest effect was verified over the two days of testing, in control subjects and in PD patients separately, using 2 x 2 ANOVAs for repeated measures (Blocks 1 & 3) X (1st day & 2nd day), performed on the ET and chunking scores.

Effect of treatment on the sequence learning was analysed with 2 x 2 ANOVAs for repeated measures (Blocks 1 & 3, treatments ON & OFF), performed separately on the two outcome variables. Control subjects were also compared with both, ON- and OFF-PD patients, using two separate 2 x 2 ANOVAs for repeated measures and independent samples (Blocks 1 & 3, Controls & ON-PD), (Blocks 1 & 3, Controls & OFF-PD). Significant interactions were further assessed with paired sampled t-tests comparing block one and three, within each subgroup separately (Controls, On-PD, OFF-PD).

The ability in using chunked movements into a new sequence was assessed from the fourth and fifth block of trials, corresponding to the shuffled hypersets in which the subject's chunks have been either preserved or broken. The treatment effect was assessed with three separate 2 x 2 ANOVAs for repeated measures between ON- and OFF-PD patients, as well as between control subjects and either ON- and OFF-PD patients. Interactions were further analysed by using paired sampled t-tests comparing the two shuffling conditions, within each subgroup separately (Controls, On-PD, OFF-PD).

5.5 Results

PD patients and control subjects were not different on age ($t = 0.52, p > 0.05$), nor on the MMSE ($t = 0.13, p > 0.05$), or GDS ($t = -0.08, p > 0.05$). Scores in these two latter scales were in the normal clinical range for the two subgroups (see Table 1). The men/women ratio was 10/1 in PD, and 10/2 in the control group.

TABLE 1 ABOUT HERE

Task learning and test-retest consistency

In the control subjects, the 2 x 2 ANOVAs for repeated measures (Blocks 1 & 3, Day 1 & 2) showed a block effect which confirms a sequence learning for both the ET [$F(1, 11) = 110.99, p < .05$] and the Chunking score [$F(1,11) = 16.59, p < .05$]. There was however, no day effect [ET score: $F(1, 11) = .908, P = 0.36$; Chunking score: $F(1, 11) = 1.215, P = 0.29$], and no day by block interaction [ET score: $F(1, 11) = .27, P = 0.61$; Chunking score: $F(1, 11) = 2.14, P = 0.17$]. The same tendencies were observed in PD patients, with a block effect statistically significant on ET [$F(1,10) = 23.3, p < .05$] and near significant on the Chunking score [$F(1,10) = 4.343, P = 0.06$]. There was no day effect either in these PD patients [ET score: $F(1,10) = 0.001, P = .98$;

Chunking score: $F(1,10) = 0.302, P = .59$], nor any day by block interaction [ET score: $F(1,10) = 0.15, P = .708$; Chunking score: $F(1,10) = 0.116, P = .74$].

Parallel forms equivalence

There was no significant difference between the two parallel versions of the hypersets used. More specifically, the ANOVAs revealed a significant sequence learning effect between blocks 1 and 3 [$F(1, 22) = ET \text{ score: } 86.32, p < .05$; Chunking score: $17.045, p < .05$], but no effect of the hyperset versions [$F(1, 22) = ET \text{ score: } 0.721, P = 0.41$; Chunking score: $1.826, P = 0.19$], nor any interaction [$F(1, 22) = ET \text{ score: } 0.169, P = 0.69$; Chunking score: $0.416, P = 0.53$].

FIGURE 2 ABOUT HERE

Treatment effect

Figure 2 shows the responses pattern of a typical PD-patient in the ON- and OFF-levodopa conditions along the three block of trials. Chunking seems to take place in the ON- but not the OFF-levodopa condition.

Figure 3 shows the averaged values of ET and chunking scores for the first and third block of trials, in ON- and OFF-PD patients as well as in control subjects. The ON-OFF comparisons on the ET variable using the general 2×2 ANOVA for repeated measures (Blocks 1 & 3, PD-ON & PD-OFF) showed a block effect [$F(1, 10) = 23.30, p < .05$], and no drug effect [$F(1, 21) = 1.02, p = .34$], with a significant interaction [$F(1, 10) = 6.15, p < .05$]. The same analysis performed on the Chunking score revealed a near significant block effect [$F(1, 10) = 5.58, p = .06$], a significant drug effect [$F(1, 21) = 23.61, p < .05$] and a significant block by drug interaction [$F(1, 10) = 5.58, p < .05$]. These interactions on the two variables were further assessed by the paired sample t-tests performed separately in each subgroup. In ON-PD patients, a

significant learning effect was found for both the ET [$t(1, 10) = 4.499, p < .05$] and Chunking score [$t(1, 10) = -2.629, p < .05$], while in the OFF-PD patients, significance was found only for the ET score [$t(1, 10) = 4.737, p < .05$] but not for the chunking score [$t(1,10) = .951, P = .36$].

The ANOVAs comparing ON-PD patients with control subjects showed similar patterns of sequence learning for the two outcome measures in both groups, although performances remained better in controls than in ON-PD patients. This was evidenced by a block effect [$F(1, 21) = \text{ET score: } 45.54, p < .05; \text{Chunking score: } 16.36, p < .05$], a group effect [$F(1, 21) = \text{ET score: } 12.94, p < .05, \text{Chunking score } .39, p = 0.53$] and no interaction [$F(1, 21) = \text{ET score: } 1.99, p = 17.31, \text{Chunking score: } 1.06, p = 0.31$].

Comparisons between OFF-PD patients and control subjects revealed effects similar to those described above with the ON-OFF comparisons, although the strength of these new effects was weaker because of the variance induced by the two independent samples. The block effect was significant for the ET [$F(1, 21) = 98.73, p < .05$], but not the chunking score [$F(1,21) = 3.77, P = 0.07$]. A group effect was also significant for the ET [$F(1, 21) = 21.06, p < .05$], but not the chunking score [$F(1,21) = 3.74, P = 0.07$]. As for the interaction, the effect was near significant for the ET [$F(1,21) = 3.70, p = 0.06$], and clearly significant for the chunking score [$F(1, 21) = 5.63, p < .05$]. Detailed analyses of the interactions were presented above for ON and OFF-PD patients. In the control subjects, just like the ON- but not the OFF-PD patients, significant differences were found between block 1 and 3 on both the ET [$T(1,11) = 10.535, p < .05$], and the Chunking score [$T(1, 11) = 4.074, p < .05$].

FIGURE 3 ABOUT HERE

Treatment effect on shuffling

Figure 4 shows the averaged ET and chunking scores for the broken and preserved chunks conditions in the three separate subgroups. The ON-OFF comparisons with the 2 x 2 ANOVA for repeated measures (broken chunks & preserved chunks, ON-PD & OFF-PD) carried out on the ET score showed no drug effect [$F(1,10) = 3.42, P = 0.09$], no shuffle effect [$F(1,10) = 2.96, P = 0.12$], but a significant drug by shuffle interaction [$F(1, 10) = 5.87, p < .05$]. The same analysis carried out on the chunking score showed a drug effect [$F(1, 10) = 7.27, p < .05$], a shuffle effect [$F(1, 10) = 16,75.09, p < .05$], and a significant interaction [$F(1, 10) = 4.54, P = .05$]. Further analyses with paired sample t-tests in ON-PD patients revealed better performances in the preserved than in the broken chunk condition for the two outcome measures [ET: $t(1, 10) = 2.48, p < .05$; Chunking score: $t(1,10) = 3.45, p < .05$]. However, in OFF-PD patients there was no difference between the broken and preserved conditions for any of the two outcome measures [ET: $t(1, 10) = .137, P = .89$; Chunking score: $t(1,10) = .95, P = 0.36$].

The ANOVA comparing ON-PD patients with control subjects revealed a group effect on ET [$F(1, 21) = 8.95, p < .05$], but not on the Chunking score [$F(1,21) = .65, P = 0.43$], a shuffle effect on both the ET [$F(1, 21) = 14.58, p < .05$] and Chunking score [$F(1, 21) = 30.09, p < .05$], and no interaction on either the ET [$F(1, 21) = 0.52, P = 0.48$] or the Chunking score [$F(1,21) = .42, P = 0.53$]. Paired t-tests performed in control subjects revealed results similar to the ON-PD patients, that is, better performances in the preserved than in broken chunks conditions, for both the ET [$t(1, 11) = 3.331, p < .05$] and Chunking score [$t(1,11) = 4.322, p < .05$].

Comparison between OFF-PD patients and control subjects revealed the tendencies already described above between OFF- and ON-PD patients. The ET and chunking scores were better in controls than in OFF PD patients as indicated by the group effects [$F(1, 21) = ET: 40.20, p < .05$; Chunking score: $5.15, p < .05$]. The shuffle

effect was also statistically significant for the chunking score [$F(1, 21) = 16.71, p < .05$], and near significant for the ET [$F(1,21) = 3.84, P = 0.06$]. As for the interaction, it was significant for the chunking score [$F(1, 21) = 9.69, p < .05$], but not for the ET [$F(1,21) = 2.98, P = 0.18$].

FIGURES 4 & 5 ABOUT HERE

5.6 Discussion

This study is the first to directly investigate the effect of dopamine depletion in the chunking process occurring during motor sequence learning in human. The results indicate that, in spite of better general performances in control subjects than in PD patients, motor sequence learning occurs in all groups, as revealed by the ET improvement from block one to three. However, while control subjects and ON-PD patients also improved on the chunking score, OFF-PD patients do not. Therefore, in the latter group, there seems to have a difficulty in grouping isolated movements into integrated motor sequences. In other words, motor sequence learning would involve a movement chunking process when DA levels are preserved or pharmacologically restored in the CNS, but not in case of DA depletion such as in untreated PD patients.

Part of our results also replicate those obtained by Sakaï et al. (2003) on the capacity to use chunks previously learned, in order to integrate them into new motor sequences. Using old movement chunks into new motor sequences improved significantly the performances as measured with ET. This phenomenon was observed in both control subjects and ON-PD patients. However, this was not possible in OFF-PD patients given their primary deficits in producing chunks. In these OFF-PD patients, whether the new motor sequences included chunks that were identified as broken or preserved, ET performances remained poor (See figures 4 & 5). Such a result could be related to the movement chunks measurement in the present study (Two shortest RT lengths between the seven sets included in a hyperset). This

method, taken from Sakai et al., (2003) has the advantage of extracting the three most prominent chunks of a motor sequence, but in OFF-PD patients, it may create artificial chunks, because RT does not vary much throughout an entire hyperset. In these circumstances, new motor sequences would be performed the same, whether any artificial chunks are defined or not.

The main finding of the current study is therefore the clear demonstration that dopamine is essential for movement chunking during motor sequence learning. The strict patient selection used here allows us to be confident in this conclusion. The diagnosis was defined with standardized criteria, and patients were not treated with any medication other than levodopa, thus reducing any unspecific explanation for these results. Actually, it is thought that parkinsonian symptoms occurring after a 12 hour levodopa washout mainly result from a striatal DA deficit (Contin et al., 2001). Therefore, although we cannot completely rule out the role of other neurochemical or anatomical systems known to be affected in PD, we strongly believe that the nigrostriatal DA system plays a primary role in the current results.

Brain imaging studies conducted by Badgaiyan et al. (2007, 2008) have directly shown a DA release in the dorsoposterior part of the putamen and caudate during a sequential motor learning task in human. In rat, 6-OHDA lesion of the striatum was recently found to produce a deficit of sequential behaviour, especially during acquisition (Eckart et al., 2010). Our own results obtained in primates have also demonstrated that DA antagonists and agonists can respectively induce or prevent movement chunking deficits during sequential learning (Lévesque et al., 2007; Tremblay et al., 2009). The concept has also been successfully simulated in a computational model (Suri and Schultz, 1998), showing that DA-neuronal signal can allow the striatum to efficiently learn longer motor sequences by facilitating the grouping of single elements.

Although movement chunking during sequential learning can be affected by DA depletion, it should be stressed that OFF PD patients in the current study were nevertheless able to learn the motor sequences. ET score improved throughout the trials in these patients, even though the chunking score remains unchanged. In control subjects and ON-PD patients these two scores improved in parallel. This may indicate that OFF-PD patients use a different strategy of motor sequence learning, not related to a chunking process. Such a view would explain why PD patients do not have the same brain network activated during sequence learning, when compared with normal subjects (Nakamura et al., 2001). In the latter, activations were observed in the dorsolateral prefrontal cortex (PFdl), rostral supplementary motor area (preSMA), anterior cingulate cortex, and the striatum. However, in PD patients (mostly untreated), motor sequence learning was associated with PFdl activation, together with the ventral prefrontal, and rostral premotor regions. Hence in PD, successful motor sequence learning may be accomplished by deploying a brain network involving abnormal cortical-cortical interactions instead of a cortical-subcortical one. This might constitute the anatomical substrate for the motor learning process that does not involve movement chunking.

