



Rapport présenté en vue de l'obtention du

MASTER BIOINGENIERIE DES TISSUS ET DES IMPLANTS



**VERS UN APPRENTISSAGE MOTEUR SANS MOUVEMENT : Moduler des
patterns d'activité neurale via neurofeedback**

présenté par

Thibault ROUMENGOUS

Sous la direction de James SULZER (Ph. D.)

Année 2015-2016

Liste des Abréviations :

K+	Ion Potassium
Na+	Ion Sodium
PPSE	Potentiel Post Synaptique Excitateur
PPSI	Potentiel Post Synaptique Inhibiteur
PA	Potentiel d'Action
EEG	Electroencéphalographie
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
fMRI	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
rtfMRI	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle en temps-réel
GB	Ganglions de la Base
SMA	Aire motrice supplémentaire
PMA	Aire Pré-Motrice
CB	Cervelet
ROI	Région d'intérêt
PMC	Cortex Pré-Moteur
M1	Aire Motrice Primaire
SAT	Séquence d'Appuis de Touches
PPC	Cortex Pariétal Moteur
MVPA	Multi-Voxel Pattern Analysis (Analyse multidimensionnelle)
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
ADHD	Trouble de l'Attention et Hyperactivité
V1	Aire Visuel Primaire
TMS	Stimulation Magnétique Transcrânienne
SLS	Frittage Sélectif par Laser
MEF	Méthode des Eléments Finis
TE	Temps d'Exécution
TR	Repetition Time (Durée séparant deux impulsions magnétiques)
SMLR	Sparse Multinomial Logistic Regression (Régression logistique)
SC	Selection Count (Compteur de sélections)
BA	Aires de Brodmann

Table des matières :

1. INTRODUCTION	4
2. REVUE DE LITTERATURE	5
2.1. Concepts de base :	5
2.1.1. Physiologie du neurone :	5
2.1.2. Mesure et enregistrement cérébral :	8
2.2. Corrélation neurale de l'apprentissage moteur :	11
2.2.1. Introduction et définition :	11
2.2.2. Schéma neural de l'apprentissage moteur :	13
2.2.3. Analyse unidimensionnelle :	15
2.2.4. Analyse multidimensionnelle :	17
2.2.5. Influencer l'apprentissage moteur :	18
2.3. Neurofeedback :	19
2.3.1. Historique :	19
2.3.2. Principes de fonctionnement :	21
2.3.3. Applications :	24
2.4. Problématiques et hypothèses :	25
3. METHODE :	26
3.1. Matériel :	26
3.1.1. Capteurs de force et clavier IRM-compatible :	26
3.2. Protocole :	29
3.2.1. Procédure générale :	29
3.2.2. Sélection des séquences d'appuis de touches.	31
3.3. Procédure fMRI :	32
3.4. Acquisition de données fMRI :	32

3.5.	Analyse des données fMRI :	33
3.5.1.	Prétraitement :	33
3.5.2.	Sélection des Régions d'intérêt :	33
3.5.3.	Construire l'algorithme de classification :	34
3.6.	Décodage et Induction :	36
4.	RESULTATS :	37
4.1.	Mesure de force et corrélation de l'apprentissage :	37
4.2.	Performances du classifieur linéaire :	39
5.	DISCUSSION.....	41
6.	CONCLUSION	43
7.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	44

1. INTRODUCTION

Les troubles sensorimoteurs se retrouvent très fréquemment chez les populations souffrant ou ayant souffert de pathologies ou accidents touchant le cerveau. L'accident vasculaire cérébral (AVC) est un des plus communs et des plus délétères. En effet, les trois quarts des survivants ne parviennent qu'à une réhabilitation partielle, en particulier du contrôle moteur fin qui demeure de loin le plus affecté, et ce en dépit des multiples interventions (Stewart et Cramer, 2013). Une explication possible à ce phénomène est que l'AVC endommage le cerveau là où les techniques classiques de réhabilitation se focalisent sur les membres, les mains et les doigts, au lieu de cibler le cortex.

Chemin faisant, des études ont tenté des techniques de stimulations exogènes électriques et magnétiques du cortex afin de moduler l'activité neurale dans l'optique d'améliorer les protocoles de réhabilitation (Ward et Cohen, 2004). Toutefois, ces méthodes sont limitées par leur manque de précision et de flexibilité. Qui plus est, les récents progrès de l'analyse de neuro-imagerie suggèrent une approche plus complexe du contrôle moteur fin : il serait plus fidèlement représenté par un réseau d'activité neurale au sein de régions cérébrales spécifiques (Penhune, 2013).

L'activité cérébrale peut notamment être mesurée à l'aide de techniques basées sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'activité cérébrale (ou neurale) associée à une tâche motrice fine (bouger les doigts) peut être décryptée grâce à des méthodes d'analyse multidimensionnelle utilisant des algorithmes de classification pour mettre en évidence des patterns d'activité. Ces « empreintes » ou « motifs » permettent d'identifier de manière précise de quelle manière l'activité associée à des tâches motrices fines peut être modulée. Plus spécifiquement, utiliser un neurofeedback de ce signal pour induire une autorégulation sélective de l'activité neurale pourrait suffire à provoquer un effet sur l'habileté motrice. De tels travaux pourraient conduire vers une meilleure compréhension de l'apprentissage moteur chez l'humain ainsi que poser les bases d'une méthode améliorant la réhabilitation des patients AVC et autres maladies touchant le système sensorimoteur.

2. REVUE DE LA LITTERATURE

2.1. Concepts de base :

2.1.1. Physiologie du neurone :

Le système nerveux central est principalement composé de deux types de cellule ; les neurones (rôle actif) et les cellules gliales (support). Le neurone comprend plusieurs unités fonctionnelles ; le corps cellulaire, l'axone et les dendrites (Fig. 1).

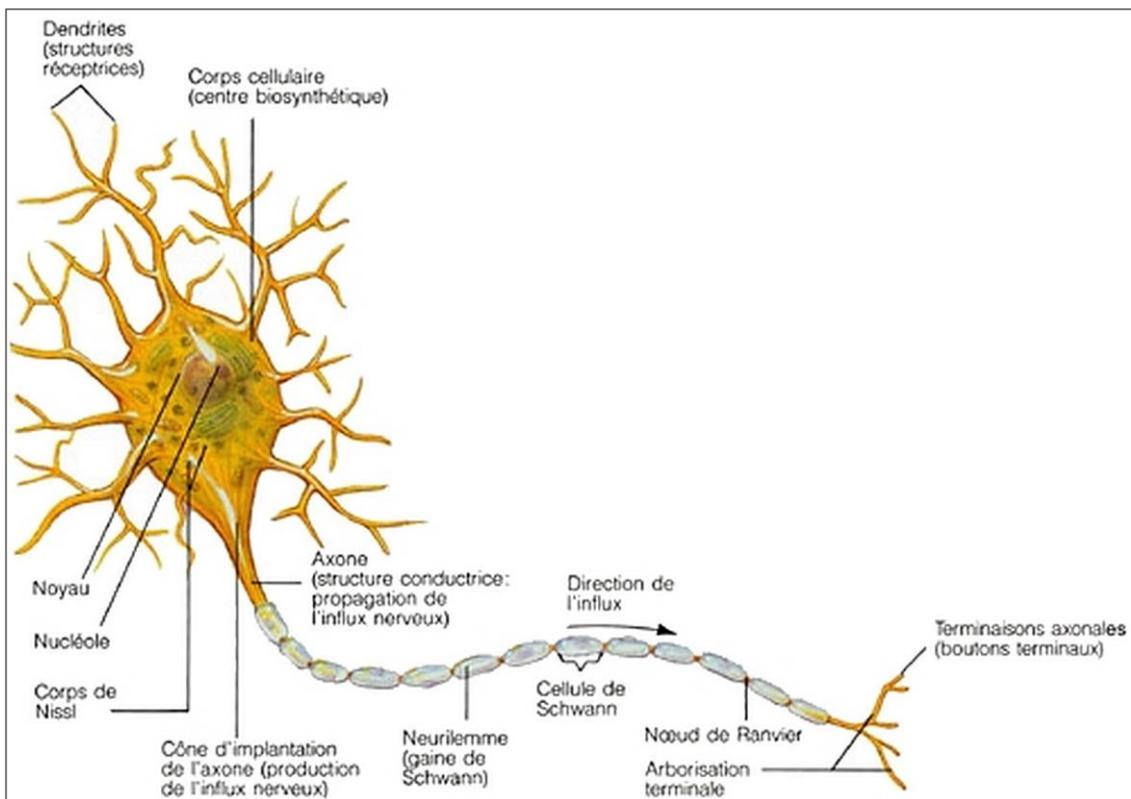


Figure 1 : Schéma d'un neurone montrant ses principales structures. Modifié d'après (Marieb, 1993).

Le corps cellulaire contient ce qui constitue chaque cellule somatique, à savoir ; le noyau, l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique. La membrane cellulaire isole le cytoplasme du milieu extracellulaire. L'axone est un axe d'une longueur pouvant dépasser le mètre et le long duquel se propage l'influx nerveux jusqu'à l'arborisation terminale. Là, chaque ramification se termine par un renflement qui, associé à celui d'une

autre cellule (typiquement, une dendrite d'un autre neurone), forme une synapse. Les dendrites quant à elles, forment des extensions autour du corps cellulaire et servent de sites de réception de l'influx venant d'autres cellules. La plupart des neurones sont multipolaires ; c'est-à-dire dotés de plusieurs dendrites permettant de communiquer avec beaucoup d'autres neurones et par conséquent de recevoir des inputs multiples.

Les neurones communiquent entre eux via des signaux électrochimiques. Les éléments chimiques captés depuis les jonctions synaptiques peuvent soit exciter (dépolariiser) soit inhiber (hyperpolariser) la membrane. La différence de potentiel entre la face intracellulaire de la membrane du neurone et sa face extracellulaire résulte d'un gradient de concentration en ions entre l'intérieur et l'extérieur du neurone associé à une perméabilité sélective de la membrane plasmique. Cette perméabilité est assurée par des protéines spécifiques qui forment des canaux ioniques (Fig. 2).

Typiquement, un neurone au repos exprime une perméabilité élevée aux ions potassium (K^+) et une imperméabilité relative aux ions sodium (Na^+). Avec une concentration en K^+ intracellulaire de l'ordre de trente-cinq fois celle du K^+ extracellulaire, le gradient tend à créer un mouvement ionique, chargé positivement, vers l'extérieur, causant un excès d'ions chargés négativement dans la cellule. Le déséquilibre des charges le long de la membrane empêche davantage de K^+ de fuir la cellule. De l'autre côté, le Na^+ est attiré vers le milieu intracellulaire mais la perméabilité relative de la membrane ne permet pas d'en laisser pénétrer suffisamment pour contrebalancer la charge négative provenant du flux de K^+ (Marieb, 1993). C'est ainsi que la membrane se polarise et exprime un potentiel de repos négatif (entre -60 mV et -90 mV).

Dans le cas où un neurotransmetteur excitateur, comme l'acétylcholine, est sécrété au niveau synaptique puis fixé sur un récepteur dendritique au niveau de la membrane post-synaptique, la membrane du neurone voit sa perméabilité aux ions sodiums augmenter, induisant un gain de charge positive. La conséquence de ce gain est la création d'un potentiel post-synaptique excitateur (PPSE), généralement faible (5 mV), insuffisant pour déclencher un potentiel d'action (PA) qui permettra la libération de neurotransmetteurs à l'autre bout de l'axone, au niveau de la synapse. En effet, c'est la sommation de plusieurs PPSE qui va conduire à déclencher un PA (autour de 20 à 30 mV).

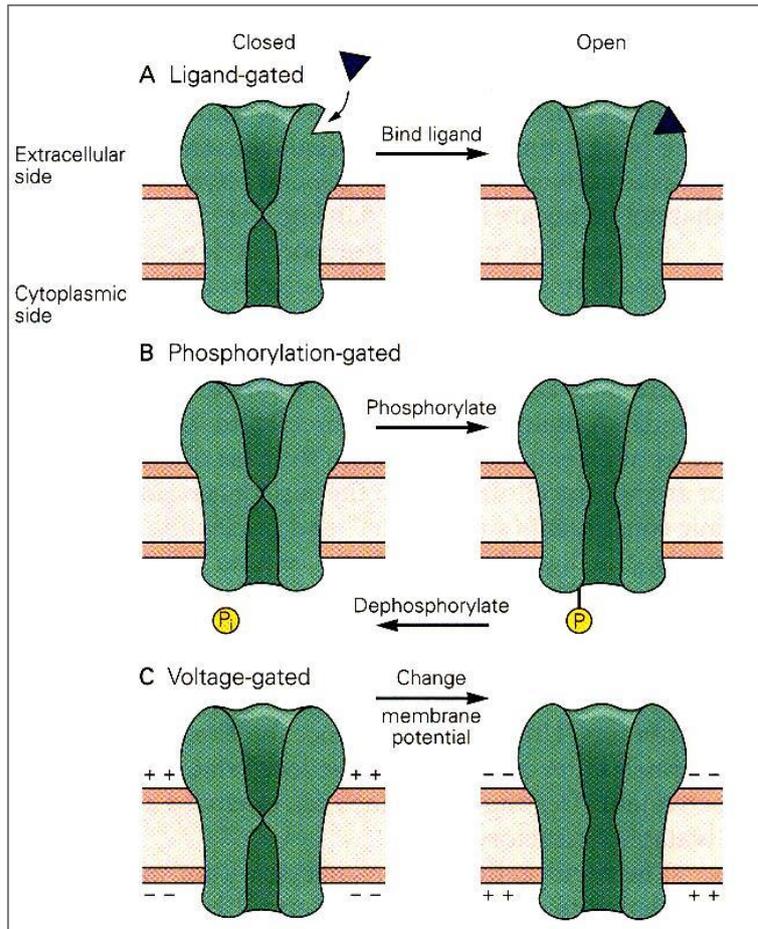


Figure 2 : Principaux mécanismes déterminant le comportement des canaux ioniques au niveau de la membrane du neurone. A. La fixation d'un ligand (ici, un neurotransmetteur) cause l'ouverture du canal. On les trouve au niveau des synapses et ceux-ci sont impliqués dans la communication inter-neurones. B. La fixation d'un phosphate sur la protéine du côté intracellulaire cause l'ouverture du canal. Son état dépend des processus métabotropes intracellulaires. C. Canaux voltage-dépendants dont l'état varie selon le potentiel électrique de la membrane. Ces canaux sont responsables de la génération et de la propagation du PA le long de l'axone. D'après (Wells, 2005).

Lesdites sommations peuvent être temporelles (plusieurs PPSE d'un même site superposés) aussi bien que spatiales, mettant en jeu plusieurs dendrites (PPSE venants de sites différents). On dit que le neurone se dépolarise (Fig. 3).

À l'inverse, bien que suivant le même principe, la fixation d'un neurotransmetteur inhibiteur entraîne l'ouverture de canaux ioniques laissant passer des ions chlorures et bicarbonates, chargés négativement. Un potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI) est généré. Ce mécanisme accentue la polarisation de la membrane, la rendant moins susceptible d'exprimer un potentiel d'action. On dit que le neurone s'hyperpolarise.

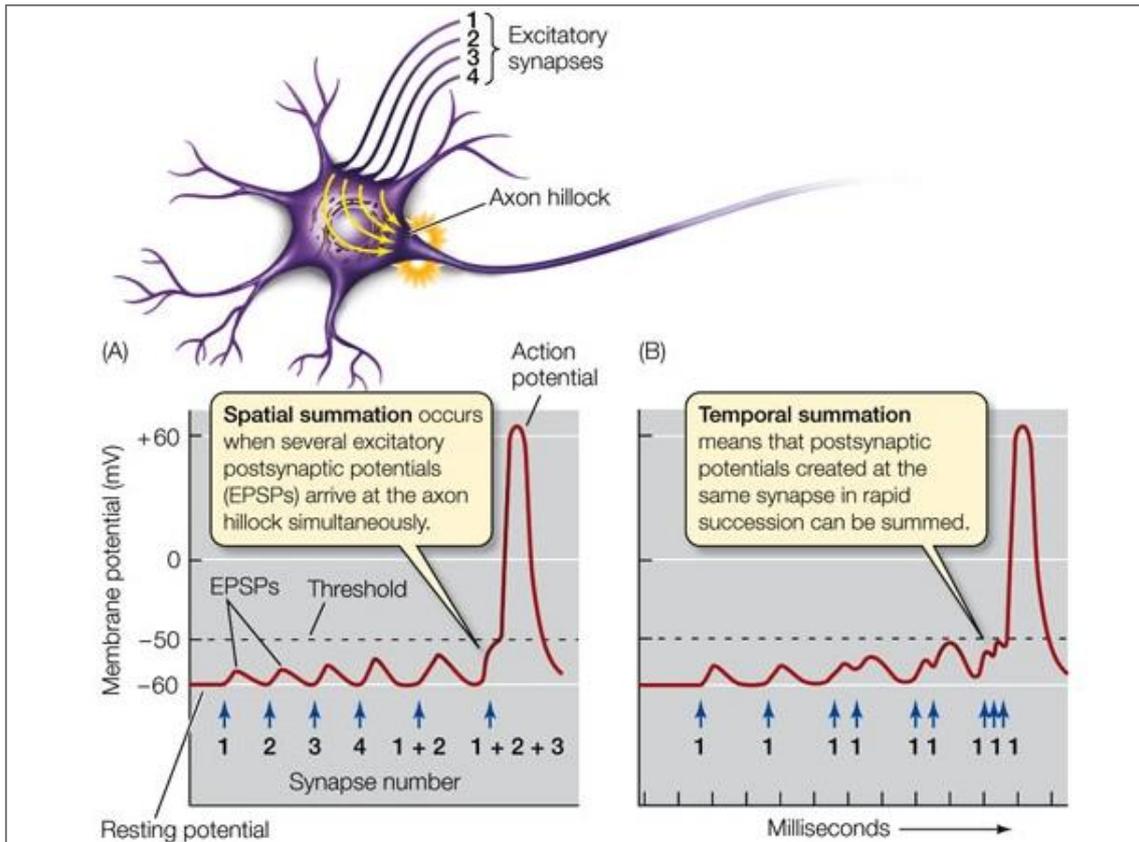


Figure 3 : Illustration de l'action combinée des sommations spatiales et temporelles dans la genèse et la propagation d'un PA (Sadava, 2008).

C'est ce double mécanisme qui est à l'origine de toute transmission d'information nerveuse entre les quelques 85 à 100 milliards de neurones présents en moyenne chez l'humain, mais aussi à l'interface des organes (Williams et Herrup, 1988).

2.1.2. Mesure et enregistrement cérébral :

2.1.2.1. Electroencéphalogramme :

Les premières observations de signal électrique provenant d'un système nerveux biologique remontent à l'année 1848 durant laquelle le professeur Emile Dubois-Reymond mesura et reporta des signaux électriques comme un marqueur de l'influx nerveux périphérique (Sances Jr et al., 1980). Ces découvertes mettaient en lumière le rôle de l'électricité dans la conduction nerveuse et conduisirent Caton à s'intéresser, en 1875, à l'activité électrique ondulatoire cérébrale chez l'animal.

Il faudra toutefois attendre 1929 pour que des expérimentations similaires soient réalisées chez l'humain et décrivent des oscillations électriques mesurées au niveau du cuir chevelu (Berger, 1929). Bien que les PA soient extrêmement rapides (environ 1 ms), il est possible d'enregistrer l'activité d'un neurone, ou plutôt de plusieurs d'entre eux. L'électroencéphalogramme (EEG) ainsi obtenu est la somme de milliards de PA individuels, eux-mêmes sommations de PPSE et PPSI venant de nombreux neurones corticaux. La rythmicité du signal EEG enregistré met en jeu l'activité neurale entre le thalamus et le cortex (Fig. 4). Le thalamus est une structure sous-corticale qui sert de relai entre les signaux ascendants et descendants reliant différentes zones cérébrales. La rythmicité corticale serait alors le produit d'une interaction complexe entre les circuits thalamo-corticaux et les circuits intra-corticaux, au niveau local et global (Thatcher et al., 1986). Conjointement au développement de l'EEG, d'autres techniques d'imagerie cérébrale commencent à voir le jour durant le vingtième siècle.

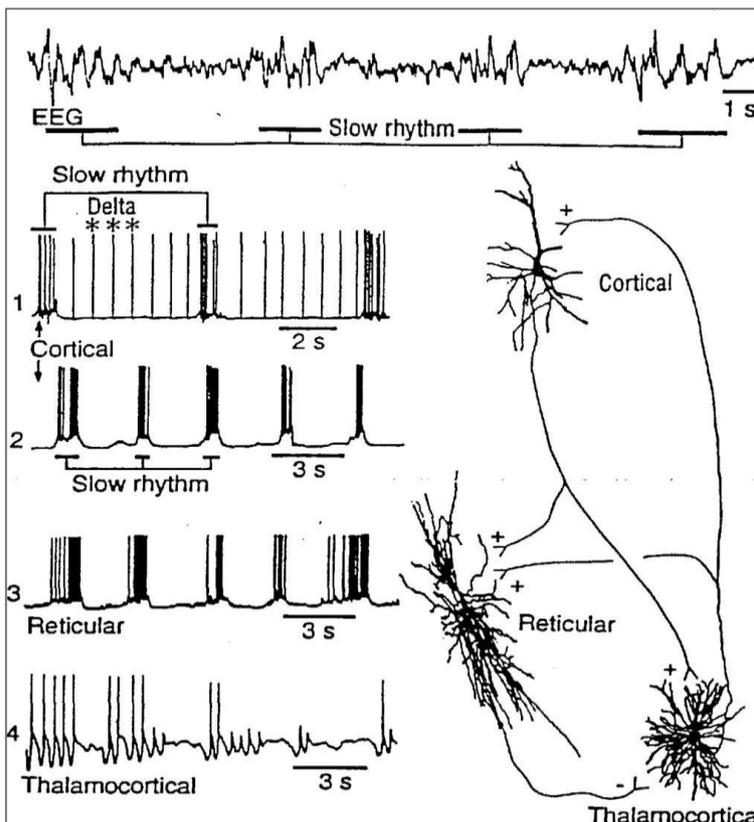


Figure 4 : Relation entre les ondes EEG lentes et les PA thalamiques, d'après Steriade et al. (1993).

2.1.2.2. Imagerie par résonance magnétique :

L'imagerie par résonance magnétique fait son apparition dans les années soixante-dix mais on doit son origine au physicien Isidor Isaac Rabi qui observa, en 1938, que certains noyaux atomiques avaient tendance à se comporter comme des aimants sous l'effet combiné d'un champ magnétique et d'ondes radio. Une équipe de chercheurs développa une technique d'imagerie à partir de cette propriété dont le principe repose sur l'excitation et la relaxation sélective par un champ magnétique des atomes d'hydrogène présents en grande quantité dans le corps humain (Mansfield, 1977). Le procédé répété dans les trois dimensions permet d'obtenir une image des tissus internes. La technique continuera de se développer pour devenir l'un des principaux outils d'imagerie médicale, largement répandu dans le monde.

Dans les années quatre-vingt-dix, le physicien Seiji Ogawa se rendit compte que la molécule d'hémoglobine (qui transporte l'oxygène dans le sang) réagissait de manière différente au champ magnétique selon son niveau de saturation en oxygène. En se basant sur ce contraste, il devenait possible d'observer quelles parties du cerveau recevaient plus ou moins d'oxygène du sang à un instant donné (Ogawa et al., 1990).

C'est sur ce principe que l'IRM fonctionnelle (fMRI) voyait le jour. Partant du paradigme qu'une augmentation du flux sanguin riche en oxygène est corrélée à une augmentation d'activité neurale, la mesure du flux, du volume sanguin et de l'oxygène permet d'obtenir un signal (BOLD signal) représentatif de l'activité neurale (Logothetis et al., 2001; Villringer et Dirnagl, 1994). Ainsi, le traitement informatique de ces données permet de créer une cartographie de l'activité cérébrale en fonction de l'intensité du signal (supérieure dans les zones riche en oxygène). L'image 3D obtenue est composée de voxels qui représentent chacun des milliers de neurones (Fig. 5).

En dépit d'un coût élevé, d'être non-transportable et de proposer une résolution temporelle plutôt faible, la fMRI présente certains avantages qui justifient son utilisation par rapport à l'EEG, à savoir ; une résolution spatiale élevée de l'ordre du millimètre ainsi que la couverture complète du cerveau.