Other imaging studies in PD have demonstrated that, compared to healthy controls, PD patients show increased activity in many cortical areas while performing automatic movements (;Wu et al., 2010), whereas no activation in the striatum was found. This may indicate that the usual shift from cortical to subcortical areas when controlled processing switch towards automatic processing, does not, or not sufficiently, take place in PD patients. It appears, in these patients, that skill learning remains on a consciously controlled level, while the more implicit procedural learning which should follow in the course of automatization does not sufficiently occur (Koerts et al., 2009). DA depletion would thus reduce the ability to automatise processes including movement chunking. Such a phenomenon has also recently been described in normal elderly (Verwey, 2010), who showed, in contrast to young adults,

no evidence of motor chunks and an excessive dependency on voluntarily controlled cognitive processes. One may suggest that the age related DA cell reduction in the striatum (Stark & Pakkernberg, 2004; Erixon-Lindroth et al., 2005) might be involved in such a loss of automation.

In the last decade, a growing body of evidence have pointed toward a central involvement of DA in automatic motor habits or skills (Graybiel, 2008). DA depleted animals such as 6-OHDA treated rats (Domenger & Schwarting, 2008) or MPTP treated monkeys (Matsumoto et al. 1999) are able to learn a motor sequence but never reach a performance that can be qualified as automatic. Seidler et al. (2007) also found this disabled ability to reach automatic performance using SRT in PD patients that withheld their morning dopaminergic medication. Patients without treatment showed good learning capacities of the implicit sequential order (less error through learning), but had difficulties in translating this to rapid automatic motor performances.

At a neuronal level, striatal DA was found to be required for many firing patterns associated with learning (Aosaki, Tsubokawa, et al., 1994; Matsumoto et al., 1999). For instance, DA nigrostriatal cell firing is thought to allow corticostriatal plasticity, through long term potentiation (LTP) and long term depression (LTD) (Centonze et al., 2001; Charpier & Deniau, 1997; Pisani, Centonze, Bernardi, & Calabresi, 2005; Reynolds, Hyland, & Wickens, 2001). Moreover, DA affects the synchrony and oscillatory cell behaviours (Costa, 2007), thought to be associated with the cortico-striatal network selection and reinforcing during learning (Costa, 2007). This could play a primary role during movement chunking, through a gradual shortening pool of movement possibilities, and the reinforcement of the network underlying the specific movement sequence. As the chunks appear, the underlying networks consolidate and no longer require DA. Consistent with this hypothesis, changes in DA signaling brought about by sensitization with dopamine agonists

mimic the transition from goal-directed to habit-based instrumental performance (Tremblay et al., 2009; Wickens et al., 2007). However, such a perspective arose mainly from animal studies. The current study is the first one showing human results compatible with this view.

One might argue that the poor chunking improvement observed in the OFF-PD patients is a consequence of bradykinesia, a well known dopa sensitive symptom in PD. Even though we cannot rule out this possibility, it is clear that our results do not simply reflect bradykinesia. The chunking scores were similar between ON- and OFF-PD patients at the beginning (block 1). This suggests that dopamine or bradykinesia have no direct impact on the chunking score per se. However, since the latter improved between the first and third block in the ON- but not the OFF-PD patients, it is possible that whether dopamine depletion or its related symptom can explain the results. Therefore, although bradykinesia doesn't seem to affect the chunking score per se, it might indirectly influence its change during motor sequence learning.

Given that participants had to look at the computer screen and then translate the stimulus position onto the keyboard, a concern can be raised about the sensorimotor adaptation required in our version of the task. PD patients have been found to be impaired in sensorimotor adaptation tasks (Contreras-Vidal & Buch, 2003; Messier et al., 2007), and this impairment has been found to be DA sensitive (Paquet et al., 2008). This could have increased the level of difficulty in the first learning blocks and consequently delayed the chunking process in OFF, but not ON-PD patients.

Another limitation of the current study would be the small sample size. Inclusion criteria such as L-dopa monotherapy greatly reduced the number of eligible patients. This could account for the statistically near significant results obtained in

some comparisons. However, the strongest tendency has been well detected and described, and allow the conclusion of a primary role of DA in movement chunking during motor sequence learning in human.

5.7 References

- Aosaki T, Tsubokawa H, Ishida A, Watanabe K, Graybiel AM, Kimura M (1994) Responses of tonically active neurons in the primate's striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning. *J Neurosci* 14: 3969-3984
- Badgaiyan RD, Fischman AJ, Alpert NM (2007) Striatal dopamine release in sequential learning. *Neuroimage* 38: 549-556
- Badgaiyan RD, Fischman AJ, Alpert NM (2008) Explicit motor memory activates the striatal dopamine system. *Neuroreport* 19: 409-412
- Berridge KC, Whishaw IQ (1992) Cortex, striatum and cerebellum: control of serial order in a grooming sequence. *Exp Brain Res* 90: 275-290
- Boyd LA, Edwards JD, Siengsukon CS, Vidoni ED, Wessel BD, Linsdell MA (2009) Motor sequence chunking is impaired by basal ganglia stroke. *Neurobiol Learn Mem* 92: 35-44
- Centonze D, Picconi B, Gubellini P, Bernardi G, Calabresi P (2001) Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum. *Eur J Neurosci* 13: 1071-1077
- Charpier S, Deniau JM (1997) In vivo activity-dependent plasticity at cortico-striatal connections: evidence for physiological long-term potentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 7036-7040
- Contin M, Riva R, Martinelli P, Albani F, Avoni P, Baruzzi A (2001) Levodopa therapy monitoring in patients with Parkinson disease: a kinetic-dynamic approach. *Ther Drug Monit* 23: 621-629
- Contreras-Vidal JL, Buch ER (2003) Effects of Parkinson's disease on visuomotor adaptation. *Exp Brain Res* 150: 25-32
- Costa RM (2007) Plastic corticostriatal circuits for action learning: what's dopamine got to do with it? *Ann N Y Acad Sci* 1104: 172-191
- Cromwell HC, Berridge KC, Drago J, Levine MS (1998) Action sequencing is impaired in D1A-deficient mutant mice. *Eur J Neurosci* 10: 2426-2432
- Domenger D, Schwarting RK (2008) Effects of neostriatal 6-OHDA lesion on performance in a rat sequential reaction time task. *Neurosci Lett* 444: 212-216
- Eckart MT, Huelse-Matia MC, McDonald RS, Schwarting RK 6-hydroxydopamine lesions in the rat neostriatum impair sequential learning in a serial reaction time task. *Neurotox Res* 17: 287-298
- Erixon-Lindroth N, Farde L, Wahlin TB, Sovago J, Halldin C, Backman L (2005) The role of the striatal dopamine transporter in cognitive aging. *Psychiatry Res* 138: 1-12
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198

- Graybiel AM (2008) Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annu Rev Neurosci* 31: 359-387
- Hikosaka O, Rand MK, Miyachi S, Miyashita K (1995) Learning of sequential movements in the monkey: process of learning and retention of memory. *J Neurophysiol* 74: 1652-1661
- Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17: 427-442
- Koerts J, Leenders KL, Brouwer WH (2009) Cognitive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: controlled and automatic behavior. *Cortex* 45: 922-929
- Levesque M, Bedard MA, Courtemanche R, Tremblay PL, Scherzer P, Blanchet PJ (2007) Raclopride-induced motor consolidation impairment in primates: role of the dopamine type-2 receptor in movement chunking into integrated sequences. *Exp Brain Res* 182: 499-508
- Matsumoto N, Hanakawa T, Maki S, Graybiel AM, Kimura M (1999) Role of [corrected] nigrostriatal dopamine system in learning to perform sequential motor tasks in a predictive manner. *J Neurophysiol* 82: 978-998
- Messier J, Adamovich S, Jack D, Hening W, Sage J, Poizner H (2007) Visuomotor learning in immersive 3D virtual reality in Parkinson's disease and in aging. *Exp Brain Res* 179: 457-474
- Nakamura T, Ghilardi MF, Mentis M, Dhawan V, Fukuda M, Hacking A, Moeller JR, Ghez C, Eidelberg D (2001) Functional networks in motor sequence learning: abnormal topographies in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 12: 42-60
- Paquet F, Bedard MA, Levesque M, Tremblay PL, Lemay M, Blanchet PJ, Scherzer P, Chouinard S, Fillion J (2008) Sensorimotor adaptation in Parkinson's disease: evidence for a dopamine dependent remapping disturbance. *Exp Brain Res* 185: 227-236
- Pisani A, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P (2005) Striatal synaptic plasticity: implications for motor learning and Parkinson's disease. *Mov Disord* 20: 395-402
- Reynolds JN, Hyland BI, Wickens JR (2001) A cellular mechanism of reward-related learning. *Nature* 413: 67-70
- Sakai K, Kitaguchi K, Hikosaka O (2003) Chunking during human visuomotor sequence learning. *Exp Brain Res* 152: 229-242
- Seidler RD (2006) Differential effects of age on sequence learning and sensorimotor adaptation. *Brain Res Bull* 70: 337-346
- Seidler RD, Tuite P, Ashe J (2007) Selective impairments in implicit learning in Parkinson's disease. *Brain Res* 1137: 104-110
- Siebert RJ, Taylor KD, Weatherall M, Abernethy DA (2006) Is implicit sequence learning impaired in Parkinson's disease? A meta-analysis. *Neuropsychology* 20: 490-495

- Stark AK, Pakkenberg B (2004) Histological changes of the dopaminergic nigrostriatal system in aging. *Cell Tissue Res* 318: 81-92
- Suri RE, Schultz W (1998) Learning of sequential movements by neural network model with dopamine-like reinforcement signal. *Exp Brain Res* 121: 350-354
- Tremblay PL, Bedard MA, Levesque M, Chebli M, Parent M, Courtemanche R, Blanchet PJ (2009) Motor sequence learning in primate: role of the D2 receptor in movement chunking during consolidation. *Behav Brain Res* 198: 231-239
- Verwey WB Diminished motor skill development in elderly: Indications for limited motor chunk use. *Acta Psychol (Amst)* 134: 206-214
- Wickens JR, Horvitz JC, Costa RM, Killcross S (2007) Dopaminergic mechanisms in actions and habits. *J Neurosci* 27: 8181-8183
- Wu T, Chan P, Hallett M Effective connectivity of neural networks in automatic movements in Parkinson's disease. *Neuroimage* 49: 2581-2587
- Wu T, Hallett M (2005) A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 128: 2250-2259

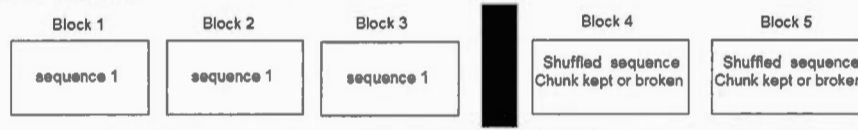
5.8 Figure caption

Tableau 5.8.1 Sociodemographic and clinical features of the sample

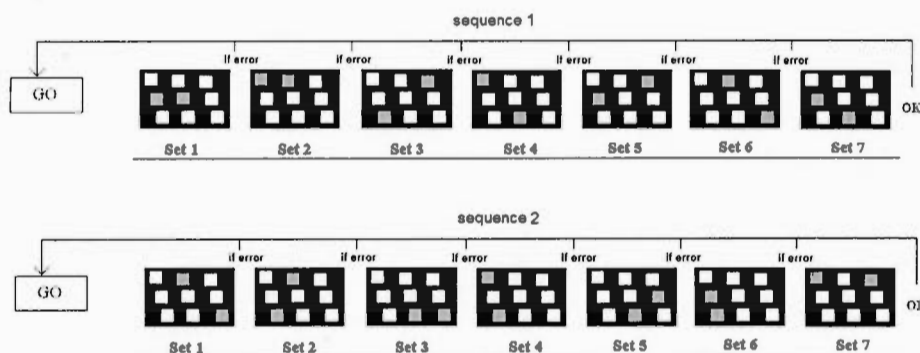
	Age	MMSE	GDS
PD	65.9 (5.3)	29.4 (0.8)	3.4 (3.1)
Controls	68.4 (6.1)	29.4 (0.7)	3.3 (3.2)

Figure 5.8.1: Schematic representation of the task

A) Typical testing session



B) Two parallel hypersets used for the learning blocks (1-3)