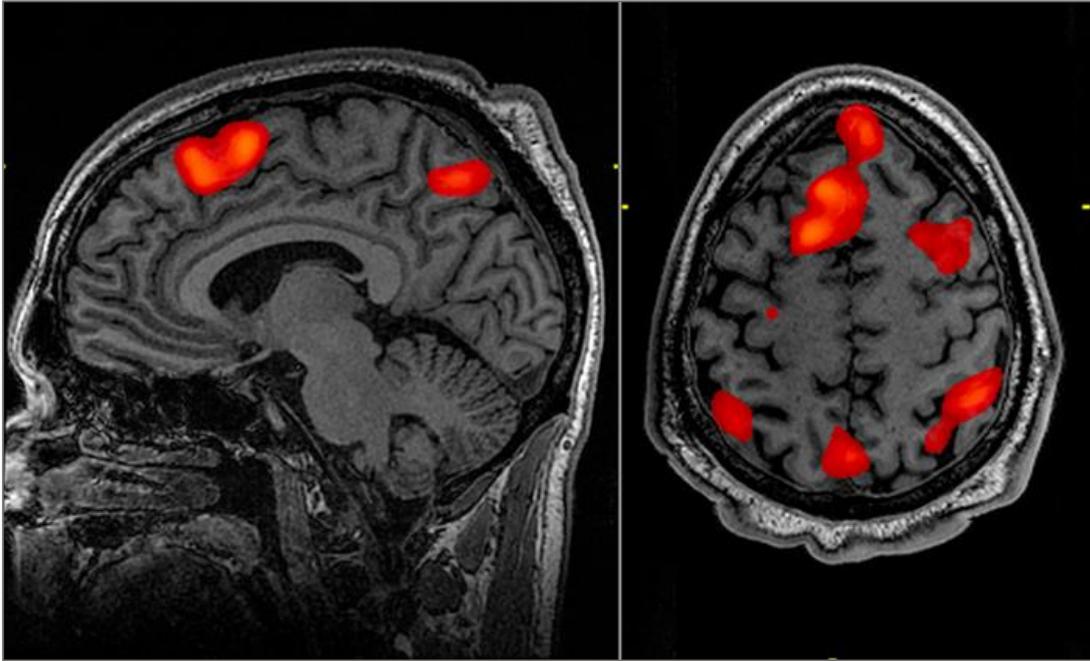


Figure 5 : Exemple de carte statistique d'activation cérébrale. Le sujet testé réalisait des tâches de mémoire de travail. Les zones en couleur indiquent une différence significative d'activation par rapport à une condition contrôle, d'après Graner et al. (2013).

Outre les applications médicales, cette technique est abondamment utilisée dans la recherche, souvent dans le but de mesurer et quantifier la corrélation neurale d'un comportement spécifique ou d'une réponse à un stimulus. Les champs d'investigation vont d'études portant sur la mémoire, le sommeil ou les émotions, à des études sur les effets de drogues, stimuli visuels, en passant par des études sur les capacités motrices. Ces dernières, bien que limitées techniquement (la fMRI nécessite que le sujet reste allongé dans un petit espace et que la zone mesurée demeure immobile durant toute la durée du scan), se focalisent notamment sur les processus de l'apprentissage moteur au niveau cérébral.

2.2. Corrélation neurale de l'apprentissage moteur :

2.2.1. Introduction et définition :

L'on peut définir l'apprentissage moteur comme un ensemble de processus cognitivo-moteurs associés à la pratique physique qui conduisent à des changements relativement permanents au niveau de la performance des habiletés motrices (Breslin, 1996). Ces processus cognitifs responsables de l'apprentissage se produisent plus spécifiquement au

niveau des lobes frontaux et pariétaux du cortex cérébral, mais aussi du striatum et du cervelet (Doyon et Benali, 2005).

Bien que souvent intriqués en conditions réelles, deux types de processus se distinguent : D'abord, l'adaptation motrice, qui agit à court terme sur une habileté déjà connue pour l'ajuster à des perturbations externes (apprentissage basé sur l'erreur) implique principalement le cervelet (Smith et Shadmehr, 2005). Ensuite, l'apprentissage moteur, qui se manifeste à travers une plasticité neurale modulée par un mécanisme effort-récompense indiqué par la présence de récepteurs dopaminergiques dans les cellules du cortex moteur primaire (Luft et Schwarz, 2009). Dans une étude récente, Huang et al. (2011) suggèrent que les habiletés motrices sont acquises par la combinaison de processus adaptatifs rapides et de renforcement plus lent. Néanmoins, il est tout à fait possible d'isoler ces processus afin de se concentrer sur un phénomène en particulier. En l'occurrence, l'apprentissage moteur, qui nous intéresse, se produit dans le cortex en interaction avec les ganglions de la base et le striatum.

Typiquement, l'investigation des interactions intra-corticales et cortico-striatales a recouru à des expériences impliquant l'apprentissage de séquences motrices (Doyon et al., 2003). Séquence motrice et non pas simple action motrice car la plupart des habiletés motrices nécessitent l'exécution de mouvements complexes et combinés (contrairement à une simple flexion, même poly-articulaire). Un exemple de protocole expérimental ; le participant reçoit des instructions visuelles quant à l'ordre dans lequel il doit presser une série de touches.

Afin de comprendre comment ces interactions se produisent, il est possible de désactiver certaines parties du cerveau et d'observer les effets sur l'apprentissage moteur et la performance. De telles expérimentations ont été menées chez le singe (Nakahara et al., 2001). Ces résultats conduisirent Hikosaka et al. (2002) à élaborer un modèle décrivant les principaux mécanismes neuraux impliqués dans l'apprentissage moteur.

Il est important de noter que l'investigation de ces mécanismes chez l'humain doit être menée à l'aide de méthodes d'imageries non invasives. En raison du peu de perturbations produites par le fait d'appuyer sur des boutons, il est possible d'utiliser la fMRI pour visualiser l'activité cérébrale lors de la tâche. Ces expériences montrent des gains et des déclins sélectifs d'activation neurale tout au long de la courbe d'apprentissage. Ces

résultats sont à même de mettre en lumière le rôle des structures cérébrales concernées (Poldrack, 2000).

2.2.2. Schéma neural de l'apprentissage moteur :

Hikosaka et al. (2002) proposent un modèle de l'apprentissage moteur, incluant les interactions neurales entre le cortex, les ganglions de la base et le cervelet (Fig. 6).

Le schéma présente une séquence d'actions comme ayant une composante spatiale et motrice. La composante « spatiale » correspond à la représentation conceptuelle du mouvement tandis que la composante motrice représente l'output qui va produire le mouvement. Les inputs sensoriels arrivant au niveau cérébral vont être traités de manière associative ; les interactions entre GB et cervelet modulées par le cortex préfrontal et pariétal pour produire une composante spatiale. Les auteurs décrivent cette dernière comme étant non effecteur-spécifique et dont le traitement conscient permet une acquisition rapide au prix d'une attention maximale.

La composante « motrice » quant à elle, est principalement produite au niveau du cortex moteur primaire. À l'opposé de la composante spatiale, elle est décrite comme effecteur-spécifique, dont le traitement infra-conscient nécessite une attention minimale mais implique une acquisition lente.

À la frontière des deux composantes, l'aire motrice supplémentaire (SMA) et l'aire pré-motrice (PMA) jouent le rôle de modulateur, ce qui les distingue comme composantes clés du processus d'apprentissage : Soit par leur contribution à convertir les représentations spatiales associatives en output moteur automatique lors de l'apprentissage d'une tâche motrice nouvelle, soit en permettant le transfert de composantes spatiales préexistantes en un output moteur approprié d'une nouvelle tâche motrice dont le contexte est connu.

Au début de l'apprentissage, les mouvements d'une séquence motrice sont effectués individuellement à travers un processus de conversion en output moteur (précis mais lent). Après l'apprentissage, la séquence de mouvement est représentée par au moins deux réseaux, notamment une séquence motrice produite dans les boucles d'interactions

neurales du cortex moteur. Ce mécanisme permet l'exécution rapide, efficace, et automatisée d'une séquence de mouvement.

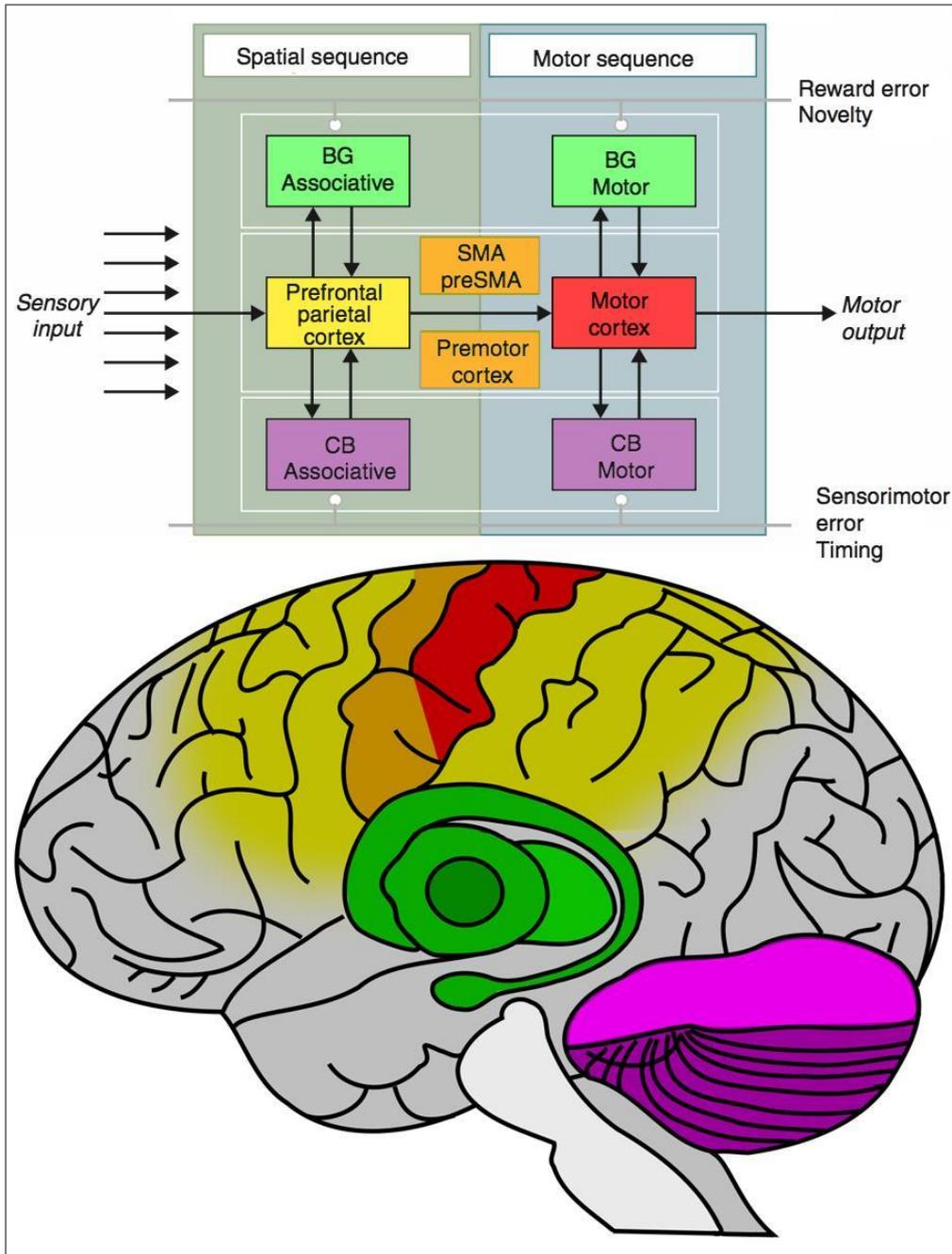


Figure 6 : Schéma neural de l'apprentissage moteur. Les couleurs permettent de situer les zones impliqués dans le cerveau. Modifié de Hikosaka et al. (2002). (BG : ganglions de la base ; CB : cervelet ; SMA : aire motrice supplémentaire)

Ce modèle théorique est vérifié par l'étude de Nakahara et al. (2001) menée sur des primates. Les actions du cortex et de GB furent examinées en construisant un modèle numérique du système et en supprimant successivement les voies neurales du modèle. Il fut ainsi possible d'étudier les performances sur un échantillon de séquences motrices apprises et non-apprises. La validation croisée de ces résultats fut réalisée à partir d'autres études sur des primates (Middleton et Strick, 2001; Miyashita et al., 1996). De manière générale, le modèle numérique et les expériences sur les primates supportent ce modèle théorique en montrant le rôle des réseaux corticaux fronto-pariétaux dans l'apprentissage d'une séquence de mouvement, modulé par SMA et PMA puis exécutée via le cortex moteur.

2.2.3. Analyse unidimensionnelle :

Classiquement, l'analyse unidimensionnelle de données fMRI est réalisée en évaluant, dans la limite de régions d'intérêt (ROIs), le contraste du signal BOLD entre un état actif et un état de référence (repos). Selon le protocole choisi, ces niveaux d'activité peuvent alors être utilisés pour comparer différentes conditions, par exemple ; un mouvement nouveau ou appris, des tâches simples et complexes. Les expérimentations basées sur l'analyse unidimensionnelle montrent aussi bien des augmentations que des déclin d'activité cérébrale, telle que mesurée par la fMRI (Dayan et Cohen, 2011). Typiquement, au début de l'apprentissage d'une habileté motrice, on peut voir l'activité cérébrale moyenne augmenter dans différentes zones telles que SMA et le cortex pré-moteur (PMC), tandis qu'elle apparaît amoindrie au niveau de l'aire motrice primaire (M1) et pré-SMA (Fig. 7).

Ces résultats proviennent d'études allant de séquences d'appuis de touches (SAT) simples (Poldrack et al., 2005; Sakai et al., 1999) à des tâches plus complexes impliquant du suivi de trajectoires (Floyer-Lea et Matthews, 2005). Les gains d'activation cérébrale durant l'apprentissage pourraient être associés à un recrutement neural plus important pour les tâches motrices apprises. De l'autre côté, les déclin d'activation cérébrale seraient dus à une plus grande efficacité neurale (Poldrack et al., 2005). Ils pourraient aussi signifier que la structure cérébrale en question joue un rôle important dans le processus d'apprentissage, rôle qu'elle semble ne plus avoir une fois l'habileté apprise.

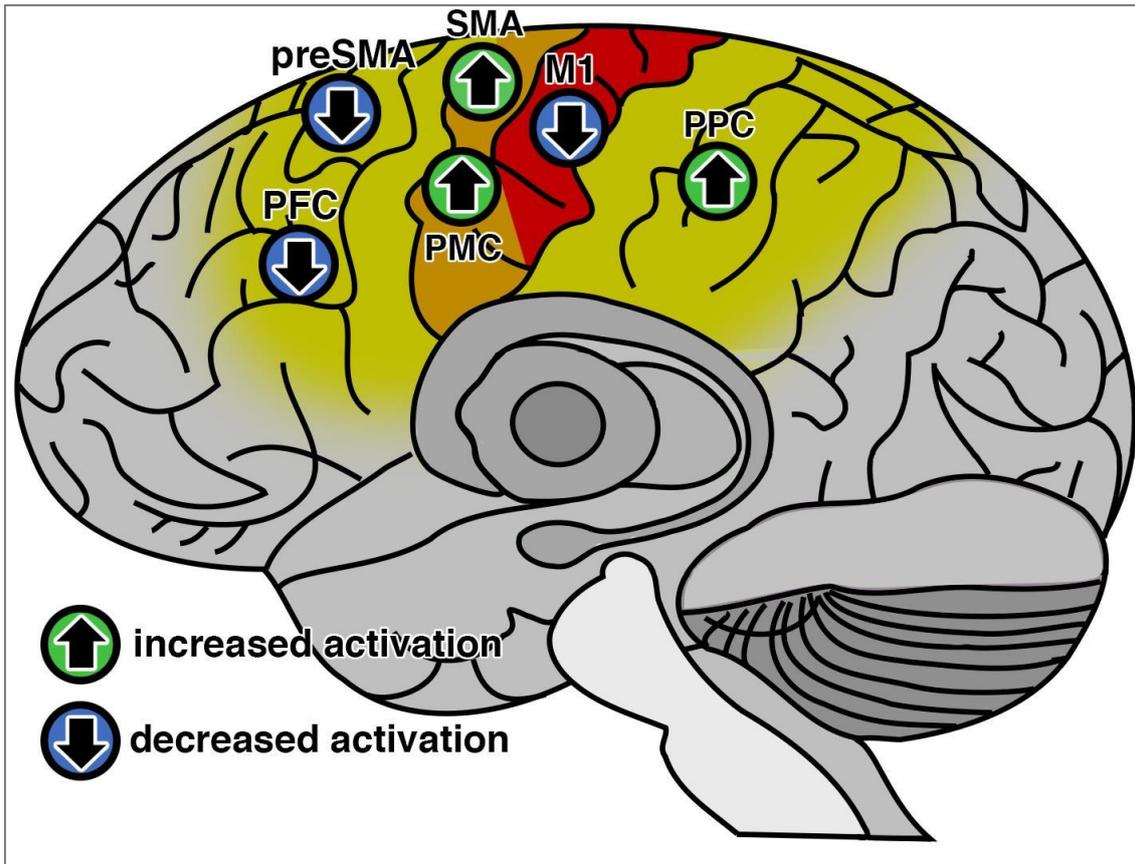


Figure 7 : Activation relative des structures corticales pendant les phases initiales de l'apprentissage moteur rapide, modifié de Dayan et Cohen (2011). (PFC : cortex pré-frontal ; SMA : aire motrice supplémentaire ; PMC : cortex pré-moteur ; M1 : aire motrice primaire ; PPC : cortex pariétal postérieur).

Ces résultats d'analyses unidimensionnelles montrent une compatibilité partielle avec le modèle théorique de Hikosaka et al. (2002). En effet, le modèle prédit une augmentation de l'activation au niveau des zones pré-frontales, en contradiction avec les conclusions de la méta-analyse de Dayan et Cohen (2011).

L'étude menée par Poldrack et al. (2005) avec un protocole de tâche motrice « double » montre que certaines zones cérébrales voient leur activité varier au long de l'apprentissage selon les modalités de la tâche (plus ou moins complexe) là où d'autres se comportent de la même manière quel que soit la modalité. Alors, la demande globale de la tâche pourrait moduler l'activité cérébrale unidimensionnelle d'une manière qui ne peut être observée lors de simples tâches motrices qui ne nécessitent pas d'importantes charges cognitives.

De manière générale, ces résultats fMRI unidimensionnels, bien que correspondants globalement au modèle théorique, ne permettent pas d'expliquer les mécanismes de l'activation neurale en détail. Ils ne démontrent aucunes relations ou connexions entre les régions théoriquement impliqués dans l'aspect neural de l'apprentissage moteur. Au lieu de cela, ils mettent en évidence des changements bruts d'activation cérébrale, non prédit par le modèle. En outre, l'analyse unidimensionnelle comporte son lot de confusions : par exemple, l'augmentation de la force de serrage de la main est corrélé à une augmentation de l'activité dans M1 (Keisker et al., 2009). La variation des propriétés de cette force de serrage durant l'apprentissage est une donnée difficile à prendre en compte.

L'analyse fMRI unidimensionnelle classique n'est pas capable de détecter des gains et déclinés simultanés d'activation cérébrale pendant l'apprentissage moteur. En effet, afin d'augmenter la sensibilité à une condition expérimentale testée, les voxels qui répondent significativement à cette condition sont moyennés spatialement. Bien que réduisant le bruit de mesure, cette méthode affecte le signal en laissant de côté quantités de voxels potentiellement porteurs d'information sur la présence ou l'absence de la condition ainsi qu'en brouillant les patterns spatiaux fins relatifs à chaque condition (Kriegeskorte et al., 2006).

L'analyse multidimensionnelle des données fMRI semble être en mesure de pallier ces difficultés et d'aller plus loin dans l'investigation des mécanismes qui sous-tendent l'apprentissage moteur.

2.2.4. Analyse multidimensionnelle :

Le principal avantage de l'analyse multidimensionnelle, dont la méthode porte le nom de multi-voxel-pattern-analysis (MVPA), réside dans sa sensibilité élevée. Au lieu de moyenner spatialement les voxels, la MVPA utilise la classification de patterns pour extraire le signal contenu dans des patterns d'activation à travers de multiples voxels, incluant ceux qui, considérés individuellement, n'auraient répondu significativement à aucunes des conditions (Norman et al., 2006). C'est en quelque sorte l'empreinte spatiale de l'activité neurale qui est utilisée pour distinguer différentes conditions (différentes séquences motrices). Une fois entraîné, l'algorithme est capable de prédire (avec une

erreur probable quantifiée) quelle séquence motrice est effectuée à un instant donné (parmi plusieurs autres similaires), en comparant son empreinte d'activation neurale à celles présentes dans sa banque de donnée.

Dans l'étude menée par Wiestler et Diedrichsen (2013), l'utilisation de la MVPA permet de montrer que les patterns d'activité associés à une séquence motrice spécifique se trouvent dans les zones corticales liées à l'apprentissage moteur et qu'ils deviennent davantage discernables avec l'apprentissage. Selon le protocole, les participants sont entraînés sur des SAT puis testés par fMRI sur les SAT entraînées et non-entraînées. À l'aide d'un algorithme d'apprentissage automatique (Machine Learning en anglais), les patterns d'activité sont mesurés pour les deux conditions dans les ROIs situées dans pré-SMA, SMA et M1.

L'étude de Wiestler et al. (2014) emploie une méthode similaire, sauf que les SAT sont entraînés sur une main puis testées sur les deux afin d'investiguer des composantes « extrinsèques » (même ordre visuel des touches correspondant à la SAT sur la main opposée) et « intrinsèques » (même ordre des doigts pressés correspondant à la SAT sur la main opposée) de l'apprentissage moteur de séquences motrices. La composante « extrinsèque » correspond globalement à la composante « spatiale » du modèle d'Hikosaka et al. (2002) tandis que la composante « intrinsèque » correspond à la composante « motrice ». Conformément au modèle, les résultats montrent que la représentation neurale des SAT affiliées à la « composante spatiale » est principalement située dans les régions pré-frontales alors que celle des SAT affiliées à la composante « motrice » se retrouve dans les régions motrices.

Ces résultats issus d'analyses multidimensionnelles apportent des données convaincantes dans l'optique de valider les modèles théoriques et basés sur l'animal de l'apprentissage moteur.

2.2.5. Influencer l'apprentissage moteur :

Affirmer qu'un des éléments clef déterminant l'efficacité de l'apprentissage moteur est le niveau d'activation volontaire cérébrale est moins trivial qu'il n'y paraît. En effet, l'exécution passive de mouvements comme méthode d'entraînement/réhabilitation est peu efficace sur l'apprentissage et la performance motrice comparé à des méthodes où le

sujet est actif (Lotze et al., 2003). Partant de ce constant, différentes méthodes et outils ont néanmoins été investiguées dans le but de renforcer, faciliter l'apprentissage moteur, avec des perspectives d'application en réhabilitation notamment (pathologies motrices, neurodégénératives). La plupart de ces méthodes reposent sur un paradigme de conditionnement opérant basé sur une plasticité neurale liée à des mécanismes de récompense (Wickens et al., 2003).

Il existe des méthodes de stimulations électriques telles que la stimulation directe transcrânienne, non invasive et bientôt appliquée dans des protocoles de réhabilitation (Reis et Fritsch, 2011) mais aussi des méthodes basées sur du neurofeedback visuel. Cette dernière est jugée prometteuse car elle est particulièrement non-invasive et repose sur le principe de renforcer de manière très spécifique la plasticité neurale en présentant au sujet des informations ciblées sur son activité cérébrale.

2.3. Neurofeedback :

2.3.1. Historique :

2.3.1.1. Introduction :

Le concept de neurofeedback, ou retour sensoriel artificiel d'origine cérébrale, fait son apparition vers le début des années soixante quand le Dr. Joe Kamiya remarqua que ses sujets de recherche étaient en mesure de contrôler l'amplitude et la fréquence du signal de leur propre électroencéphalogramme pour peu qu'ils aient accès à l'information d'une quelconque manière (Nowlis et Kamiya, 1970). Le principe général repose sur la possibilité de modifier par l'entraînement son activité cérébrale spécifique via un paradigme de conditionnement opérant.

Des perspectives d'applications cliniques, notamment le traitement de l'anxiété et autres troubles psychiatriques, furent aussitôt envisagées mais ce n'est qu'à partir des années quatre-vingt-dix que la méthode connût son plein essor. Ce délai pourrait être expliqué par le scepticisme qu'exprima une partie de la communauté scientifique (la technique était alors associée à des pratiques zen/paranormales) mais aussi par une méfiance mêlée de peur quant à son utilisation chez l'humain, perçue comme potentiellement proche du contrôle mental et autres lavages de cerveau. Quoi qu'il en fût, la disponibilité

d'instruments EEG plus performants liée au développement fulgurant de l'informatique permit finalement le déploiement de cette technique.

2.3.1.2. Vers une « neurothérapie » :

Le Dr. Joel Lubar est l'un des pionniers du domaine de l'EEG biofeedback appliqué en thérapie. Il fut le premier à concevoir des modalités de traitement des troubles hyperactif et de l'attention (ADHD) utilisant cette technologie (Lubar, 1991; Lubar et al., 1995; Lubar et Lubar, 1999). Son travail contribua fortement à démontrer la légitimité de cette méthode dans le domaine de l'imagerie fonctionnelle cérébrale et son application thérapeutique. Celle-ci fut baptisée « neurothérapie ». L'établissement de cette approche clinique se déroula en plusieurs étapes :

D'abord, l'analyse quantitative de l'activité cérébrale enregistrée par EEG chez des populations présentant des troubles psychiatriques ; troubles de l'attention et hyperactivité (Mann et al., 1992), alcoolisme et addiction aux drogues (Costa et Bauer, 1997) notamment, permit de mesurer les différences d'activation cérébrale entre sujets sains et atteints et corréler certains patterns d'activation spécifiques à des troubles spécifiques. Ensuite, l'utilisation de ces données en neurothérapie pu aboutir à la publication d'études démontrant ses effets positifs dans la lutte contre les troubles alcooliques (Peniston et Kulkosky, 1989; Saxby et Peniston, 1995), l'hyperactivité chez les enfants (Lubar et al., 1995; Nash, 2000) ainsi que les syndromes de stress post-traumatiques (Peniston et Kulkosky, 1991).