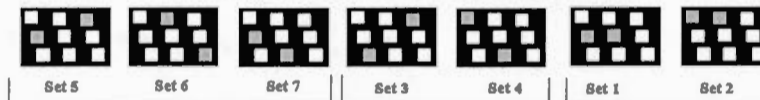


C) How shuffling was done

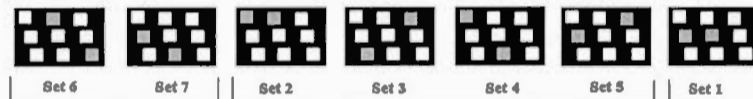
Results of a participant following the learning period (third block of trials)

Set	Average Response time	Descending order
1	935.9	
2	309.13	6
3	855.66	1
4	538.2	4
5	817.16	2
6	477.6	5
7	553.3	3

Shuffled sequence with this participant chunks preserved



Shuffled sequence with this participant broken chunks

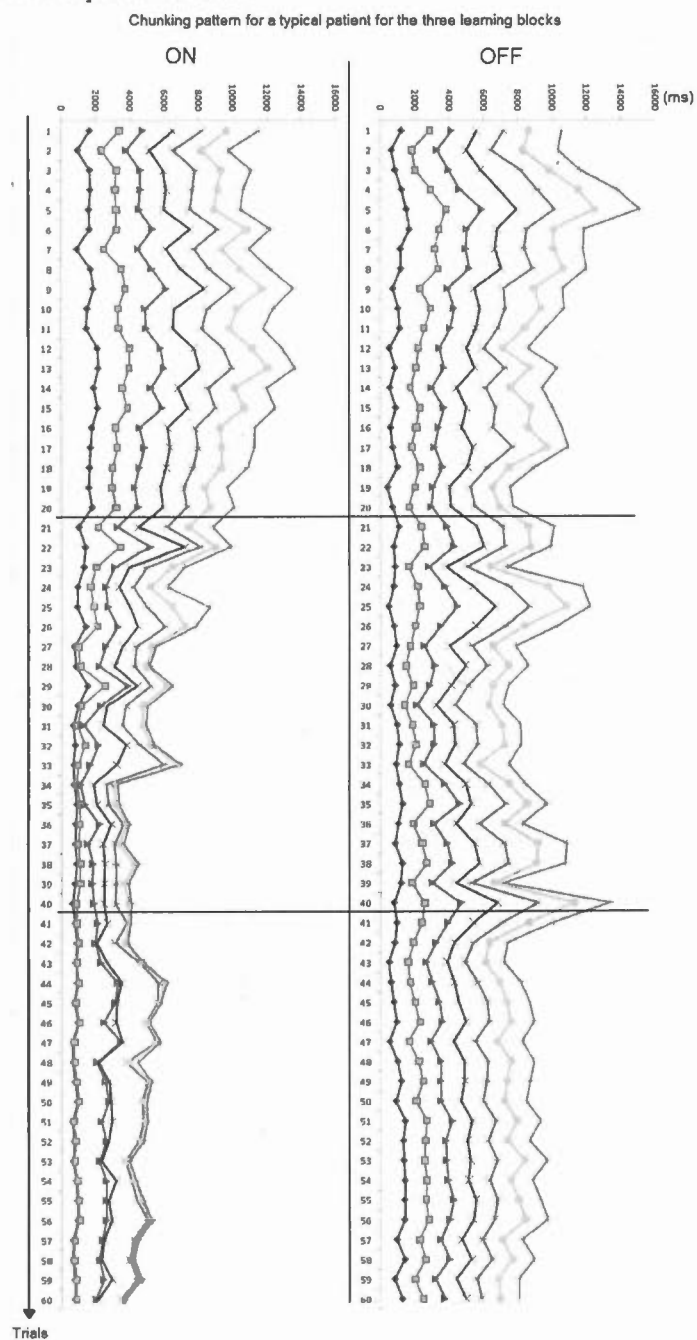


a) A testing session includes five blocks of trials. A trial corresponds to an hyperset, which consists of 7 consecutive responses to 7 sets of stimuli. Each block requires to succeed 20 consecutive trials. The first three blocks were made of the same sequence. The fourth and the fifth block were made of two shuffled sequences based on the

subjects' own chunking. One of these two last blocks includes a new motor sequence with "preserved chunks", while the other includes a sequence with "broken chunks" (See the methods).

b) We used a modified version of the 2X5 task used by Hikosaka et al. (1995) in animals, and Sakai et al. (2003) in humans. The participant is facing a computer screen presenting the keyboard buttons position. Two out of nine buttons were painted in orange, telling the participant to execute this specific pair of buttons on the keyboard. The participant had to learn, by trial and errors, the correct order in which they had to press each button of the pair (set). When a correct response was given within three seconds, another pair was automatically presented. Seven pairs in a fixed order were presented to form a complete motor sequence (hyperset). If an error occurred in any pair of buttons, a warning message appeared and the participant had to start the sequence from the beginning.

Figure 5.8.2: Progressive chunking in a typical PD patient in the ON- and OFF-levodopa conditions



Vertical line delineates the three blocks of 20 trials. Values correspond to cumulative RTs(ms) for each of the seven sets included in the hyperset. At the end of the third block of trials, three chunks can be clearly seen in the ON- but not in the OFF-levodopa condition.

Figure 5.8.3: Comparison of the mean execution time (*ET*) and the chunking score between the first and third blocks of trials, for the PD patients and control subjects. Vertical bars correspond to standard error

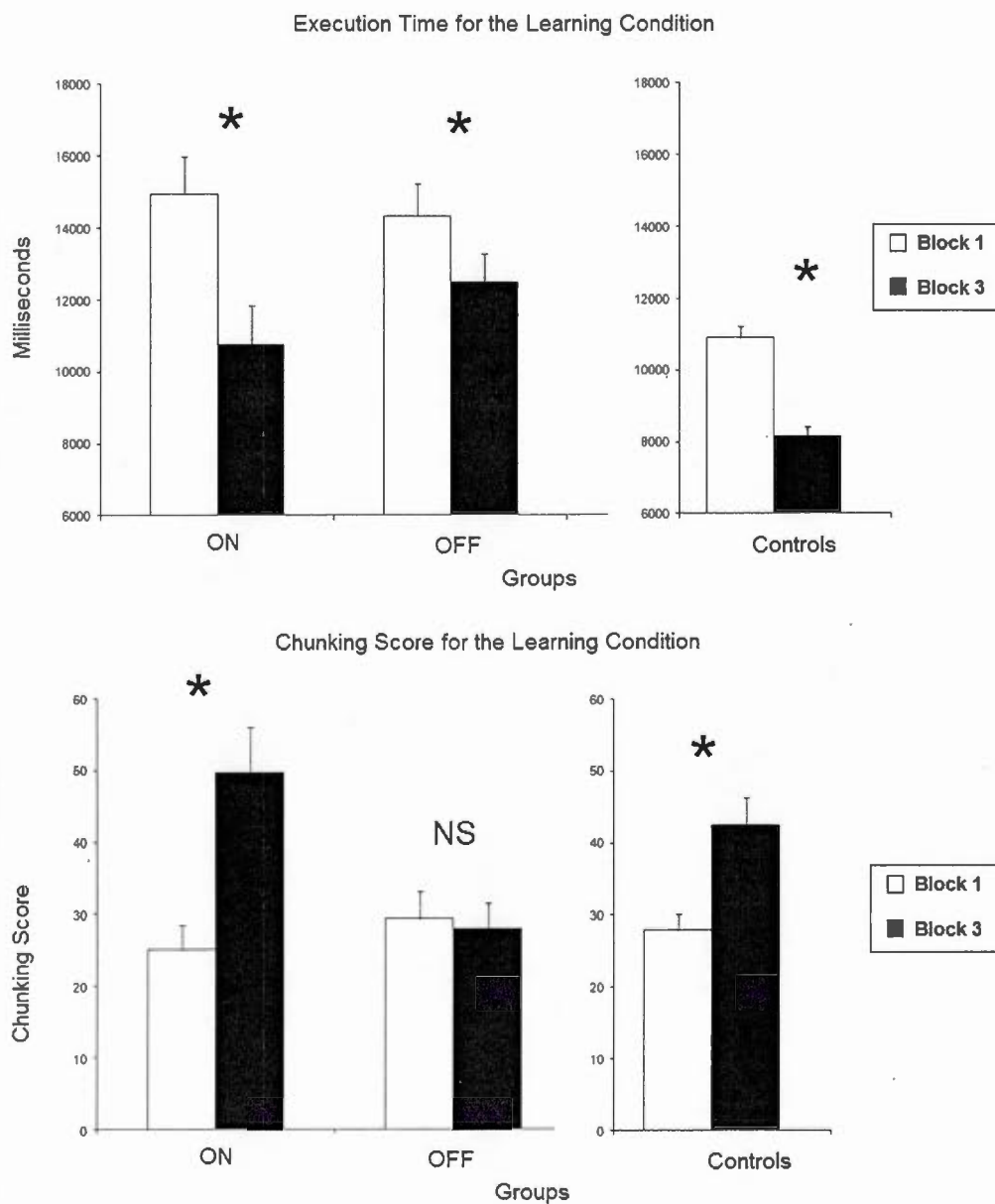


Figure 5.8.4 : Comparison of the mean execution time (*ET*) and the chunking score between the preserved and broken chunks conditions (fourth and fifth blocks of trials), for the PD patients and control subjects. Vertical bars correspond to standard error

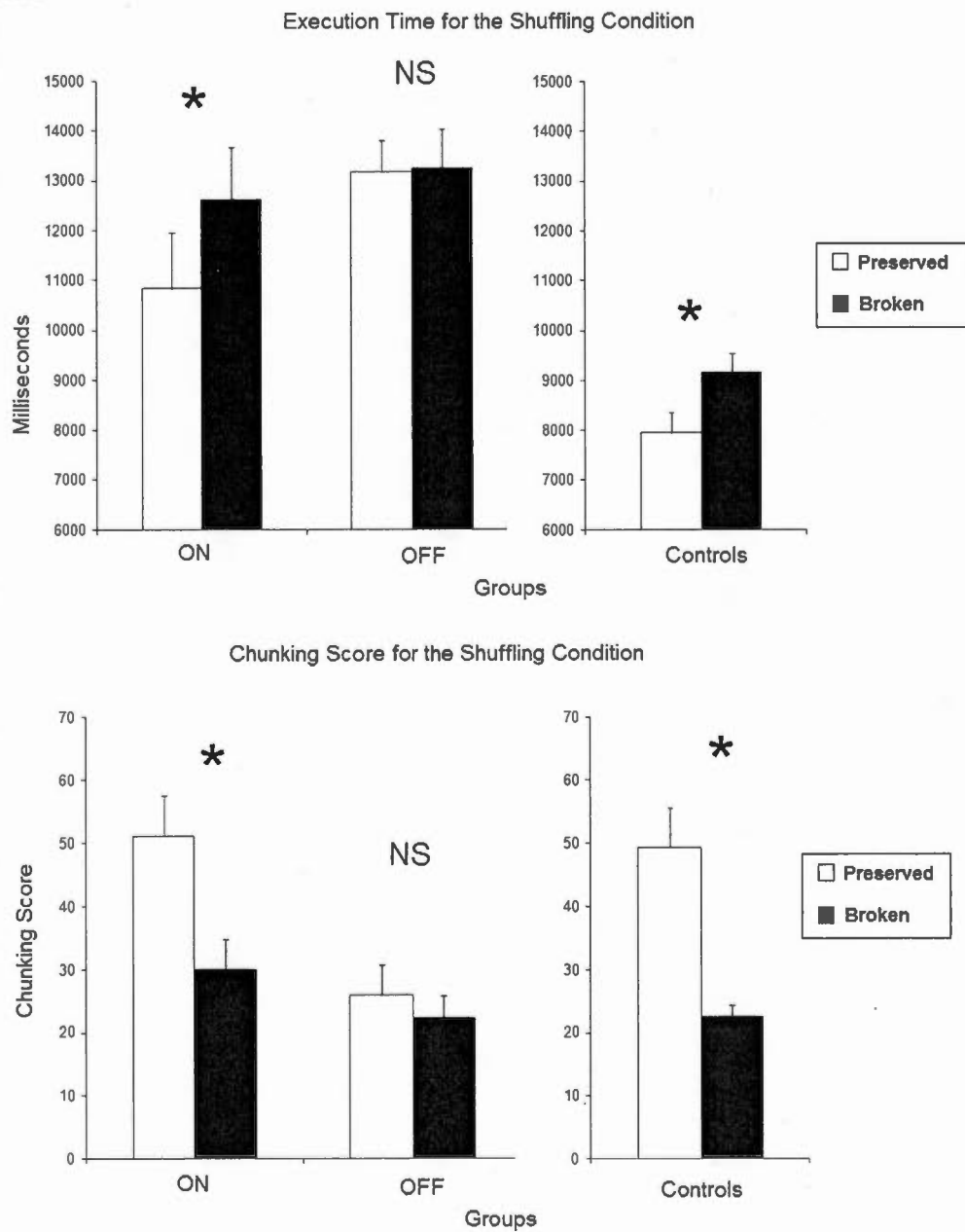
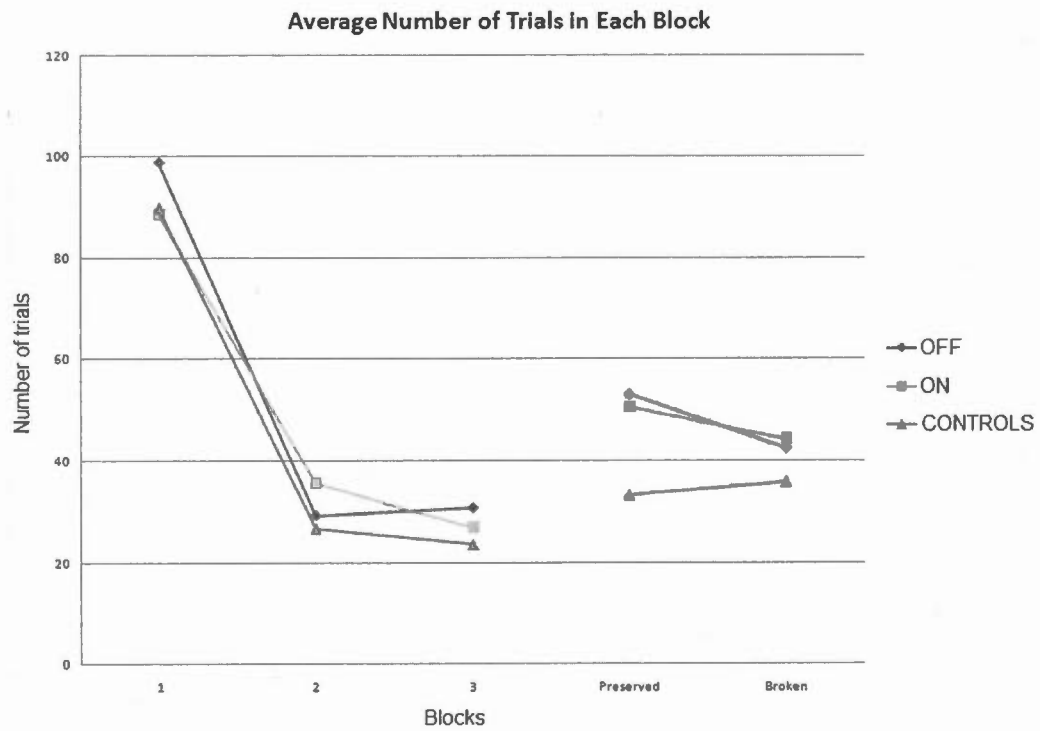


Figure 5.8.5 : Mean number of trials within each block.

Values were similar between the three subgroups. No group receives therefore more rehearsal than any other. A block was completed after 20 consecutive successful trials



CHAPITRE VI
Discussion générale

6.1 La dopamine, le striatum et l'apprentissage de séquences de mouvements

Toutes les hypothèses énoncées au début de cette thèse ont été confirmées. L'objectif général était d'explorer le rôle joué par la dopamine dans l'apprentissage de séquences motrices, et plus particulièrement dans le regroupement séquentiel de mouvements (chunking). La première découverte a été l'observation d'un déficit d'apprentissage moteur induit par une injection systémique d'un antagoniste dopaminergique, lequel déficit a pu être éliminé ou atténué par l'administration d'un agoniste dopaminergique. Il s'agit de la première démonstration de la sorte. En fait, bien qu'il soit assez aisé de montrer des déficits suite à l'administration de drogues, il est exceptionnel de montrer leur réversibilité ou leur prévention par l'administration d'une drogue ayant un mode d'action inverse. Une telle association neurochimique et comportementale constitue donc ici un argument solide nous permettant d'affirmer avec certitude que la consolidation d'une séquence motrice implique, au moins en partie, un mécanisme dopaminergique.

La seconde découverte de cette thèse a été de montrer que la consolidation dopa-dépendante d'une séquence motrice était étroitement liée au regroupement séquentiel (chunking) de mouvements isolés. En effet, lorsque soumis au blocage dopaminergique, les primates n'arrivent pas à regrouper les mouvements individuels constituant la séquence motrice pour en faire un seul mouvement exécuté avec constance, fluidité ou stabilité. Les mouvements de la séquence demeurent fractionnés et exécutés de manière isolée, ce qui produit une performance variable ou fluctuante d'un essai à l'autre. Cette anomalie est réduite ou même abolie lorsque l'injection systémique d'agoniste dopaminergique (sumanirole) précède celle de l'antagoniste (raclopride). Cette incapacité à regrouper les éléments de la séquence est aussi remarquée chez l'humain dans la seconde étude. Les participants atteints de la maladie de Parkinson privés de leur médication dopaminergique n'arrivent pas à

regrouper les mouvements isolés d'une séquence motrice pour en faire une séquence fluide. Les mouvements semblent être effectués les uns à la suite des autres, sans construction de liens pouvant les unir et pouvant faciliter leurs glissements ou leurs enchaînements en séquence. Étant donné que les lésions dopaminergiques de cette maladie affectent surtout le système nigrostriatal, nous croyons qu'il s'agit là du principal système neurochimique pouvant expliquer nos résultats. Sous l'effet de la L-DOPA, les patients arrivent à regrouper les mouvements de façon similaire aux sujets contrôles.

Le striatum est au cœur d'une boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale étant impliquée dans l'apprentissage des séquences motrices (Doyon et al., 2003). Les caractéristiques anatomiques, physiologiques et neurochimiques de cette structure en font une région idéale pour moduler l'information motrice en provenance du cortex. Les matrisomes occuperaient un site particulièrement stratégique dans le striatum, en raison du carrefour qu'elles représentent entre les corps cellulaires des NEM et les projections originaires du cortex, de la substance noire pars compacta (SNpc), et des interneurons cholinergiques (NTA). On suppose que le signal dopaminergique de la SNpc viendrait moduler ce carrefour synaptique, permettant une reconfiguration des patrons de décharge impliqués dans la production des mouvements déjà automatisés. Cette idée colle bien avec les données actuelles de la neurophysiologie, montrant que les décharges dopaminergiques nigrostriatales permettent aux NTA de rester silencieux pendant un bref moment (Aosaki, Graybiel, et al., 1994). Cette brève pause est le temps nécessaire pour interrompre l'activation tonique que ces cellules exercent généralement sur les réseaux en place. Ce bref silence des NTA pourrait donner l'opportunité à d'autres réseaux d'influencer le mouvement en cours afin de permettre un ajustement, une influence externe, un apprentissage nouveau. Les mécanismes par lesquels ces réajustements prendraient place sont toutefois bien obscurs pour le moment. Nous savons néanmoins qu'ils impliquent l'apparition de PLT et de DLT, deux signatures électrophysiologiques reconnues comme étant associées à une trace

mnésique nouvelle et qui sont conditionnelles à l'intégrité des voies dopaminergiques nigrostriatales (Wickens, 2009).

6.2 Relation entre le regroupement séquentiel (chunking) de mouvements et la consolidation de l'apprentissage moteur.

Les deux études présentées dans cette thèse utilisent deux façons distinctes de quantifier le regroupement séquentiel (chunking) de mouvements. Elles sont toutefois basées, toutes les deux, sur les temps de réaction séparant chaque composante motrice; les groupements (chunks) étant généralement séparés par de plus longs intervalles que ceux séparant chacun des mouvements compris dans les chunks eux-mêmes (Rosenbaum, Kenny, & Derr, 1983). Cette façon de concevoir et de mesurer le chunking de mouvements est conforme aux études qui se sont intéressées au sujet avant nous (Levesque et al., 2007; Sakai et al., 2003; W. B. Verwey, 2001). Cependant, notre travail va plus loin, car il permet de tracer un lien entre la consolidation mnésique d'un mouvement et le processus de regroupement (chunking) séquentiel. Dans notre première étude, les substances dopaminergiques injectées aux primates agissent sur la consolidation et le chunking, de façon concomitante. Ceci ne suggère pas nécessairement de lien de cause à effet, mais montre néanmoins que les deux phénomènes pourraient être liés. Le rapport entre les deux phénomènes est plus direct dans notre seconde étude. En effet, il a été possible de montrer, chez les sujets sains et les parkinsoniens ON, que les regroupements séquentiels de mouvements peuvent être réutilisés dans la condition « preserved chunks », c'est-à-dire dans de nouvelles séquences de mouvements fait des regroupements séquentiels déjà appris. Les sujets montraient une meilleure performance (plus rapide, moins d'erreurs) dès les premiers essais et tout au long de cette condition. Il est possible de croire que les sujets parkinsoniens ON et les sujets contrôles ont utilisé les regroupements séquentiels qu'ils ont consolidés auparavant pour fournir une meilleure performance dans la condition « preserved chunks ». Les sujets parkinsoniens OFF n'ont jamais

consolidé suffisamment les regroupements séquentiels lors des premiers blocs. Il en résulte une incapacité à réutiliser les regroupements séquentiels faiblement formés et une performance semblable pour la condition « regroupements préservés » ou « regroupements brisés ».

Une hypothèse alternative pourrait être un trouble du rappel des « chunks » nouvellement acquis, c'est-à-dire une difficulté d'accès à ces groupements, lorsque vient le moment de les utiliser. Ceci paraît peu probable toutefois si l'on considère les performances lors de l'acquisition de la première séquence motrice. En effet, les patients parkinsoniens OFF montrent une amélioration très faible du score de chunking lors des trois premiers blocs. Il est alors improbable qu'ils réutilisent pour de nouvelles séquences des regroupements séquentiels aussi faiblement consolidés. Il est aussi possible que la bradykinésie puisse expliquer nos résultats. Toutefois, les sujets OFF obtiennent une performance totale plus rapide que les sujets ON dans le premier bloc d'expérimentation, ce qui diminue la possibilité que la bradykinésie explique nos résultats. Une autre hypothèse est que les sujets parkinsoniens ne bénéficient pas d'assez d'essais pour développer des regroupements séquentiels. Notre étude effectuée chez le primate montre toutefois que même après des centaines d'essais, les primates sous bloqueur dopaminergique n'arrivent pas à former des regroupements séquentiels. Il semble donc peu probable que davantage de pratique aide les patients à créer des regroupements séquentiels. Finalement, une autre hypothèse alternative pourrait être que le développement des regroupements séquentiels dépend de la capacité de préparer à répétition les réponses motrices à exécuter à l'avance, comme une sorte de tampon mnésique moteur (Klapp, 1995). Un déficit de création des regroupements séquentiels pourrait donc être secondaire à une atteinte des capacités de planification motrice.

Tout comme Verwey (1999), nous croyons que les regroupements séquentiels, constituent des représentations mnésiques permettant l'exécution de mouvements automatisés, ou stéréotypés, en une réponse unique. Suite à de nombreuses répétitions, une séquence complète peut être représentée par un seul et unique regroupement séquentiel, qui devra être exécuté en entier, selon un principe de « tout ou rien ». Cette conception automatisée du mouvement implique la minimisation des erreurs possibles. Ainsi, le regroupement séquentiel est invariablement associé à une performance motrice optimale et stable, c'est-à-dire invariable d'un essai à l'autre. Une perturbation de ce processus de chunking est donc susceptible d'affecter l'automatisation et, par conséquent, la stabilisation du mouvement séquentiel. Les mouvements tombent alors sous un contrôle volontaire, sujet aux ressources attentionnelles et motivationnelles du moment. Ceci entraîne alors des fluctuations ou une instabilité des performances motrices, tout comme celles observées chez les singes exposés au raclopride.

Miller (1956) a été le premier à débattre de l'utilité d'une stratégie de regroupement (chunking) d'éléments individuels explicites pour permettre d'alléger l'impact de chacun d'eux sur la mémoire de travail. Cette dernière ne peut contenir qu'un nombre restreint d'unités, en raison de ressources attentionnelles limitées. Miller a montré que le regroupement d'items (chunks) en mémoire explicite permet de retenir davantage de ces items. Sur le plan moteur, le raisonnement est le même : sans regroupement séquentiel, la longueur des séquences motrices apprises devient limitée, car chaque mouvement occupe un espace dans l'empan attentionnel. Lorsque les différents mouvements d'une séquence sont regroupés, l'attention n'est sollicitée qu'à certains moments clés. Les regroupements séquentiels facilitent donc la tâche d'apprentissage en minimisant le contrôle volontaire et le temps de traitement de l'information. Ainsi, puisqu'un regroupement séquentiel est exécuté comme une entité unique et distincte, plus de mouvements sont possibles par unité de temps, et une plus grande précision sera observée. Vitesse et précision ; Il s'agit bien là des

deux caractéristiques reconnues lorsqu'une séquence de mouvements devient bien automatisée.