À l'aube du vingt-et-unième siècle, désormais populaire, ou du moins reconnue pour ses perspectives prometteuses, la neurothérapie a un journal qui lui est consacrée (ex., Journal of Neurotherapy) et est mise en pratique dans plus de 700 programmes cliniques aux États-Unis (Evans et Abarbanel, 1999). En parallèle, d'autres systèmes d'imagerie cérébrale se développent et leur utilisation en neurothérapie commence à être envisagée. La fMRI fait l'objet d'un intérêt tout particulier étant donné son utilisation massive dans l'investigation anatomique du cerveau humain et son organisation opérationnelle (Goldman et al., 2002; Yoo et Jolesz, 2002).

2.3.2. Principes de fonctionnement :

2.3.2.1. Imagerie cérébrale en temps réel :

La fMRI peut être utilisée en temps réel (rtfMRI), c'est-à-dire supporter des protocoles utilisant des informations fonctionnelles venant du scanner pendant le déroulement du scan (Cox et al., 1995). Pour ce faire, les images 3D fMRI (volumes) sont traitées directement depuis un logiciel ou transmises par réseau. Un protocole typique utilise un taux d'échantillonnage d'environ deux secondes, ce qui laisse le temps nécessaire pour traiter les données et les utiliser (Fig. 8).

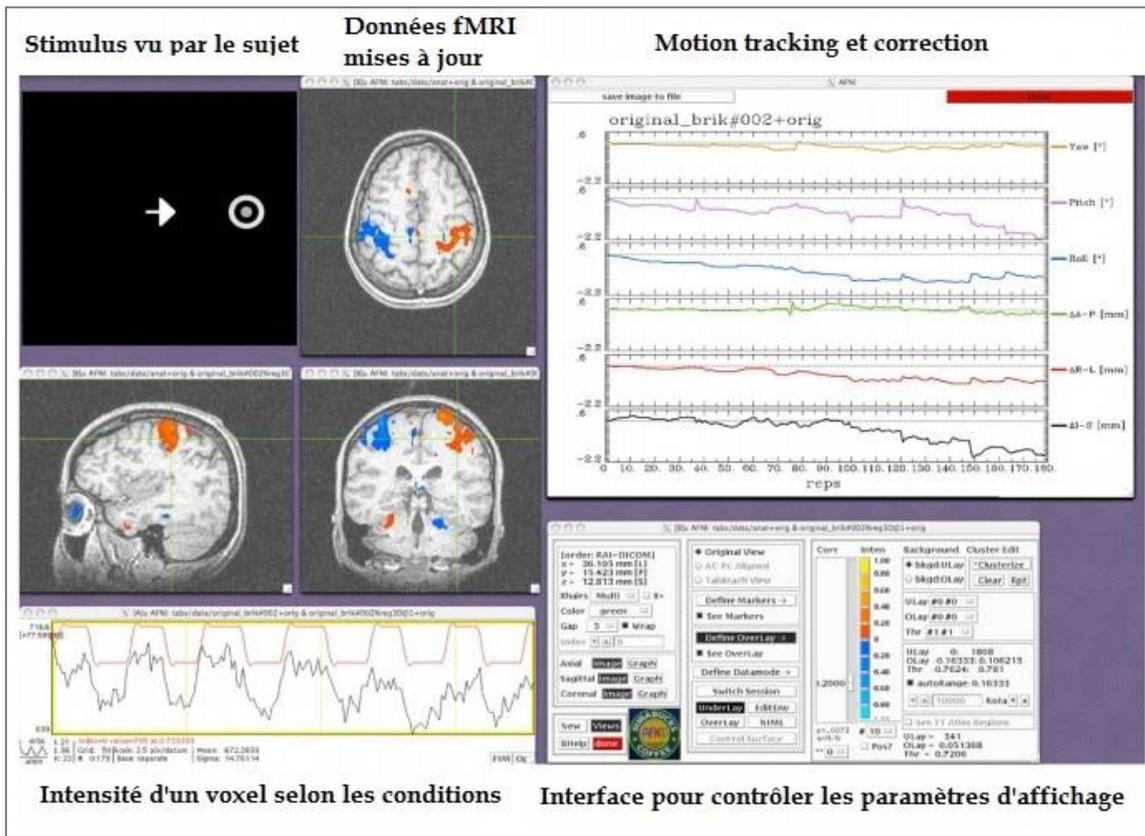


Figure 8 : Exemple d'une interface rtfMRI neurofeedback avec la fenêtre de stimulation, modifiée de LaConte, (2011).

Jusqu'à ce jour, la rtfMRI a notamment été employée en chirurgie, dans des études d'interfaces neuronales directes (contrôle de prothèses)(Weiskopf et al., 2004a) et bien entendu, en neurofeedback.

2.3.2.2. Moduler la réponse physiologique cible :

La définition de la cible du neurofeedback dépend du protocole et de l'effet recherché. Certaines expériences se sont focalisées sur le temps de réaction, modulant l'activité cérébrale au niveau de SMA ou M1 (Weiskopf et al., 2004b). Shibata et al. (2011) ont sélectionné des voxels spécifiques dans les cortex visuels primaire et secondaire afin d'induire un changement de perception visuelle.

La cible physiologique peut être la réponse moyenne BOLD dans une ROI spécifique (analyse unidimensionnelle) mais aussi l'activité différentielle entre deux ROIs (Weiskopf et al., 2004b). Cette dernière permet d'atteindre une meilleure précision en filtrant des artefacts tels que la respiration. Par ailleurs, l'utilisation de MVPA sur le signal BOLD offre la possibilité d'identifier des patterns d'activation complexes, reflétant au mieux le fonctionnement organisé en réseau des neurones.

Les sujets sont entraînés via un feedback de la réponse physiologique cible préalablement définie. Classiquement, le feedback est présenté visuellement au travers d'une jauge type thermomètre ou d'une courbe défilante. Dans la majorité des études, il est présenté avec un délai d'au moins deux secondes après l'acquisition d'un volume. Toutefois, certaines études choisissent de présenter le feedback après des blocs plus longs allant jusqu'à une minute (Shibata et al., 2011).

La préparation des sujets est une part importante d'un entraînement neurofeedback. Typiquement, le feedback est expliquée pendant une phase de familiarisation durant laquelle il leur est aussi demandé de conserver la tête immobile ainsi qu'une respiration régulière afin de minimiser l'influence d'artefacts sur le signal (Zhang et al., 2011).

La plupart des études utilisent un paradigme de stratégie explicite de contrôle, c'est-à-dire suggérer aux sujets d'agir sur le signal par des stratégies à base d'imagerie mentale ou d'attention connues pour être liées au processus physiologique ciblé. Les sujets sont aussi encouragés à développer leurs propres stratégies à partir de celles initialement proposées. En revanche, étant compliqué voire impossible de quantifier correctement le recours aux stratégies durant l'expérience, certaines études choisissent un paradigme de stratégies implicites. Là, aucune stratégie d'autorégulation n'est suggérée, laissant au sujet davantage de liberté. Toutefois, des résultats comparant les deux types de stratégies

sur l'apprentissage du langage semblent ne trouver aucun effet significatif du paradigme implicite (Sulzer et al., 2013). La question est néanmoins plus complexe étant donné que l'on ignore si cet effet est spécifique au langage ou s'il dépend de la durée d'entraînement par exemple. En outre, certaines régions cérébrales pourraient n'avoir aucune stratégie explicite associée.

La MVPA en rtfMRI semble quant à elle uniquement reposer sur le type de tâche testée. En effet, au lieu de localiser anatomiquement ou fonctionnellement les ROIs, la construction de l'algorithme (classifieur) nécessite une étape préalable durant laquelle chaque condition est « décodée ». Partant, à la place des stratégies implicites ou explicites pour moduler l'activité cérébrale des ROIs, l'accent est mis sur quel réseau neural discrimine le mieux les différentes conditions pour chaque sujet et leur stratégies cognitives individuelles (LaConte, 2011).

2.3.2.3. Effets observables du neurofeedback :

L'idée principale derrière la régulation spécifique du signal BOLD est d'être en mesure d'induire des effets « comportementaux » (behavioral effects en anglais) observables. Afin de mettre en lumière ces effets ou apprentissages, la conception de conditions et groupes contrôles adaptés revêt une importance capitale.

Très efficace, le contrôle intra-sujet est possible en appliquant un entraînement neurofeedback sur deux réponses physiologiques distinctes. Par exemple, Shibata et al. (2011) ont utilisé un algorithme type MVPA pour identifier des voxels dans le cortex visuel primaire (V1) correspondant à trois différentes grilles virtuelles orientées (chaque orientation est une condition) présentées à leurs sujets. Le signal neurofeedback présenté était fonction de la probabilité que ces voxels représentent une des orientations, à l'insu des sujets. Chacun fut entraîné sur une des trois orientations utilisées afin de neutraliser les biais de type placebo. Après l'entraînement, les sujets avaient augmenté leur sensibilité de perception à l'orientation cible comparée aux deux autres.

D'autre part, de nombreux artefacts peuvent altérer le signal BOLD. Les mouvements oculaires peuvent conduire à surestimer les effets d'un entraînement neurofeedback. Les rythmes cardiaques et respiratoires ainsi que les mouvements de la tête sont aussi des

artéfacts récurrents dont il faut tenir compte. La plupart du temps, des correctifs post-hoc sont utilisés pour pallier leurs effets.

2.3.3. Applications :

2.3.3.1. Outil d'investigation scientifique :

À l'inverse de méthodes exogènes de lésion ou stimulation telles que la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), le neurofeedback est une méthode endogène de manipulation de l'activité cérébrale. Le sujet est amené à moduler cette activité d'une manière consciente ou infra-consciente qui s'apparente à de « l'autostimulation » (Sulzer et al., 2013).

Pour cette raison, la technique a une grande valeur en tant qu'outil scientifique. La rtfMRI neurofeedback, malgré ses points négatifs, a un avantage majeur sur d'autres techniques de par sa couverture complète du cerveau. Effectivement, là où la TMS est limitée à la stimulation directe et locale de régions corticales proches de la boîte crânienne, la rtfMRI peut intervenir dans n'importe quelle combinaison de zones cérébrales. En conséquence, les études de neurofeedback peuvent inclure différentes modalités telles que des ROIs multiples (Chiew et al., 2012), ainsi que de l'apprentissage automatique (Sitaram et al., 2011).

Ces exemples illustrent la capacité de la rtfMRI neurofeedback à étendre les possibilités de l'imagerie cérébrale conventionnelle. En outre, en tant qu'outil diagnostique clinique, cette technique pourrait contribuer à identifier les relations causales du signal BOLD dans le système nerveux.

2.3.3.2. Outil diagnostique clinique :

Les pathologies du cerveau, allant de l'AVC à l'autisme en passant par les addictions, sont un point crucial de santé publique et représentent un défi pour la rtfMRI neurofeedback. Comme vu précédemment (cf. 2.3.1.2), l'histoire du neurofeedback l'amène naturellement vers une approche clinique. Spécifiquement, la EEG neurofeedback a permis d'aider des patients souffrants de troubles psychiatriques et neurologiques (ADHD, épilepsie).

Le principe général en rtfMRI neurofeedback repose sur l'entraînement spécifique de circuits cérébraux compensatoires, préalablement étudiés chez une population saine. Toutefois, les circuits cérébraux variant significativement selon les individus, il est primordial d'identifier les zones cibles via des sessions de « localisation fonctionnelle » où un algorithme permet de dresser un bilan de l'activité neurale locale en fonction des conditions (Sulzer et al., 2013).

Dans le cas précis d'un AVC, le patient subit une dégradation de ses capacités motrices d'origine cérébrale. Là où les protocoles classiques de réhabilitation fonctionnelle n'ont pas les moyens d'agir spécifiquement au niveau cérébral, le neurofeedback pourrait être en mesure d'induire un renforcement de certains patterns d'activité dans le système sensorimoteur, améliorant ainsi la thérapie.

2.4. Problématiques et hypothèses :

De récents travaux suggèrent que l'apprentissage d'habiletés motrices renforce les représentations corticales de séquences motrices (Wiestler et Diedrichsen, 2013) telles que mesurées par la MVPA de données fMRI. Cette méthode utilise l'activité d'un ensemble de voxels dans une zone spécifique du cerveau (ROI) en tant que patterns pour classer les différences entre des conditions telles que des SAT spécifiques (Wiestler et al., 2014). L'enjeu principal des études fMRI avec analyse MVPA est d'investiguer la relation causale entre ces patterns d'activité et un comportement observable (behavioral effect). Le neurofeedback, où conditionnement opérant de l'activité neurale, permet l'auto-modulation endogène des patterns d'activité associés à un comportement observable (Sulzer et al., 2013).