La création des regroupements séquentiels lors de l'apprentissage d'une séquence peut être comparée à la création d'une macrocommande sur ordinateur. Répéter sans cesse les différentes commandes nécessite une attention soutenue et la réalisation de nombreuses opérations manuelles qui doivent être sélectionnées au bon moment et dans le bon ordre. De nombreux facteurs peuvent alors perturber l'exécution de la séquence et ainsi créer des erreurs ou entraîner des fluctuations de temps d'exécution. Lorsque l'on crée une macrocommande, la séquence d'opération est enregistrée pour être ensuite exécutée de manière simple et automatisée, par une seule commande. Le logiciel effectue alors cette macro sans faire d'erreur et dans un temps défini qui sera pratiquement toujours le même. Une fois la macro lancée, peu de choses peuvent perturber son exécution. La création d'une macrocommande s'effectue toutefois d'un seul coup, sans l'« aspect graduel » qui caractérise la mise en place des regroupements séquentiels d'une séquence motrice. Le résultat n'en demeure pas moins que la tâche est automatisée, les erreurs sont réduites et les fluctuations de temps de performance pratiquement éliminées.

Bien que plus rapides et plus précises, les performances automatisées sont plus rigides, moins adaptées aux contextes. Une telle adaptation s'avère pourtant essentielle et s'observe de façon constante dans les activités de la vie quotidienne. Les séquences de mouvements, même les plus stéréotypées, doivent être intégrées à d'autres séquences élaborées dans un contexte spatio-temporel donné. La séquence rigide et mal adaptée doit être reconnue, interrompue, modifiée, adaptée. C'est spécifiquement à ce niveau qu'interviendraient les fibres dopaminergiques nigrostriatales (Schultz, 2007a). Par l'entremise d'un signal d'erreur de prédiction, la dopamine permet d'établir quand le striatum doit modifier ses patrons de décharge

neuronale, car ce qui est attendu ne s'est pas produit. Le mouvement doit être réorganisé et c'est autour de l'erreur que cela se produira.

Sakaï et al. (2003) ont bien montré que le regroupement séquentiel pour une séquence particulière est lié aux erreurs commises, lesquelles sont évidemment bien différentes d'un individu à l'autre. C'est d'ailleurs là une des raisons pour laquelle on observe des patrons de chunking bien différents d'un individu à l'autre. Dans l'étude de Sakaï et al (2003), le sujet devait reprendre la séquence à partir du début, à chaque fois qu'il commettait une erreur. Il pratique alors les associations qu'il a déjà apprises, renforçant le regroupement séquentiel. S'il commet quelques fois la même erreur, le segment précédant l'erreur aura tendance à se dissocier du mouvement suivant, favorisant alors son regroupement distinct de la suite séquentielle. C'est le « chunking ». L'erreur jouerait donc ici un rôle d'interrupteur d'une séquence automatisée mal adaptée, pour permettre de fermer la séquence à un nouvel emplacement, et ainsi laisser la place à n'importe quel autre mouvement de s'insérer.

Cette façon de concevoir les séquences motrices selon des regroupements (chunks) pouvant être interrompus puis reformés différemment cadre bien avec la conception contemporaine de l'organisation hiérarchique du mouvement (W. B. Verwey, 2003). Selon ce modèle, les regroupements séquentiels sont le second niveau d'organisation des mouvements, juste au-dessus des mouvements individuels simples. À l'autre extrémité, le niveau supérieur implique la mise en commun de plusieurs regroupements séquentiels pour former une séquence complexe. Ce modèle hiérarchique permet de comprendre les habiles mouvements de patin chez le joueur de hockey bien entraîné, mais il permet aussi de saisir comment différents fragments de mouvements chez ce même joueur peuvent être transférés pour faciliter l'apprentissage du patin à roues alignées.

6.3 Anomalies cliniques du regroupement séquentiel de mouvements

Les implications cliniques d'un déficit du processus de regroupement séquentiel restent toutefois à explorer. Malgré la perturbation de la neurotransmission dopaminergique chez les primates de notre première étude et chez les sujets atteints de la MP dans notre seconde étude, l'apprentissage demeure possible. Notamment, les sujets atteints de la MP sans leur médication dopaminergique arrivent à compléter les séquences motrices dès le premier bloc d'expérimentation et arrivaient tout de même à améliorer leur performance avec la pratique. Il est donc possible que des stratégies alternatives soient utilisées pour permettre l'apprentissage de séquences motrices. Par exemple, il est possible que, sans dopamine, il soit plus difficile de changer d'un mode réactionnel (les sujets répondent simplement aux stimuli demandés) à un mode séquentiel (les sujets répondent sans avoir besoin des stimuli externes) (W. B. Verwey, 2010). La performance des sujets pourrait donc s'améliorer parce que les associations stimulus-réponses sont plus rapides, mais pas parce que des regroupements séquentiels ont été créés. Des stratégies compensatoires peuvent donc minimiser l'impact d'un processus de chunking déficient sur l'apprentissage.

D'intéressants parallèles peuvent tout de même être tracés entre le processus de regroupement séquentiel utile à la consolidation de séquences motrices et la présence de troubles du mouvement connus en pratique neurologique ou psychiatrique. En effet, le côté stéréotypé des séquences de mouvements n'est pas sans rappeler les manifestations dyskinétiques ou choréiques qu'on retrouve dans différents syndromes neurologiques, ou encore, à un niveau plus complexe, les tics présents dans le syndrome Gilles-de-la-Tourette (SGT), ou les actions répétées du trouble obsessionnel compulsif (TOC). Ces troubles sont souvent conçus comme des manifestations paroxystiques et difficilement contrôlables de séquences ou portions de séquences de mouvements. La séquence se met en branle spontanément, sans qu'elle ne soit adaptée au contexte sensorimoteur du moment. Or, il est généralement

admis que ces troubles impliquent, au moins partiellement, un dysfonctionnement dopaminergique nigrostriatal (Albin et al., 2003; Cheon et al., 2004; Ernst et al., 1999; Peterson, Pine, Cohen, & Brook, 2001; Serra-Mestres et al., 2004; Singer et al., 2002).

Chez l'animal, des drogues comme les amphétamines et la cocaïne augmentent les concentrations dopaminergiques du striatum et induisent des stéréotypies motrices (Joyce & Iversen, 1984). De plus, la fréquence de ces stéréotypies augmente en fonction de la dose administrée (Cooper & Dourish, 1990). À l'inverse, il est connu qu'un manque de dopamine striatale, comme celui présent dans la MP, produit une hypokinésie, laquelle peut être conçue comme une difficulté à exprimer les séquences motrices dans les contextes qui devraient naturellement les solliciter. Pensons par exemple aux gestes spontanés des membres supérieurs qui accompagnent généralement le discours chez un sujet sain et qui sont inexistantes chez un sujet parkinsonien.

Nous avons vu avec cette thèse que la dopamine striatale permettrait un regroupement séquentiel (chunking) de mouvements. Les séquences motrices (chunks) déjà existantes peuvent alors être interrompues, modifiées, ajustées aux contextes sensorimoteurs en cours. Cependant, on ne connaît pas la nature du processus impliqué. Il est possible que la dopamine ait une action modulatrice sur les mosaïques d'unités fonctionnelles sensorimotrices qui ont été décrites par Da Cunha et al., (2009) dans le striatum. Rappelons que ces auteurs proposent que le traitement de l'information procédurale par le striatum soit similaire à une mosaïque faite de plusieurs bouts de miroirs brisés. Les neurones sensoriels, moteurs et associatifs projettent vers le striatum, ce qui crée des unités fonctionnelles sensorimotrices. Ces unités représentent les parties du corps et l'environnement qui les entoure. Ce sont les associations entre les différentes unités fonctionnelles sensorimotrices qui permettent la création de programmes moteurs qui rendent possible la réalisation de séquences

de mouvements. L'apprentissage d'une telle séquence serait associé à la modification des synapses entre les projections corticostriatales et les NEM constituant ces unités fonctionnelles. Cette modification pourrait être due à la présence d'un signal phasique dopaminergique en provenance de la substance noire pars compacta. Cette décharge dopaminergique est présente lorsqu'un stimulus dans l'environnement devient saillant de manière non prévisible. Ceci cadrerait bien avec le rôle démontré de la dopamine pour détecter l'erreur en fonction du contexte (Schultz, 2002). Par exemple, un ballon en plein vol qui survient au niveau des membres supérieurs, pourrait solliciter les unités fonctionnelles de ces derniers, dans une séquence de mouvements bien automatisés et stéréotypés qui permettraient d'attraper le ballon. Si les règlements du jeu permettent ce mouvement, on se trouve dans un contexte bien adapté. Il n'y a pas d'erreur contextuelle. Les fibres dopaminergiques jouent alors un rôle négligeable. En revanche, si le jeu interdit de prendre le ballon avec les membres supérieurs, la séquence motrice qui a permis d'attraper le ballon devra être reconnue comme une erreur. Les fibres dopaminergiques joueraient ici un rôle capital pour détecter l'erreur et faciliter la formation de nouveaux « chunks » dans les unités fonctionnelles impliquées.

Sans ce système de regroupement séquentiel, on peut imaginer une série de mouvements isolés pouvant difficilement être intégrés dans une séquence automatique et adaptée au contexte. L'absence de dopamine striatale ne permettrait pas la formation de nouveaux « chunks ». Un contrôle moteur volontaire prend alors toute la place. Ce contrôle est conscient, beaucoup plus lent, et ne peut évidemment pas orchestrer un ensemble de mouvements automatiques, complémentaires, simultanés et multiples. Pour le clinicien, le tableau général est alors celui d'une hypokinésie.

À l'inverse de l'hypokinésie, un excès de dopamine pourrait exagérer le processus de chunking. En se référant toujours au modèle de Da Cunha et al. (2009),

on pourrait dire que la dopamine facilite indûment des regroupements de mouvements. Les regroupements de séquences sont spontanés, anarchiques, frustes, sans qu'il y ait nécessité d'un contexte sensorimoteur. Dans les cas extrêmes, il s'agit de chorées ou de dyskinésies. À l'autre extrémité du spectre, il y a le tic. L'excès en dopamine est ici moins grossier, plus subtil, plus complexe. Quoi qu'il en soit, les traitements actuels des hyperkinésies sont presque toujours basés sur un blocage de la transmission dopaminergiques (Gilbert, 2006); un indice supplémentaire supportant notre point de vue.

Berridge et al. (2005) ont proposé un modèle animal des tics moteurs observés dans le SGT en utilisant des souris transgéniques qui ne codent pas pour le gène du transporteur membranaire de dopamine. Ces souris ont une diminution de 90% du transporteur, ce qui résulte en une élévation dopaminergique striatale de 170% comparée aux souris normales. Contrairement à ces dernières, les souris transgéniques montrent une séquence de toilettage regroupée en une seule séquence (hyper chunking). La séquence est très rigide et résistante à l'interférence.

Il pourrait être intéressant, d'étudier des souris transgéniques hypodopaminergiques. Les résultats pourraient être similaires à ceux observés dans cette thèse, et pourraient avoir l'effet inverse à ceux démontrés par Berridge et al (2005). Une perturbation du processus de regroupements séquentiels pourrait être mise en évidence. Les mouvements à automatiser ou à regrouper deviendraient alors faiblement liés, donnant une performance fragmentée, non fluide et fluctuante.

6.4 Spécificités du système dopamine impliqué dans le regroupement moteur séquentiel

L'administration systémique de drogues, telle que celle qui a été faite dans cette thèse, ne permet pas d'exclure le rôle possible des systèmes dopaminergiques

autres que le système nigrostriatal. L'implication du système dopaminergique mésolimbique reste donc possible puisque le noyau accumbens contient un riche contingent de récepteurs D2 (Bouthenet et al., 1991). Ces récepteurs jouent un rôle dans les processus de plaisir ainsi que dans les mécanismes de renforcement positif du comportement (Bordet, 2004). Ils sont aussi très impliqués dans l'instauration des comportements de dépendance et dans la motivation. Un blocage dopaminergique pourrait avoir perturbé la motivation à accomplir la tâche afin d'obtenir une récompense. Toutefois, aucune baisse dans la fréquence du comportement (pas de diminution du nombre d'essais par jour effectués par les primates ou de la consommation hydrique, ou de la motivation à effectuer la séquence motrice chez les patients) n'a été observée de manière qualitative ou quantitative chez les sujets des deux études. De plus, advenant une diminution motivationnelle, une performance déficitaire du rappel de la séquence automatisée dans la première étude aurait été perceptible, ce qui n'est pas le cas. Ces indices laissent croire que les perturbations comportementales observées en hypodopaminergie n'est pas le résultat d'une sous activation des systèmes motivationnels impliquant la voie mésolimbique.

L'aire tegmentaire ventrale projette aussi de manière importante vers le cortex préfrontal ainsi que dans les aires cingulaires et entorhinales. Ces projections sont connues pour leurs implication dans divers processus émotionnels et cognitifs (Groeneweger, Berendse, & Meredith, 1991). Les principaux récepteurs dopaminergiques présents dans le cortex frontal sont principalement de type D1. Les récepteurs de type D2 y sont aussi présents, mais en moins grand nombre (Bordet, 2004). En raison de leur forte présence dans le cortex préfrontal, les récepteurs D1 sont probablement impliqués dans la mémoire de travail qui sous-tend les processus décisionnels, d'idéation, de raisonnement ou de planification (Goldman-Rakic, Muly, & Williams, 2000). La spécificité des drogues utilisées dans notre première étude

(pour les récepteurs D2) diminue donc un possible impact aux régions frontales. Le tableau 6.1 présente la distribution des récepteurs dopaminergiques chez l'humain.

Tableau 6.1

Tableau 6.1 Comparaison de la distribution des récepteurs dopaminergiques dans les principales régions du cerveau de rat et du cerveau humain. (Tirée de Bordet, 2004)

Comparaison de la distribution des récepteurs dopaminergiques dans les principales régions du cerveau humain					
	D1	D2	D3	D4	D5
Ganglions de la base					
• Noyau caudé-putamen	+++	+++	++	0	0
• Noyau accumbens	+++	+++	+++	0	0
Région hippocampique					
• Gyrus denté	+	++	++	++	++
• Hippocampe	0	++	+	++	++
Cortex	+++	++	+	++	++
Région dopaminergiques					
• Substance noire pc	0	+++	+	0	0
• Aire tegmentaire ventrale	0	+	0	0	0

Le rôle des régions préfrontales dans l'apprentissage de mouvements séquentiels semble lié aux associations stimulus-mouvements nécessaires à l'exécution d'une tâche motrice (Canavan, 1989; Petrides, 1985a). Il serait aussi impliqué dans le processus de décision permettant le contrôle volontaire des mouvements. Ces régions seraient donc utiles en début d'apprentissage, mais le

seraient moins lorsque les mouvements deviendraient automatiques (Graybiel, 2008). Dans les deux études de cette thèse, nous avons observés une perturbation de la consolidation des séquences motrices mais non de l'apprentissage de nouveaux mouvements. Le contrôle cognitif des séquences motrices chez nos animaux et sujets parkinsoniens semble donc demeurer fonctionnel.

Ainsi, bien qu'il soit impossible d'exclure le rôle des systèmes dopaminergiques mésolimbique et mésocortical, nous croyons que nos résultats reflètent davantage le système dopaminergique nigrostriatal.

6.5 Études futures à réaliser

Bien que les deux études constituant cette thèse soient d'importantes contributions aux connaissances actuelles quant au rôle de la dopamine dans l'apprentissage de séquences motrices, certaines études futures pourraient mieux caractériser le comportement des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriée dans le processus de formation des regroupements séquentiels. D'abord, chez l'animal, des études électrophysiologiques caractérisant les patrons de décharge des neurones dopaminergiques lors de l'apprentissage, plus spécifiquement lors de la consolidation (mise en place du patron de regroupement séquentiel) d'une séquence motrice, pourraient être très instructives sur les changements neurophysiologiques se produisant lors de la mise en place des regroupements séquentiels. Des études impliquant des injections locales d'antagonistes ou même d'agonistes très spécifiques au striatum précédant l'apprentissage d'une séquence motrice pourraient aussi être réalisées. Ce genre d'étude permettrait de distinguer l'implication de la voie nigrostriée de celle de la voie mésolimbique ou mésocorticale dans l'apprentissage.

Chez l'humain, il serait intéressant d'injecter à des volontaires sains des agonistes dopaminergiques avant l'apprentissage d'une séquence motrice. Avec les

outils de mesure du processus de regroupement séquentiel développés dans cette thèse, il serait possible d'évaluer assez clairement si une stimulation des récepteurs dopaminergiques D2 provoque une amélioration ou une facilitation du processus de formation des regroupements séquentiels. Il serait aussi intéressant d'utiliser des techniques d'imagerie moléculaire utilisant un radioligand pour les récepteurs D2 (11-C raclopride) lorsqu'un sujet consolide une séquence motrice bien apprise (voir Badgaiyan et al., (2007) pour plus de détails sur la technique). Il serait alors possible de comparer les taux de libération dopaminergique des sujets montrant un patron de regroupements séquentiels évident à des participants ne montrant pas ce genre de patron moteur.

6.5 Conclusion

En conclusion, cette thèse apporte des évidences sur le rôle primordial des fibres dopaminergiques dans la consolidation de séquences motrices. Selon les résultats obtenus chez l'animal et chez l'humain, l'apprentissage d'une séquence motrice implique la mise en branle d'un processus de regroupement séquentiel de mouvements (chunking), qui permet d'automatiser la performance et ainsi libérer le contrôle volontaire du mouvement. La dopamine contribue donc à la formation et à la modification des regroupements séquentiels à partir des segments existants de la séquence. Une performance automatisée est stéréotypée et doit faire l'objet de modifications si le contexte sensorimoteur l'exige. Le système dopaminergique nigrostriatal assurerait aussi cette fonction.

Références

- Agostino, R., Berardelli, A., Formica, A., Accornero, N., & Manfredi, M. (1992). Sequential arm movements in patients with Parkinson's disease, Huntington's disease and dystonia. *Brain*, *115* (Pt 5), 1481-1495.
- Albin, R. L., Koeppe, R. A., Bohnen, N. I., Nichols, T. E., Meyer, P., Wernette, K., et al. (2003). Increased ventral striatal monoaminergic innervation in Tourette syndrome. *Neurology*, *61*(3), 310-315.
- 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.
- Alpert, N. M., Badgaiyan, R. D., Livni, E., & Fischman, A. J. (2003). A novel method for noninvasive detection of neuromodulatory changes in specific neurotransmitter systems. *Neuroimage*, *19*(3), 1049-1060.
- Aosaki, T., Graybiel, A. M., & Kimura, M. (1994). Effect of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys. *Science*, *265*(5170), 412-415.
- Aosaki, T., Tsubokawa, H., Ishida, A., Watanabe, K., Graybiel, A. M., & Kimura, M. (1994). Responses of tonically active neurons in the primate's striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning. *J Neurosci*, *14*(6), 3969-3984.
- Apicella, P. (2007). Leading tonically active neurons of the striatum from reward detection to context recognition. *Trends Neurosci*, *30*(6), 299-306.
- Apicella, P., Legallet, E., & Trouche, E. (1997). Responses of tonically discharging neurons in the monkey striatum to primary rewards delivered during different behavioral states. *Exp Brain Res*, *116*(3), 456-466.
- Badgaiyan, R. D., Alpert, N. M., & J., F. A. (2003). Detection of striatal dopamine release during a motor planning task in human volunteers. *J. Cereb. Blood Flow Metab*, *23*(suppl 1).
- Badgaiyan, R. D., Fischman, A. J., & Alpert, N. M. (2007). Striatal dopamine release in sequential learning. *Neuroimage*, *38*(3), 549-556.
- Badgaiyan, R. D., Fischman, A. J., & Alpert, N. M. (2008). Explicit motor memory activates the striatal dopamine system. *Neuroreport*, *19*(4), 409-412.
- Bailey, K. R., & Mair, R. G. (2006). The role of striatum in initiation and execution of learned action sequences in rats. *J Neurosci*, *26*(3), 1016-1025.
- Barnes, T. D., Kubota, Y., Hu, D., Jin, D. Z., & Graybiel, A. M. (2005). Activity of striatal neurons reflects dynamic encoding and recoding of procedural memories. *Nature*, *437*(7062), 1158-1161.
- Barone, P., & Joseph, J. P. (1989). Role of the dorsolateral prefrontal cortex in organizing visually guided behavior. *Brain Behav Evol*, *33*(2-3), 132-135.
- Bedard, M. A., Scherer, H., Delorimier, J., Stip, E., & Lalonde, P. (1996). Differential effects of D2- and D4-blocking neuroleptics on the procedural learning of schizophrenic patients. *Can J Psychiatry*, *41*(7 Suppl 1), S21-24.

- Bedard, M. A., Scherer, H., Stip, E., Cohen, H., Rodriguez, J. P., & Richer, F. (2000). Procedural learning in schizophrenia: further consideration on the deleterious effect of neuroleptics. *Brain Cogn*, 43(1-3), 31-39.
- Benecke, R., Rothwell, J. C., Dick, J. P., Day, B. L., & Marsden, C. D. (1987). Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 110 (Pt 2), 361-379.
- Berridge, K. C., Aldridge, J. W., Houchard, K. R., & Zhuang, X. (2005). Sequential super-stereotypy of an instinctive fixed action pattern in hyper-dopaminergic mutant mice: a model of obsessive compulsive disorder and Tourette's. *BMC Biol*, 3, 4.
- Berridge, K. C., & Whishaw, I. Q. (1992). Cortex, striatum and cerebellum: control of serial order in a grooming sequence. *Exp Brain Res*, 90(2), 275-290.
- Bordet, R. (2004). [Central dopamine receptors: general considerations (Part 1)]. *Rev Neurol (Paris)*, 160(8-9), 862-870.
- Bouthenet, M. L., Souil, E., Martres, M. P., Sokoloff, P., Giros, B., & Schwartz, J. C. (1991). Localization of dopamine D3 receptor mRNA in the rat brain using in situ hybridization histochemistry: comparison with dopamine D2 receptor mRNA. *Brain Res*, 564(2), 203-219.
- Brown, R. G., Jahanshahi, M., Limousin-Dowsey, P., Thomas, D., Quinn, N. P., & Rothwell, J. C. (2003). Pallidotomy and incidental sequence learning in Parkinson's disease. *Neuroreport*, 14(1), 21-24.
- Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A., & Di Filippo, M. (2007). Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, 30(5), 211-219.
- Calabresi, P., Pisani, A., Mercuri, N. B., & Bernardi, G. (1994). Post-receptor mechanisms underlying striatal long-term depression. *J Neurosci*, 14(8), 4871-4881.
- Canavan, A. G., Passingham, R.E., Marsden, C.D., Quinn, N., Wyke, M. and Polkey C.E. (1989). The performance on learning tasks of patients in the early stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 27, 141-156.
- Carbon, M., & Eidelberg, D. (2006). Functional imaging of sequence learning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 248(1-2), 72-77.
- Centonze, D., Picconi, B., Gubellini, P., Bernardi, G., & Calabresi, P. (2001). Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum. *Eur J Neurosci*, 13(6), 1071-1077.
- Charpier, S., & Deniau, J. M. (1997). In vivo activity-dependent plasticity at corticostriatal connections: evidence for physiological long-term potentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(13), 7036-7040.
- Cheon, K. A., Ryu, Y. H., Namkoong, K., Kim, C. H., Kim, J. J., & Lee, J. D. (2004). Dopamine transporter density of the basal ganglia assessed with [123I]IPT SPECT in drug-naive children with Tourette's disorder. *Psychiatry Res*, 130(1), 85-95.