Cette étude est la première à tenter d'employer la rtfMRI neurofeedback de cette manière et de l'appliquer aux fonctions motrices fines. L'utilisation d'un algorithme MVPA permet de cibler des comportements moteurs complexes tels que l'exécution de SAT spécifiques, plutôt que le simple gain/déclin d'activation moyenne dans une ou deux régions cérébrales associées à la représentation de mouvements individuels des doigts. Dernièrement, cette technique a été utilisée pour moduler de manière spécifique la sensibilité visuelle (Shibata et al., 2011), l'état émotionnel face à des visages (Shibata et

al., 2016), et les jugements de confiance (Cortese et al., 2016). Toutefois, il n'est pas certain qu'elle soit efficace sur l'apprentissage moteur et la réhabilitation.

D'autre part, nous essayons de mettre en évidence la relation causale (s'il y a) entre les patterns d'activité neurale dans le cortex moteur et l'apprentissage des SAT via un paradigme de conditionnement opérant. Des corrélations ont été établies entre l'apprentissage moteur et l'activité neurale dans plusieurs régions cérébrales mais on ignore si le seul renforcement de ces patterns peut suffire à améliorer l'apprentissage.

Le but de cette étude est d'investiguer le contrôle moteur fin de la main en renforçant de manière sélective des patterns d'activité neurale dans le cortex moteur. Tout d'abord, nous testons l'hypothèse que les SAT sont efficacement représentées dans les patterns d'activité cérébrale en utilisant la rtfMRI neurofeedback chez une population saine. Plus spécifiquement et dans un premier temps, nous allons construire un algorithme de classification, basé sur la sélection automatique de voxels informatifs (Sparse multinomial logistic regression) capable de décoder l'activité cérébrale au niveau moteur pour ensuite l'utiliser en temps réel.

3. METHODE :

3.1. Matériel :

3.1.1. Capteurs de force et clavier IRM-compatible :

Afin de mesurer les forces appliquées par chaque doigt durant l'exécution de SAT dans le scanner IRM, il fallait concevoir des touches et des capteurs de force non affectés par le champ magnétique de l'environnement IRM. Dans ce but, les prototypes furent réalisés en Nylon 12 par un procédé de frittage sélectif par laser (SLS). Cette méthode d'impression 3D a l'avantage de disposer d'une résolution spatiale très élevée (jusqu'à quelques microns) et le matériau utilisé, du Nylon 12, dispose de propriétés mécaniques appropriées ; raideur faible et durabilité élevée (stratasysdirect.com). En outre, comparé à l'impression 3D classique qui utilise des lignes de plastique ABS fondu empilées pour fabriquer le modèle, l'impression SLS, partant du matériau sous forme de poudre, produit un modèle homogène ne présentant pas de composantes directionnelles.

Les designs ainsi que les simulations en méthode des éléments finis (MEF) furent réalisés avec SolidWorks (Dassault systèmes) (Fig. 9A).

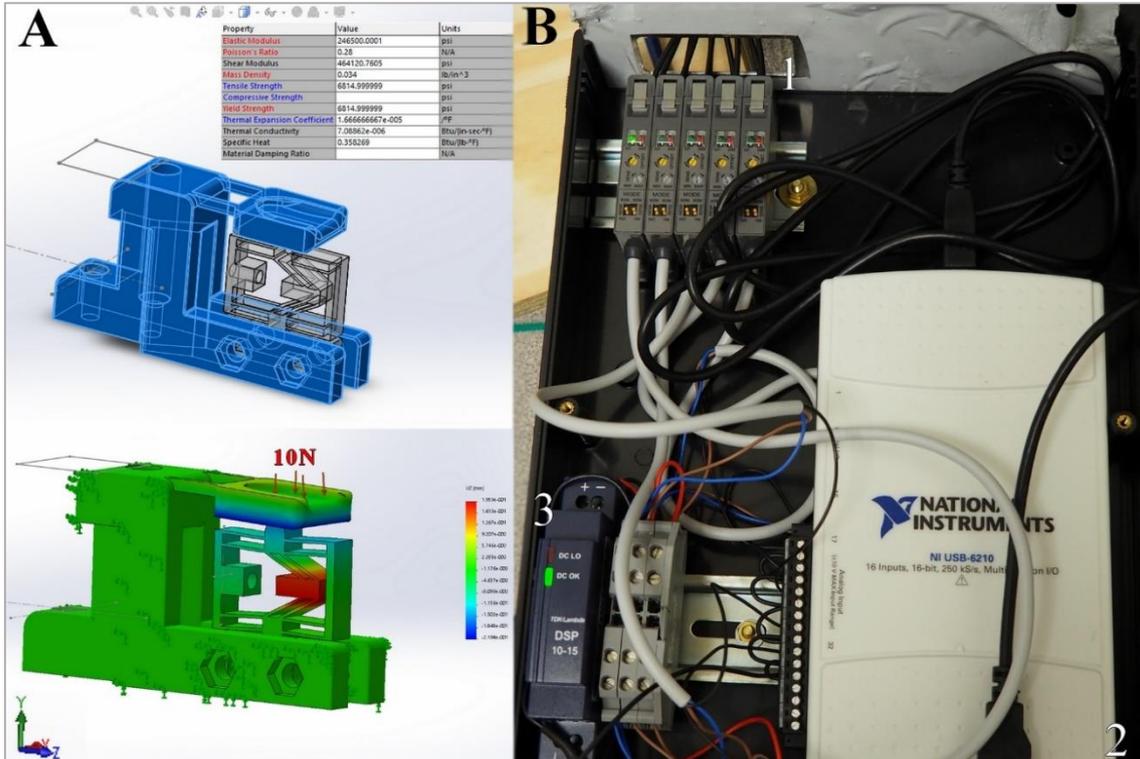


Figure 9 : A) Assemblage des modèles de capteur et touche, Simulation MEF avec une pression de 10N appliquée sur la touche pour un déplacement maximal sur l'axe z d'environ 0,2mm. Tableau des propriétés mécaniques utilisées pour définir le matériau Nylon 12 lors de la simulation (stratasysdirect.com). B) Boîtier récepteur et ses composants : 1. Amplificateurs (un par capteur) reliés aux fibres optiques. 2. Convertisseur A/N relié à l'ordinateur via USB. 3. Bloc d'alimentation.

Les touches sont modélisées indépendamment des capteurs afin de pouvoir changer ces derniers en cas de casse. Un logement incurvé, prévu pour le doigt, surplombe la zone de contact avec le capteur. Les touches sont identiques pour chacun des doigts à l'exception de celle du pouce qui présente une inclinaison de 20 degrés. Le design des capteurs est basé sur Arata et al. (2012) utilisant une double structure parallèle inclinée. La déformation de la structure est fonction de l'intensité des forces extérieures appliquées au système au point de contact, à la manière d'un ressort. Le déplacement de la structure centrale dans le plan horizontal est mesuré à l'aide d'une fibre optique (Baumer Group,

Suisse). Celle-ci conduit la lumière d'une LED vers un miroir fixé à la structure centrale du capteur. La lumière réfléchie est ensuite captée puis guidée jusqu'à l'amplificateur situé en dehors de la salle du scanner via la fibre optique (Fig. 9B).

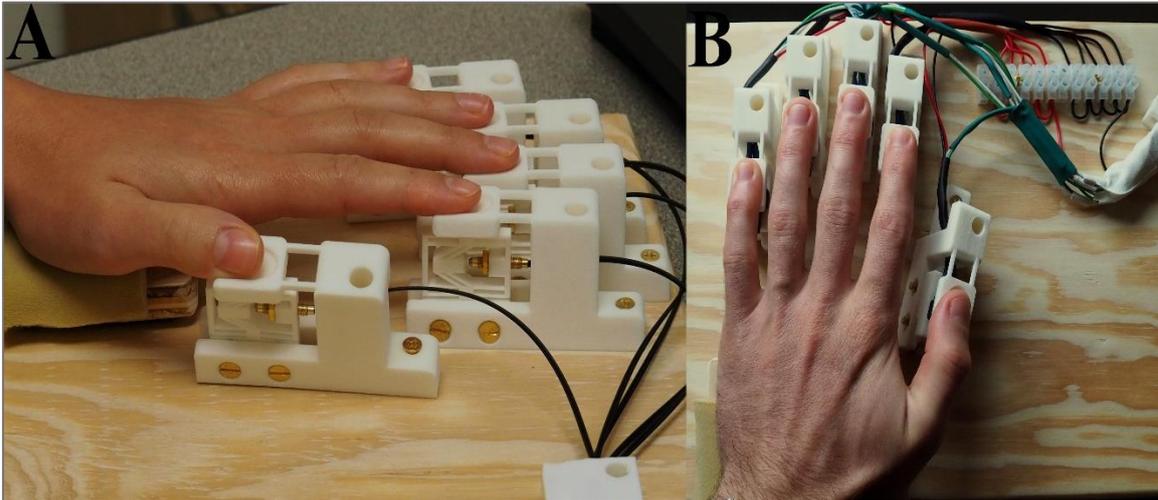


Figure 10 : Vue globale des claviers. A. Clavier monté avec les capteurs optiques. Tout matériel métallique utilisé est en cuivre, non affecté par l'environnement IRM. B. Clavier monté avec les capteurs piézo-électriques (familiarisation).

La variation de distance entre la tête de la fibre optique et le miroir se traduit par une modification de l'intensité lumineuse qui, une fois transmise à l'unité de conversion A/N (NI-DAQ 6210, National Instruments) sous la forme d'une tension électrique, est enregistré sur l'ordinateur. Les touches sont fixées avec un espacement spécifique pour former le clavier (Fig. 10A). La position de chaque touche est ajustable ainsi que celle du repose-poignet. Lors de la phase de familiarisation à l'extérieur du scanner, un clavier de conception rigoureusement identique, à l'exception de capteurs piézo-électriques montés sous les touches, est utilisé. (Fig. 10B).

L'échelle de force mesurée va jusqu'à 5N pour un appui de touche (Wiestler et Diedrichsen, 2013), pour une étendue de déplacement du capteur allant jusqu'à 0.1 mm (Arata et al., 2012). Ainsi, la rigidité du capteur fut déterminée à 51.3 N/mm, soit 5,7 fois moins rigide que le capteur en aluminium de Arata et al. (2012).

Les capteurs (piezo et optiques) furent calibrés à l'aide de poids de calibration (Rice Lake, Classe F, tolérance < 0,02%) et la force en Newton obtenue par interpolation linéaire à partir de la tension électrique. Pour le capteur optique, le point zéro est recalculé avant chaque utilisation, ce type de capteur n'ayant pas de point neutre stable à cause de la sensibilité des fibres optiques aux perturbations physiques.

3.2. Protocole :

3.2.1. Procédure générale :

L'expérience est divisée en plusieurs sessions, dont certaines se déroulant dans le scanner IRM (Fig. 11).

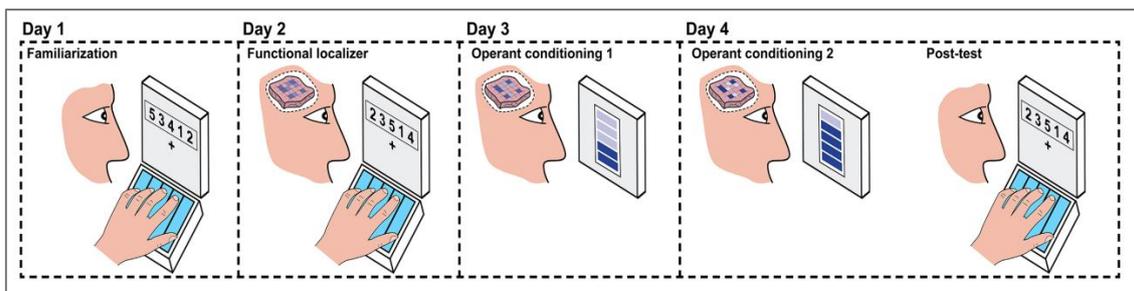


Figure 11 : Vue globale du protocole : Seuls la familiarisation et le post-test se déroulent en dehors du scanner. 1) La première session au scanner sert à construire l'algorithme de classification pour localiser les patterns d'activités associés aux SAT (functional localizer). 2) Les autres sessions se déroulent au scanner mais sans exécution de SAT, le sujet reçoit un neurofeedback sous forme visuelle (jauge type thermomètre) correspondant au renforcement d'une SAT spécifique (Operant conditioning). 3) Le post-test sert à évaluer l'effet des sessions neurofeedback sur la performance des SAT.

Les participants sont allongés sur le dos, la main gauche en position sur les touches du clavier installé au niveau des cuisses. Chaque bloc consiste en l'exécution de cinq (familiarisation) ou trois (scan) répétitions de la même SAT (Fig. 12). Au début de chaque bloc, la SAT est annoncée sur l'écran par cinq chiffres présentés dans un cadre pendant 2,7 s. Chaque chiffre représente un doigt (5 pour le pouce, 4 pour l'index, etc...). Les sujets ont pour instruction de mémoriser la SAT. Ensuite, la suite de chiffre est remplacée par une croix de fixation. Simultanément, cinq astérisques apparaissent au-dessus du cadre. C'est le signal de départ. Les participants doivent exécuter la SAT aussi vite que

possible mais correctement. Un appui de touche est reconnu quand la force appliquée sur une touche dépasse le seuil de 2 N tandis que les autres sont en dessous de 1,7 N. Quand le bon doigt est pressé, l'astérisque correspondant devient vert tandis qu'à chaque erreur, il devient rouge. Les instructions sont de compléter la SAT même quand une erreur est faite tout en gardant les doigts constamment sur les touches. Le programme utilisé, entièrement codé en Python, intègre les données venant du clavier en temps réel. Le temps d'exécution (TE) ainsi que la force frame-par-frame (à 60 Hz) sont enregistrés.

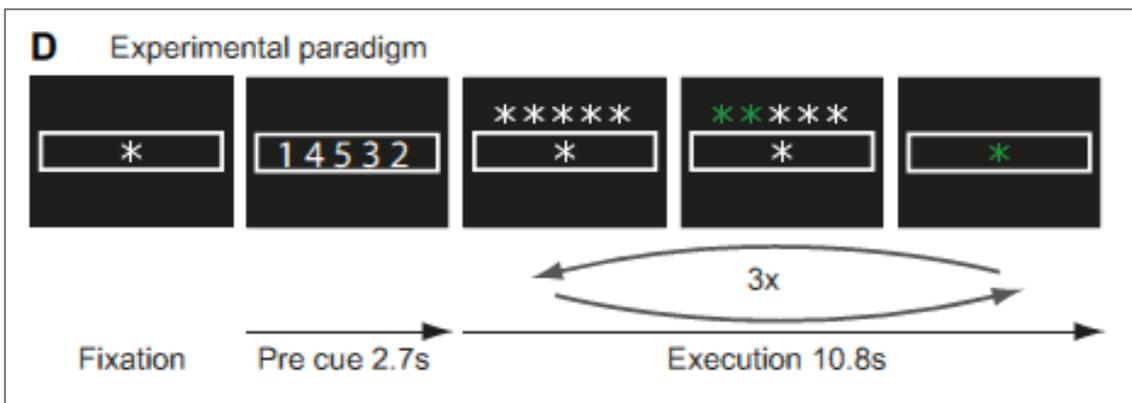


Figure 12 : Support visuel présenté au sujet durant le déroulement d'un bloc, d'après Wiestler et Diedrichsen (2013).

Au terme de chaque exécution (5 appuis de touches), la croix de fixation centrale change de couleur selon la performance ; 'vert' si la SAT est correcte (+1 point), 'rouge' si une ou plusieurs erreurs sont faites (-1 point), 'bleu' si la SAT est réalisé 20% plus lentement que le TE médian des exécutions précédentes (0 point), enfin, trois croix vertes apparaissent quand la SAT est réalisée 20% plus rapidement que le TE médian (+3 points). Après ce court feedback, les astérisques redeviennent blancs pour signaler le départ d'une nouvelle exécution. À la fin d'un bloc, la SAT suivante est annoncée, marquant le début du bloc suivant.

À la fin d'un run, du feedback sur le taux d'erreur, le TE moyen et les points obtenus est présenté aux participants. Si le taux d'erreur est inférieur à 20%, ils ont pour instruction de diminuer leur TE. À l'inverse, si le taux d'erreur est supérieur à 20%, ils doivent se

focaliser sur le fait de réaliser les SAT correctement. Par ailleurs, l'ordre d'apparition des SAT dans les blocs est randomisé.

L'expérience commence par une phase de familiarisation où le participant s'adapte à la tâche motrice. Ici, le timing des exécutions est entièrement géré par le sujet. La tâche est divisée comme suivant : 5 exécutions par bloc ; 4 blocs par run (un par SAT) ; 24 runs par session (environ 1h).

3.2.2. Sélection des séquences d'appuis de touches.

Les critères de sélection étaient les suivants ; pas de palindromes (ex : 1-5-3-4-2 vs 2-4-3-5-1) ; pas de séquence de 3 combinaisons dans le même ordre et la même position (ex : 1-5-3-4-2 vs 1-5-3-2-4) ; pas plus de 2 appuis dans la même position (1-5-3-4-2 vs 1-4-3-5-2). Le nombre de SAT fut réduit de 120 à 19. Le filtrage fut réalisé sur Matlab (The MathWorks, Inc., Natick, MA).

Enfin, lors d'expériences préliminaires (N = 8 sujets sains), les 19 SAT furent testées et triées par difficulté selon leurs TE et taux d'erreur respectifs (Fig. 13) afin de sélectionner les 8 SAT les plus similaires possible en terme de difficulté, dont 4 seraient utilisées dans la familiarisation et 4 autres pour les scans.

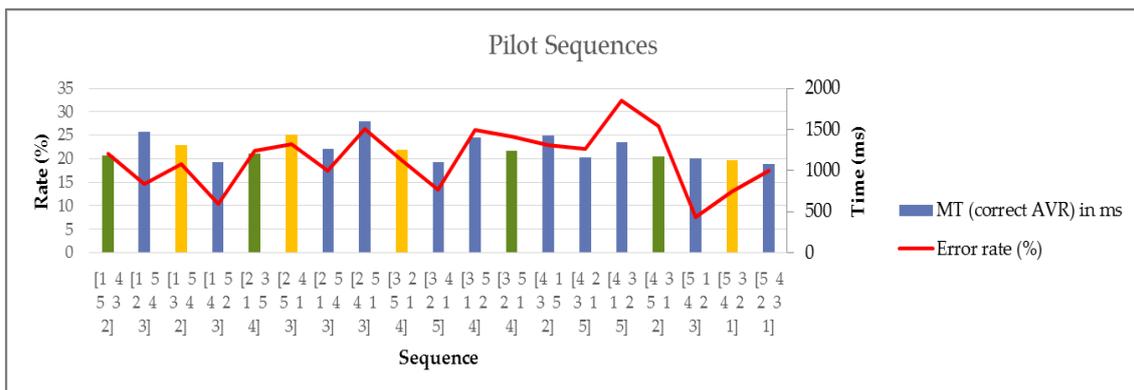


Figure 13 : Résultats des tests préliminaires : les SAT (Sequences) sont comparées selon leurs taux d'erreur et TE. Celles en vert seront utilisées dans les scans tandis que celles en jaunes seront utilisées dans la phase de familiarisation.

3.3. Procédure fMRI :

Le jour suivant la phase de familiarisation, le sujet effectue la session fMRI de « localisation ». Le but de cette session est de récolter suffisamment de données d'activité neurale pendant la réalisation de chacune des SAT afin de construire un algorithme d'apprentissage automatique capable d'identifier les SAT selon leurs « empreintes » d'activité neurale associée.

Les sujets réalisent 3 exécutions d'une SAT par bloc (13,5 s), avec 20 blocs par run. En plus des quatre SAT, un bloc de « repos » est ajouté durant lequel le participant doit rester immobile. La session comprends 8 runs au total pendant lesquels les cinq conditions (4 SAT + 1 repos) sont réparties de manière égale mais aléatoire (4 blocs/condition/run). En outre, le timing de chaque bloc est déterminé (2,7 s phase d'annonce, et 2,8 s par exécution) afin de synchroniser la tâche à l'acquisition d'image (Fig. 12).

3.4. Acquisition de données fMRI :

Les images furent collectées par un Skyra 3T (Siemens) scanner IRM, utilisant une bobine à 32 canaux (32-channel head coil). Au début du scan, une image anatomique (3D MPRAGE, 1mm isotropic) est capturée afin de faciliter le positionnement de la fenêtre d'acquisition sur la zone cible. Les données fonctionnelles (BOLD signal) sont collectées avec une séquence écho-planaire bidimensionnelle d'une durée (TR) de 2,70 s par volume enregistré.

La session consiste en 8 runs dont nous obtenons 100 volumes chacun (800 volumes total). Un volume correspond à 32 coupes de 2,15 mm d'épaisseur, couvrant les parties dorsales des deux hémisphères cérébraux, excluant les lobes temporaux et le cervelet. Les deux premiers volumes de chaque bloc furent exclus de l'analyse et les trois volumes correspondant à la période d'exécution sont moyennés (le signal BOLD à une résolution temporelle de plusieurs secondes). Afin de corriger les distorsions dues aux hétérogénéités du champ magnétique, un FieldMap (carte du champ magnétique) avec les mêmes paramètres que les scans fonctionnels est effectué à la fin de la session.

3.5. Analyse des données fMRI :

3.5.1. Prétraitement :

SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) fut utilisé pour le Motion Correction consistant à aligner les volumes fonctionnels sur le premier de chaque session. Après avoir copié les fichiers depuis le serveur et effectué les conversions d'images, chaque voxel subit un prétraitement. Sur Matlab, une fonction « detrend » est appliquée afin de supprimer la tendance linéaire du vecteur représentant le niveau d'activité au long des 8 runs (le signal BOLD à tendance à dériver au cours du temps) puis « z-score » (variable centrée réduite), qui permet d'homogénéiser les voxels entre eux (variance et écart type égaux à 1) pour pouvoir les comparer. Afin de prendre en compte le délai hémodynamique propre au signal BOLD, nous corrigeons l'alignement temporel en retranchant 2 TR à la courbe (soit environ 6 sec). Enfin, nous effectuons un premier tri des échantillons :

Un volume comporte presque 300 000 voxels (96×96×32). Sur les 800 volumes capturés au cours des 8 runs, seul 384 sont conservés après élimination des volumes correspondants aux périodes de repos, instruction et feedback visuel. Les volumes retenus correspondent aux périodes d'exécution de SAT (3 par bloc). Après avoir moyenné les 3 volumes informatifs par bloc, nous obtenons 128 volumes/échantillons pour un total de 32 par SAT/condition (4 SAT différentes testés). À ce niveau, nous disposons encore d'un nombre trop important de données pour construire l'algorithme. Partant, des masques délimitant des ROIs sont utilisés afin de cibler les zones où les voxels sont susceptibles d'être informatifs.

3.5.2. Sélection des Régions d'intérêt :

On définit six ROIs bilatérales (trois par hémisphère) qui couvrent les principales zones anatomiques associées à l'encodage de séquences motrices en général. Les surfaces corticales de chaque sujet sont reconstruites avec le logiciel FreeSurfer, puis les masques sont générés à partir des aires de Brodman sélectionnées (BA4a, BA4p et BA6) et ajustés à l'espace anatomique puis fonctionnel (Fig. 13). Ces masques binaires permettent de réduire drastiquement le nombre de voxels considérés dans l'analyse en incluant seulement ceux susceptibles de renfermer un signal associés à la production de SAT.

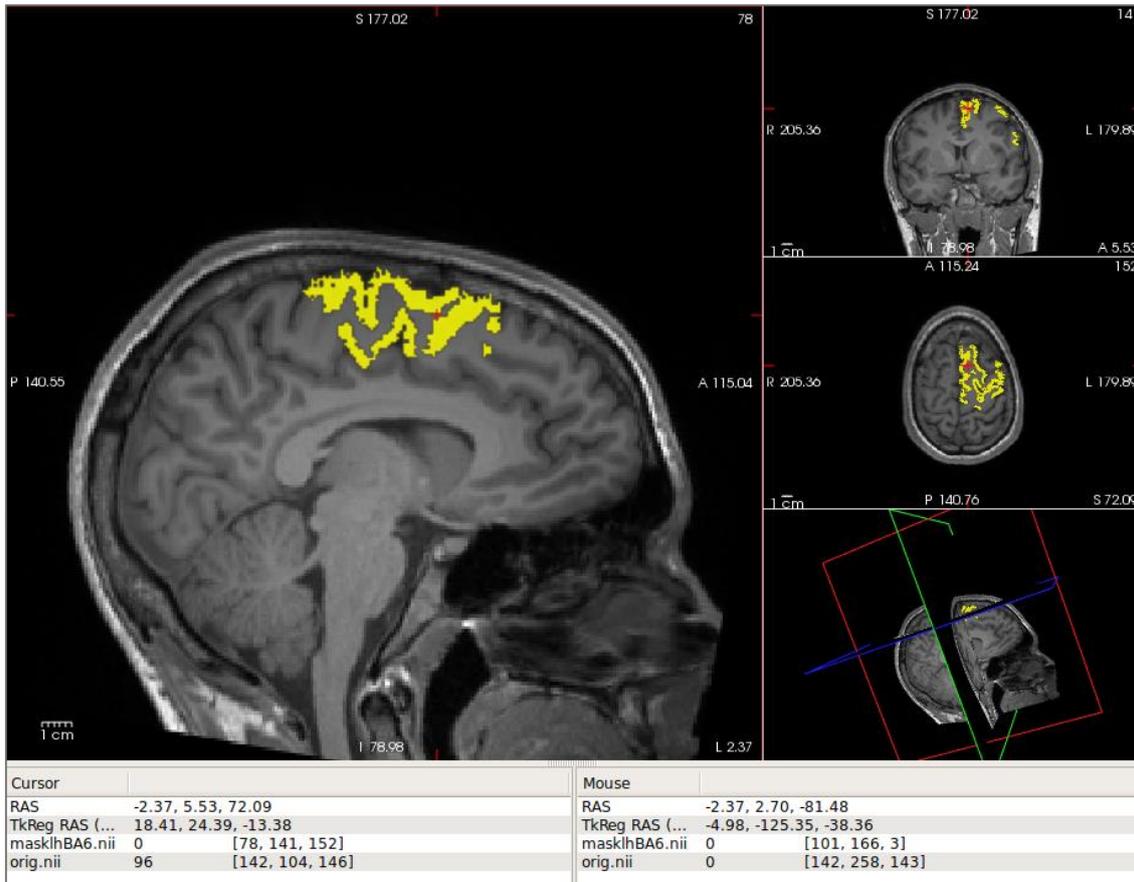


Figure 13 : Masque binaire délimitant une ROI superposée à l'image anatomique du cerveau d'un sujet. L'aire de Brodman BA6 comportant en partie SMA et pré-SMA est ici visualisée sur FreeSurfer.