- Choi, W. Y., Balsam, P. D., & Horvitz, J. C. (2005). Extended habit training reduces dopamine mediation of appetitive response expression. *J Neurosci*, *25*(29), 6729-6733.
- Christie, M. A., & Dalrymple-Alford, J. C. (2004). A new rat model of the human serial reaction time task: contrasting effects of caudate and hippocampal lesions. *J Neurosci*, *24*(5), 1034-1039.
- Christie, M. A., & Hersch, S. M. (2004). Demonstration of nondeclarative sequence learning in mice: development of an animal analog of the human serial reaction time task. *Learn Mem*, *11*(6), 720-723.
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, *210*(4466), 207-210.
- Contreras-Vidal, J. L., & Buch, E. R. (2003). Effects of Parkinson's disease on visuomotor adaptation. *Exp Brain Res*, *150*(1), 25-32.
- Cooper, S., & Dourish, C. (1990). *Neurobiology of Stereotyped Behaviour*. Oxford, UK: Clarendon.
- Corkin, S. (1968). Acquisition of motor skill after bilateral medial temporal lobe excision. *Neuropsychologia*, *6*, 255-265.
- Costa, R. M. (2007). Plastic corticostriatal circuits for action learning: what's dopamine got to do with it? *Ann NY Acad Sci*, *1104*, 172-191.
- Da Cunha, C., Wietzikoski, E. C., Dombrowski, P., Bortolanza, M., Santos, L. M., Boschen, S. L., et al. (2009). Learning processing in the basal ganglia: a mosaic of broken mirrors. *Behav Brain Res*, *199*(1), 157-170.
- Domenger, D., & Schwarting, R. K. (2006). The serial reaction time task in the rat: effects of D1 and D2 dopamine-receptor antagonists. *Behav Brain Res*, *175*(2), 212-222.
- Domenger, D., & Schwarting, R. K. (2007). Sequential behavior in the rat: role of skill and attention. *Exp Brain Res*, *182*(2), 223-231.
- Domenger, D., & Schwarting, R. K. (2008). Effects of neostriatal 6-OHDA lesion on performance in a rat sequential reaction time task. *Neurosci Lett*, *444*(3), 212-216.
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., et al. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav Brain Res*, *199*(1), 61-75.
- Doyon, J., Gaudreau, D., Laforce, R., Jr., Castonguay, M., Bedard, P. J., Bedard, F., et al. (1997). Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain Cogn*, *34*(2), 218-245.
- Doyon, J., Korman, M., Morin, A., Dostie, V., Hadj Tahar, A., Benali, H., et al. (2009). Contribution of night and day sleep vs. simple passage of time to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning. *Exp Brain Res*, *195*(1), 15-26.

- Doyon, J., Owen, A. M., Petrides, M., Sziklas, V., & Evans, A. C. (1996). Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *Eur J Neurosci*, *8*(4), 637-648.
- Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, *41*(3), 252-262.
- Doyon, J., Song, A. W., Karni, A., Lalonde, F., Adams, M. M., & Ungerleider, L. G. (2002). Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*(2), 1017-1022.
- Emken, J. L., Benitez, R., Sideris, A., Bobrow, J. E., & Reinkensmeyer, D. J. (2007). Motor adaptation as a greedy optimization of error and effort. *J Neurophysiol*, *97*(6), 3997-4006.
- Ernst, M., Zametkin, A. J., Jons, P. H., Matochik, J. A., Pascualvaca, D., & Cohen, R. M. (1999). High presynaptic dopaminergic activity in children with Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *38*(1), 86-94.
- Ferraro, F. R., Balota, D. A., & Connor, L. T. (1993). Implicit memory and the formation of new associations in nondemented Parkinson's disease individuals and individuals with senile dementia of the Alzheimer type: a serial reaction time (SRT) investigation. *Brain Cogn*, *21*(2), 163-180.
- Fine, M. S., & Thoroughman, K. A. (2007). Trial-by-trial transformation of error into sensorimotor adaptation changes with environmental dynamics. *J Neurophysiol*, *98*(3), 1392-1404.
- Flaherty, A. W., & Graybiel, A. M. (1993). Output architecture of the primate putamen. *J Neurosci*, *13*(8), 3222-3237.
- Flaherty, A. W., & Graybiel, A. M. (1994). Input-output organization of the sensorimotor striatum in the squirrel monkey. *J Neurosci*, *14*(2), 599-610.
- Floyer-Lea, A., & Matthews, P. M. (2005). Distinguishable brain activation networks for short- and long-term motor skill learning. *J Neurophysiol*, *94*(1), 512-518.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, *12*(3), 189-198.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Passingham, R. E., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. (1992). Motor practice and neurophysiological adaptation in the cerebellum: a positron tomography study. *Proc Biol Sci*, *248*(1323), 223-228.
- Friston, K. J., Tononi, G., Reeke, G. N., Jr., Sporns, O., & Edelman, G. M. (1994). Value-dependent selection in the brain: simulation in a synthetic neural model. *Neuroscience*, *59*(2), 229-243.
- Gilbert, D. (2006). Treatment of children and adolescents with tics and Tourette syndrome. *J Child Neurol*, *21*(8), 690-700.
- Goldman-Rakic, P. S., Muly, E. C., 3rd, & Williams, G. V. (2000). D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev*, *31*(2-3), 295-301.
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. (1995). Functional mapping of sequence learning in normal humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *7*, 497-510.

- Graybiel, A. M. (1998). The basal ganglia and chunking of action repertoires. *Neurobiol Learn Mem*, 70(1-2), 119-136.
- Graybiel, A. M. (2008). Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annu Rev Neurosci*, 31, 359-387.
- Grillner, S., Hellgren, J., Menard, A., Saitoh, K., & Wikstrom, M. A. (2005). Mechanisms for selection of basic motor programs--roles for the striatum and pallidum. *Trends Neurosci*, 28(7), 364-370.
- Groeneweger, H. J., Berendse, H. W., & Meredith, G. E. (1991). *Functional anatomy of the ventral limbic system--inervated striatum. The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*: John Wiley.
- Guthrie, E. R. (1952). *The psychology of learning (rev. ed)*. New York:: Harper & Row.
- Halsband, U., & Lange, R. K. (2006). Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *J Physiol Paris*, 99(4-6), 414-424.
- Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Yeo, R. A., & Marder, E. (1990). Procedural memory in Parkinson's disease: impaired motor but not visuoperceptual learning. *J Clin Exp Neuropsychol*, 12(2), 323-339.
- Hazeltine, E., Grafton, S. T., & Ivry, R. (1997). Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. *Brain*, 120 (Pt 1), 123-140.
- Hikosaka, O., Miyashita, K., Miyachi, S., Sakai, K., & Lu, X. (1998). Differential roles of the frontal cortex, basal ganglia, and cerebellum in visuomotor sequence learning. *Neurobiol Learn Mem*, 70(1-2), 137-149.
- Hikosaka, O., Rand, M. K., Miyachi, S., & Miyashita, K. (1995). Learning of sequential movements in the monkey: process of learning and retention of memory. *J Neurophysiol*, 74(4), 1652-1661.
- Imamizu, H., & Shimojo, S. (1995). The locus of visual-motor learning at the task or manipulator level: implications from intermanual transfer. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 21(4), 719-733.
- Jackson, G. M., Jackson, S. R., Harrison, J., Henderson, L., & Kennard, C. (1995). Serial reaction time learning and Parkinson's disease: evidence for a procedural learning deficit. *Neuropsychologia*, 33(5), 577-593.
- Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci*, 14(6), 3775-3790.
- Jog, M. S., Kubota, Y., Connolly, C. I., Hillegaart, V., & Graybiel, A. M. (1999). Building neural representations of habits. *Science*, 286(5445), 1745-1749.
- Joyce, E. M., & Iversen, S. D. (1984). Dissociable effects of 6-OHDA-induced lesions of neostriatum on anorexia, locomotor activity and stereotypy: the role of behavioural competition. *Psychopharmacology (Berl)*, 83(4), 363-366.
- Jueptner, M., Frith, C. D., Brooks, D. J., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1997). Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol*, 77(3), 1325-1337.

- Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377(6545), 155-158.
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., et al. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3), 861-868.
- Keele, S. W. (1968). Movement control in skilled motor performance. *Psychological Bulletin*, 70, 387-403.
- Kempff, F., Brucke, C., Kuhn, A. A., Schneider, G. H., Kupsch, A., Chen, C. C., et al. (2007). Modulation by dopamine of human basal ganglia involvement in feedback control of movement. *Curr Biol*, 17(15), R587-589.
- Kennerley, S. W., Sakai, K., & Rushworth, M. F. (2004). Organization of action sequences and the role of the pre-SMA. *J Neurophysiol*, 91(2), 978-993.
- Kimura, M., & Matsumoto, N. (1997). Nigrostriatal dopamine system may contribute to behavioral learning through providing reinforcement signals to the striatum. *Eur Neurol*, 38 Suppl 1, 11-17.
- Klapp, S. T. (1995). Motor response programming during simple and choice reaction time: The role of practice. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 21, 1015-1027.
- Koepp, M. J., Gunn, R. N., Lawrence, A. D., Cunningham, V. J., Dagher, A., Jones, T., et al. (1998). Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature*, 393(6682), 266-268.
- Korman, M., Doyon, J., Doljansky, J., Carrier, J., Dagan, Y., & Karni, A. (2007). Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nat Neurosci*, 10(9), 1206-1213.
- Kumari, V., Corr, P. J., Mulligan, O. F., Cotter, P. A., Checkley, S. A., & Gray, J. A. (1997). Effects of acute administration of d-amphetamine and haloperidol on procedural learning in man. *Psychopharmacology (Berl)*, 129(3), 271-276.
- Lashley, K. S. (1917). The accuracy of movement in the absence of excitation from the moving organ. *American Journal of Physiology*, 43, 169-194.
- Levesque, M., Bedard, M. A., Courtemanche, R., Tremblay, P. L., Scherzer, P., & Blanchet, P. J. (2007). Raclopride-induced motor consolidation impairment in primates: role of the dopamine type-2 receptor in movement chunking into integrated sequences. *Exp Brain Res*, 182(4), 499-508.
- Lu, X., Hikosaka, O., & Miyachi, S. (1998). Role of monkey cerebellar nuclei in skill for sequential movement. *J Neurophysiol*, 79(5), 2245-2254.
- Luria, A. (1966). *Higher cortical functions in man*. New York: Basic books.
- MacQueen, J. B. (1967). *Some Methods for classification and Analysis of Multivariate Observations*. Paper presented at the Proceedings of 5-th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Berkeley.

- Matsumoto, N., Hanakawa, T., Maki, S., Graybiel, A. M., & Kimura, M. (1999). Role of [corrected] nigrostriatal dopamine system in learning to perform sequential motor tasks in a predictive manner. *J Neurophysiol*, *82*(2), 978-998.
- McCall, R. B., Lookingland, K. J., Bedard, P. J., & Huff, R. M. (2005). Sumanitrole, a highly dopamine D2-selective receptor agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization and efficacy in animal models of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther*, *314*(3), 1248-1256.
- McClure, S. M., Daw, N. D., & Montague, P. R. (2003). A computational substrate for incentive salience. *Trends Neurosci*, *26*(8), 423-428.
- Messier, J., Adamovich, S., Jack, D., Hening, W., Sage, J., & Poizner, H. (2007). Visuomotor learning in immersive 3D virtual reality in Parkinson's disease and in aging. *Exp Brain Res*, *179*(3), 457-474.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev*, *63*(2), 81-97.
- Milner, T. E., & Franklin, D. W. (2005). Impedance control and internal model use during the initial stage of adaptation to novel dynamics in humans. *J Physiol*, *567*(Pt 2), 651-664.
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*, *50*(4), 381-425.
- Miyachi, S., Hikosaka, O., & Lu, X. (2002). Differential activation of monkey striatal neurons in the early and late stages of procedural learning. *Exp Brain Res*, *146*(1), 122-126.
- Miyachi, S., Hikosaka, O., Miyashita, K., Karadi, Z., & Rand, M. K. (1997). Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement. *Exp Brain Res*, *115*(1), 1-5.
- Montague, P. R., & Sejnowski, T. J. (1994). The predictive brain: temporal coincidence and temporal order in synaptic learning mechanisms. *Learn Mem*, *1*(1), 1-33.
- Nakahara, H., Itoh, H., Kawagoe, R., Takikawa, Y., & Hikosaka, O. (2004). Dopamine neurons can represent context-dependent prediction error. *Neuron*, *41*(2), 269-280.
- Nakamura, K., Sakai, K., & Hikosaka, O. (1999). Effects of local inactivation of monkey medial frontal cortex in learning of sequential procedures. *J Neurophysiol*, *82*(2), 1063-1068.
- Nissen, M. J., & Bullemer, P. T. (1987). Attentional requirements for learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, *19*, 1-32.
- Nudo, R. J., Milliken, G. W., Jenkins, W. M., & Merzenich, M. M. (1996). Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci*, *16*(2), 785-807.
- Ogren, S. O., Hall, H., Kohler, C., Magnusson, O., & Sjostrand, S. E. (1986). The selective dopamine D2 receptor antagonist raclopride discriminates between dopamine-mediated motor functions. *Psychopharmacology (Berl)*, *90*(3), 287-294.

- Paquet, F., Bedard, M. A., Levesque, M., Tremblay, P. L., Lemay, M., Blanchet, P. J., et al. (2008). Sensorimotor adaptation in Parkinson's disease: evidence for a dopamine dependent remapping disturbance. *Exp Brain Res*, 185(2), 227-236.
- Paquet, F., Soucy, J. P., Stip, E., Levesque, M., Elie, A., & Bedard, M. A. (2004). Comparison between olanzapine and haloperidol on procedural learning and the relationship with striatal D2 receptor occupancy in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 16(1), 47-56.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., Clark, K., Stewart, M., Massaquoi, S., Lou, J. S., et al. (1993). Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Ann Neurol*, 34(4), 594-602.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., & Hallett, M. (1994). Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science*, 263(5151), 1287-1289.
- Passingham, R. E. (1986). Cues for movement in monkeys (*Macaca mulatta*) with lesions in premotor cortex. *Behav Neurosci*, 100(5), 695-703.
- Petersen, S. E., Corbetta, M., Miezin, F. M., & Shulman, G. L. (1994). PET studies of parietal involvement in spatial attention: comparison of different task types. *Can J Exp Psychol*, 48(2), 319-338.
- Peterson, B. S., Pine, D. S., Cohen, P., & Brook, J. S. (2001). Prospective, longitudinal study of tic, obsessive-compulsive, and attention-deficit/hyperactivity disorders in an epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(6), 685-695.
- Petrides, M. (1985a). Conditional learning and the primate frontal cortex. In E. Perecman (Ed.), *The Frontal Lobe Revisited* (pp. 91-108). New York: IBRN press.
- Petrides, M. (1985b). Deficits on conditional associative-learning tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 23(5), 601-614.
- Petrides, M., Alivisatos, B., Evans, A. C., & Meyer, E. (1993). Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90(3), 873-877.
- Petrides, M., & Milner, B. (1982). Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 20(3), 249-262.
- Phillips, A. G., Vacca, G., & Ahn, S. (2008). A top-down perspective on dopamine, motivation and memory. *Pharmacol Biochem Behav*, 90(2), 236-249.
- Picconi, B., Pisani, A., Barone, I., Bonsi, P., Centonze, D., Bernardi, G., et al. (2005). Pathological synaptic plasticity in the striatum: implications for Parkinson's disease. *Neurotoxicology*, 26(5), 779-783.
- Pisani, A., Centonze, D., Bernardi, G., & Calabresi, P. (2005). Striatal synaptic plasticity: implications for motor learning and Parkinson's disease. *Mov Disord*, 20(4), 395-402.
- Preitlowsky, B. (1977). Phases of motor skills acquisition: a neuropsychological approach. *Hum. Mov. Stud.*, 3, 167-181.

- Ranganathan, R., & Newell, K. M. (2008). Motor synergies: feedback and error compensation within and between trials. *Exp Brain Res*, 186(4), 561-570.
- Rao, S. M., Bobholz, J. A., Hammeke, T. A., Rosen, A. C., Woodley, S. J., Cunningham, J. M., et al. (1997). Functional MRI evidence for subcortical participation in conceptual reasoning skills. *Neuroreport*, 8(8), 1987-1993.
- Reynolds, J. N., Hyland, B. I., & Wickens, J. R. (2001). A cellular mechanism of reward-related learning. *Nature*, 413(6851), 67-70.
- Rhodes, B. J., Bullock, D., Verwey, W. B., Averbek, B. B., & Page, M. P. (2004). Learning and production of movement sequences: behavioral, neurophysiological, and modeling perspectives. *Hum Mov Sci*, 23(5), 699-746.
- Rosenbaum, D. A., Kenny, S. B., & Derr, M. A. (1983). Hierarchical control of rapid movement sequences. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 9(1), 86-102.
- Sakai, K., Hikosaka, O., Miyauchi, S., Takino, R., Sasaki, Y., & Putz, B. (1998). Transition of brain activation from frontal to parietal areas in visuomotor sequence learning. *J Neurosci*, 18(5), 1827-1840.
- Sakai, K., Kitaguchi, K., & Hikosaka, O. (2003). Chunking during human visuomotor sequence learning. *Exp Brain Res*, 152(2), 229-242.
- Samadi, P., Gregoire, L., & Bedard, P. J. (2003). Opioid antagonists increase the dyskinetic response to dopaminergic agents in parkinsonian monkeys: interaction between dopamine and opioid systems. *Neuropharmacology*, 45(7), 954-963.
- Sarazin, M., Deweer, B., Merkl, A., Von Poser, N., Pillon, B., & Dubois, B. (2002). Procedural learning and striatofrontal dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 17(2), 265-273.
- Sardo, P., Ravel, S., Legallet, E., & Apicella, P. (2000). Influence of the predicted time of stimuli eliciting movements on responses of tonically active neurons in the monkey striatum. *Eur J Neurosci*, 12(5), 1801-1816.
- Scherer, H., Bedard, M. A., Stip, E., Paquet, F., Richer, F., Beriault, M., et al. (2004). Procedural learning in schizophrenia can reflect the pharmacologic properties of the antipsychotic treatments. *Cogn Behav Neurol*, 17(1), 32-40.
- Scherer, H., Stip, E., Paquet, F., & Bedard, M. A. (2003). Mild procedural learning disturbances in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15(1), 58-63.
- Schmidt, R. A., & Lee, T. D. (Eds.). (1998). *Motor Control and Learning: A Behavioral Emphasis*. Champaign, Illinois, 1998: Human Kinetics.
- Schultz, W. (1994). Behavior-related activity of primate dopamine neurons. *Rev Neurol (Paris)*, 150(8-9), 634-639.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*, 80(1), 1-27.
- Schultz, W. (2002). Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 36(2), 241-263.
- Schultz, W. (2007a). Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci*, 30(5), 203-210.

- Schultz, W. (2007b). Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci*, 30, 259-288.
- Schultz, W., & Dickinson, A. (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci*, 23, 473-500.
- Scoville, W. B., Dunsmore, R. H., Liberson, W. T., Henry, C. E., & Pepe, A. (1953). Observations on medial temporal lobotomy and uncotomy in the treatment of psychotic states; preliminary review of 19 operative cases compared with 60 frontal lobotomy and undercutting cases. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 31, 347-373.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 20(1), 11-21.
- Seger, C. A. (Ed.). (1998). *Multiple forms of implicit learning*. Thousand Oaks: Sage.
- Seidler, R. D. (2006). Differential effects of age on sequence learning and sensorimotor adaptation. *Brain Res Bull*, 70(4-6), 337-346.
- Seidler, R. D., Purushotham, A., Kim, S. G., Ugurbil, K., Willingham, D., & Ashe, J. (2002). Cerebellum activation associated with performance change but not motor learning. *Science*, 296(5575), 2043-2046.
- Seidler, R. D., Tuite, P., & Ashe, J. (2007). Selective impairments in implicit learning in Parkinson's disease. *Brain Res*, 1137(1), 104-110.
- Serra-Mestres, J., Ring, H. A., Costa, D. C., Gacinovic, S., Walker, Z., Lees, A. J., et al. (2004). Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome: a [123I]FP-CIT/SPECT study. *Acta Psychiatr Scand*, 109(2), 140-146.
- Setlow, B., & McGaugh, J. L. (2000). D2 dopamine receptor blockade immediately post-training enhances retention in hidden and visible platform versions of the water maze. *Learn Mem*, 7(3), 187-191.
- Shadmehr, R., & Holcomb, H. H. (1997). Neural correlates of motor memory consolidation. *Science*, 277(5327), 821-825.
- Shapovalova, K. B., & Kamkina, Y. V. (2008). Motor and cognitive functions of the neostriatum during bilateral blockade of its dopamine receptors. *Neurosci Behav Physiol*, 38(1), 71-79.
- Shima, K., & Tanji, J. (1998). Both supplementary and presupplementary motor areas are crucial for the temporal organization of multiple movements. *J Neurophysiol*, 80(6), 3247-3260.
- Shima, K., & Tanji, J. (2000). Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements. *J Neurophysiol*, 84(4), 2148-2160.
- Shin, J. C., & Ivry, R. B. (2003). Spatial and temporal sequence learning in patients with Parkinson's disease or cerebellar lesions. *J Cogn Neurosci*, 15(8), 1232-1243.
- Siebert, R. J., Taylor, K. D., Weatherall, M., & Abernethy, D. A. (2006). Is implicit sequence learning impaired in Parkinson's disease? A meta-analysis. *Neuropsychology*, 20(4), 490-495.

- Singer, H. S., Szymanski, S., Giuliano, J., Yokoi, F., Dogan, A. S., Brasic, J. R., et al. (2002). Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette's syndrome measured by PET. *Am J Psychiatry*, *159*(8), 1329-1336.
- Smiley-Oyen, A. L., Lowry, K. A., & Kerr, J. P. (2007). Planning and control of sequential rapid aiming in adults with Parkinson's disease. *J Mot Behav*, *39*(2), 103-114.
- Smith, J., Siegert, R. J., McDowall, J., & Abernethy, D. (2001). Preserved implicit learning on both the serial reaction time task and artificial grammar in patients with Parkinson's disease. *Brain Cogn*, *45*(3), 378-391.
- Smith, J. G., & McDowall, J. (2004). Impaired higher order implicit sequence learning on the verbal version of the serial reaction time task in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *18*(4), 679-691.
- Squire, L. R. (1982). The neuropsychology of human memory. *Annu Rev Neurosci*, *5*, 241-273.
- Stefanova, E. D., Kostic, V. S., Ziropadja, L., Markovic, M., & Ocic, G. G. (2000). Visuomotor skill learning on serial reaction time task in patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord*, *15*(6), 1095-1103.
- Stelmach, G. E., Worringham, C. J., & Strand, E. A. (1987). The programming and execution of movement sequences in Parkinson's disease. *Int J Neurosci*, *36*(1-2), 55-65.
- Stephenson, D. T., Meglasson, M. D., Connell, M. A., Childs, M. A., Hajos-Korcsok, E., & Emborg, M. E. (2005). The effects of a selective dopamine D2 receptor agonist on behavioral and pathological outcome in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated squirrel monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*, *314*(3), 1257-1266.
- Suri, R. E. (2002). TD models of reward predictive responses in dopamine neurons. *Neural Netw*, *15*(4-6), 523-533.
- Suri, R. E., & Schultz, W. (1998). Learning of sequential movements by neural network model with dopamine-like reinforcement signal. *Exp Brain Res*, *121*(3), 350-354.
- Toni, I., Krams, M., Turner, R., & Passingham, R. E. (1998). The time course of changes during motor sequence learning: a whole-brain fMRI study. *Neuroimage*, *8*(1), 50-61.
- Tremblay, P. L., Bedard, M. A., Levesque, M., Chebli, M., Parent, M., Courtemanche, R., et al. (2009). Motor sequence learning in primate: role of the D2 receptor in movement chunking during consolidation. *Behav Brain Res*, *198*(1), 231-239.
- Tumer, E. C., & Brainard, M. S. (2007). Performance variability enables adaptive plasticity of 'crystallized' adult birdsong. *Nature*, *450*(7173), 1240-1244.
- Verwey, W. (1999). Evidence for a multi-stage model of practice in a sequential movement task. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *25*, 1693-1708.

- Verwey, W. B. (2001). Concatenating familiar movement sequences: the versatile cognitive processor. *Acta Psychol (Amst)*, *106*(1-2), 69-95.
- Verwey, W. B. (2003). Effect of sequence length on the execution of familiar keying sequences: lasting segmentation and preparation? *J Mot Behav*, *35*(4), 343-354.
- Verwey, W. B. (2010). Diminished motor skill development in elderly: indications for limited motor chunk use. *Acta Psychol (Amst)*, *134*(2), 206-214.
- Wadenberg, M. L., Kapur, S., Soliman, A., Jones, C., & Vaccarino, F. (2000). Dopamine D2 receptor occupancy predicts catalepsy and the suppression of conditioned avoidance response behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, *150*(4), 422-429.
- Watanabe, K., & Kimura, M. (1998). Dopamine receptor-mediated mechanisms involved in the expression of learned activity of primate striatal neurons. *J Neurophysiol*, *79*(5), 2568-2580.
- Werheid, K., Ziessler, M., Nattkemper, D., & Yves von Cramon, D. (2003). Sequence learning in Parkinson's disease: the effect of spatial stimulus-response compatibility. *Brain Cogn*, *52*(2), 239-249.
- Westwater, H., McDowall, J., Siegert, R., Mossman, S., & Abernethy, D. (1998). Implicit learning in Parkinson's disease: evidence from a verbal version of the serial reaction time task. *J Clin Exp Neuropsychol*, *20*(3), 413-418.
- Wickens, J. R. (2009). Synaptic plasticity in the basal ganglia. *Behav Brain Res*, *199*(1), 119-128.
- Willingham, D. B. (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychol Rev*, *105*(3), 558-584.
- Willuhn, I., & Steiner, H. (2008). Motor-skill learning in a novel running-wheel task is dependent on D1 dopamine receptors in the striatum. *Neuroscience*, *153*(1), 249-258.