3.5.3. Construire l'algorithme de classification :

Une analyse de régression logistique multinomiale (SMLR) est utilisée afin de sélectionner automatiquement les voxels informatifs parmi ceux présent dans la ROI choisie (Yamashita et al., 2008). Cet algorithme comporte trois niveaux d'optimisation :

Tout d'abord, un indice de confiance α et un « poids » ω sont associées à chaque voxel ($\alpha = 1$ et $\omega = 0$ à $i = 0$). Le niveau 1 de l'algorithme consiste à appliquer la méthode de Newton avec n échantillons (ici, $n = 128$) qui va tenter de minimiser le coût (erreur) d'une fonction $f(\omega, \alpha, \text{échantillons testés})$ au fur et à mesure des itérations jusqu'à convergence. Un classifieur est ainsi créé. Le niveau 2 consiste, au terme du niveau 1, à éliminer les voxels dont $\alpha \geq 10^8$ (paramètre ajustable) et recommencer l'opération plusieurs fois avec moins de voxels à chaque itération.

Enfin, le dernier niveau « Selection Count » (SC) repose sur le principe d'attribuer un score à chaque voxel (Fig. 14). Ce score est fonction du nombre de fois où le voxel a été sélectionné pour faire partie d'un classifieur au cours des niveaux 1 et 2 et de la performance des classifieurs dans lesquels il a été sélectionné (chaque classifieur est testé sur 20% des échantillons gardés hors du processus de construction). À la fin du processus, il est possible de choisir le nombre de voxels à conserver (top 10, top 100 etc...) afin de générer un dernier classifieur avec ces derniers.

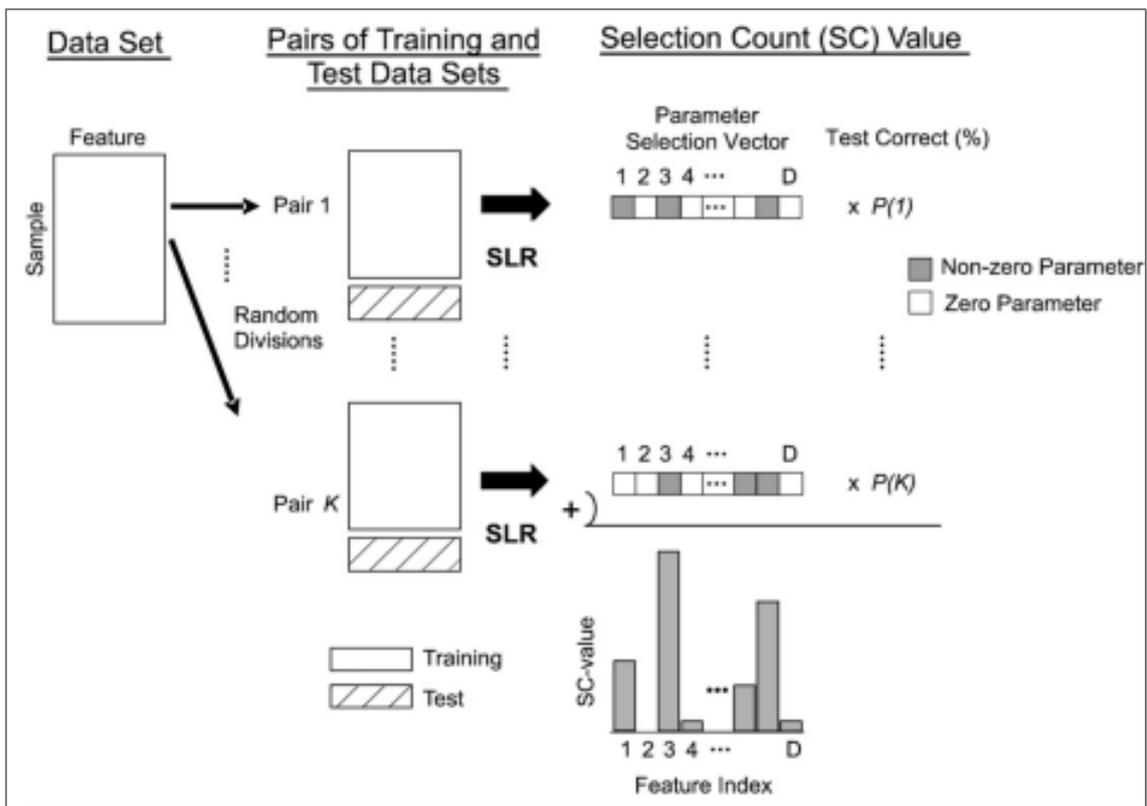


Figure 14 : Illustration du fonctionnement de l'algorithme SMLR avec SC. Les données sont aléatoirement divisées en paires (training vs test data). Un grand nombre de classifieur est généré et successivement testé. Un classement des voxels est obtenu à partir du nombre de sélections et des performances des classifieurs (pourcentage correct).

Ainsi, nous obtenons une matrice d'ordre (m, n) avec m = nombre de voxels présents dans la ROI choisie et n = 4 soit le nombre de conditions/SAT. Les voxels éliminés présentent une ligne de zéro tandis que les autres ont un ω correspondant pour chaque classe.

Il est alors possible de construire des classifieurs pour chaque ROI, le nombre de voxels comme input de l'algorithme doit demeurer en dessous de quelques milliers, autrement le traitement informatique devient bien trop long. Pour 100 voxels à traiter, l'algorithme met environ 5 h à construire le classifieur.

Les classifieurs sont enfin testés sur de nouvelles données d'une session ultérieure. Pour un classifieur de classe 4, le seuil de chance est de 25%. On considère une performance satisfaisante lorsque qu'elle dépasse un certain seuil, par exemple Wiestler et Diedrichsen (2013) valident des classifieurs dont la précision est supérieure à 45%.

3.6. Décodage et Induction :

L'objectif de cette étape aussi appelée « entraînement neurofeedback » est d'induire chez le sujet l'autorégulation spécifique des patterns d'activité neurale associés aux SAT via conditionnement opérant. Dans ce but, la session se déroule dans l'IRM avec un support visuel. Les paramètres d'imagerie fonctionnelles sont les mêmes que pour la session de localisation et le sujet est positionné à l'identique. Chaque bloc se compose d'une période d'induction (3 TR) suivie d'une période de fixation (2TR), d'une période de feedback visuel (2 s) puis d'une période de transition inter-bloc (6 s). Durant la période d'induction, le sujet fixe un petit disque blanc avec l'instruction de réguler les zones motrices de son cerveau dans le but de rendre le disque vert présenté juste après dans la période de feedback le plus gros possible (Shibata et al., 2011). La période de fixation est insérée entre l'induction et le feedback afin de prendre en compte le délai hémodynamique (env. 6 s). Durant cette période, les patterns d'activité sont calculés et sont décodés via le classifieur afin d'être ensuite présentés au sujet lors du feedback.

Afin de construire ce feedback, les données fMRI sont extraites en temps-réel et traitées de la même manière que les données de la session de localisation. La variance est estimée à partir de 20 s de mesure de l'intensité des voxels au début de chaque run. Les 3 volumes correspondant à l'activité neurale lors de la période d'induction sont moyennés pour obtenir un échantillon. Le nombre de voxel est réduit selon les ROIs choisies (env. 1000 voxels). Nous obtenons une matrice d'ordre (1000, 1) dont la transposée est aussitôt multipliée à la matrice d'ordre (1000, 4) qu'est le classifieur. Nous appliquons enfin la fonction softmax (exponentielle normalisée) au produit matriciel résultant afin d'obtenir

quatre valeurs correspondants chacune à la probabilité que l'échantillon appartienne à une classe/condition. Autrement dit, la probabilité que le pattern d'activité neurale mesuré dans l'échantillon corresponde à celui d'une SAT. La valeur la plus haute est utilisée comme facteur pour définir la taille du disque vert présenté au sujet comme feedback.

4. RESULTATS :

Les données et résultats présentés ci-dessous proviennent d'expériences pilotes menées lors des phases de développement du protocole.

4.1. Mesure de force et corrélation de l'apprentissage :

Le TE décroît significativement au fur et à mesure des exécutions, pour chacune des quatre SAT proposées lors de la phase de familiarisation (Fig. 15).

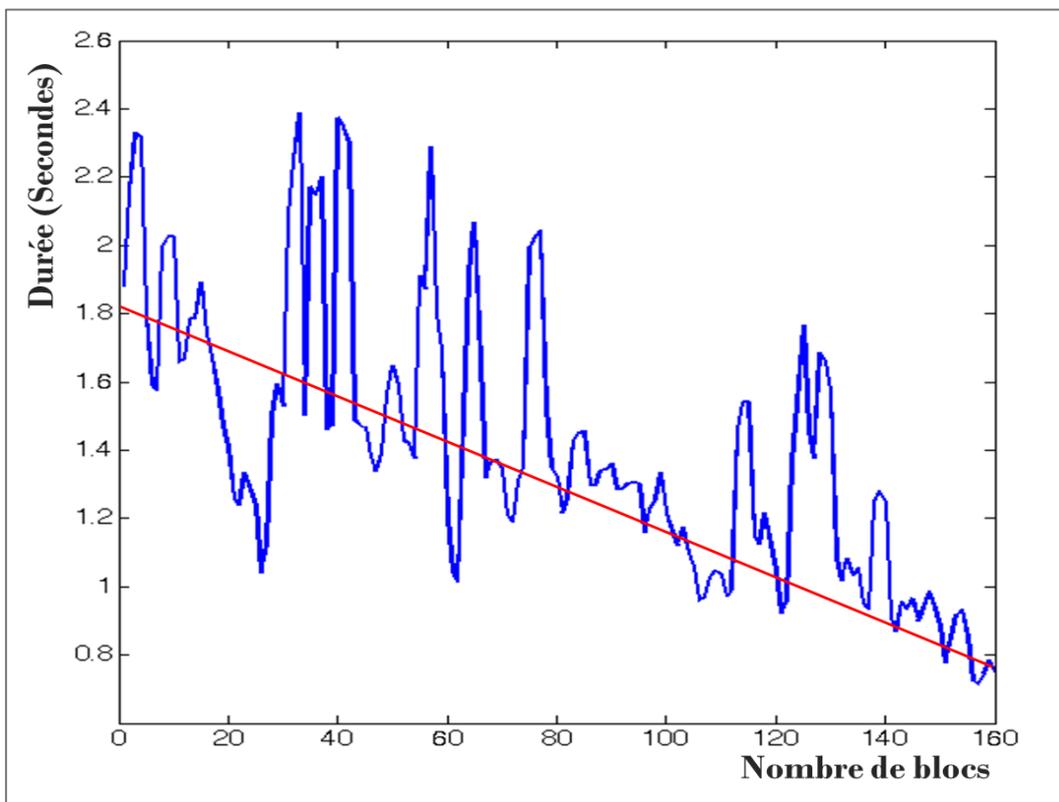


Figure 15 : Courbe représentant TE en fonction du nombre de blocs effectués. La droite rouge met en évidence la tendance linéaire. Chaque point est une moyenne des TE sur 3 blocs (15 exécutions).

Le TE moyen au début de l'apprentissage avoisine 2,5 s et peut descendre jusqu'à être inférieur à 1 s après entraînement. Le taux d'erreur quant à lui tend à se stabiliser autour des 5 à 10 %.

D'autre part, les mesures de force frame-par-frame permettent aussi de mettre en évidence l'évolution de l'apprentissage des SAT lors de la phase de familiarisation (Fig. 16). Sur l'exécution rapide, il est possible d'observer le chevauchement des forces appliquées aux touches, témoin que la tâche devient traitée par le cerveau en tant que séquence motrice plutôt qu'une juxtaposition d'appuis individuels (Wiestler et Diedrichsen, 2013).

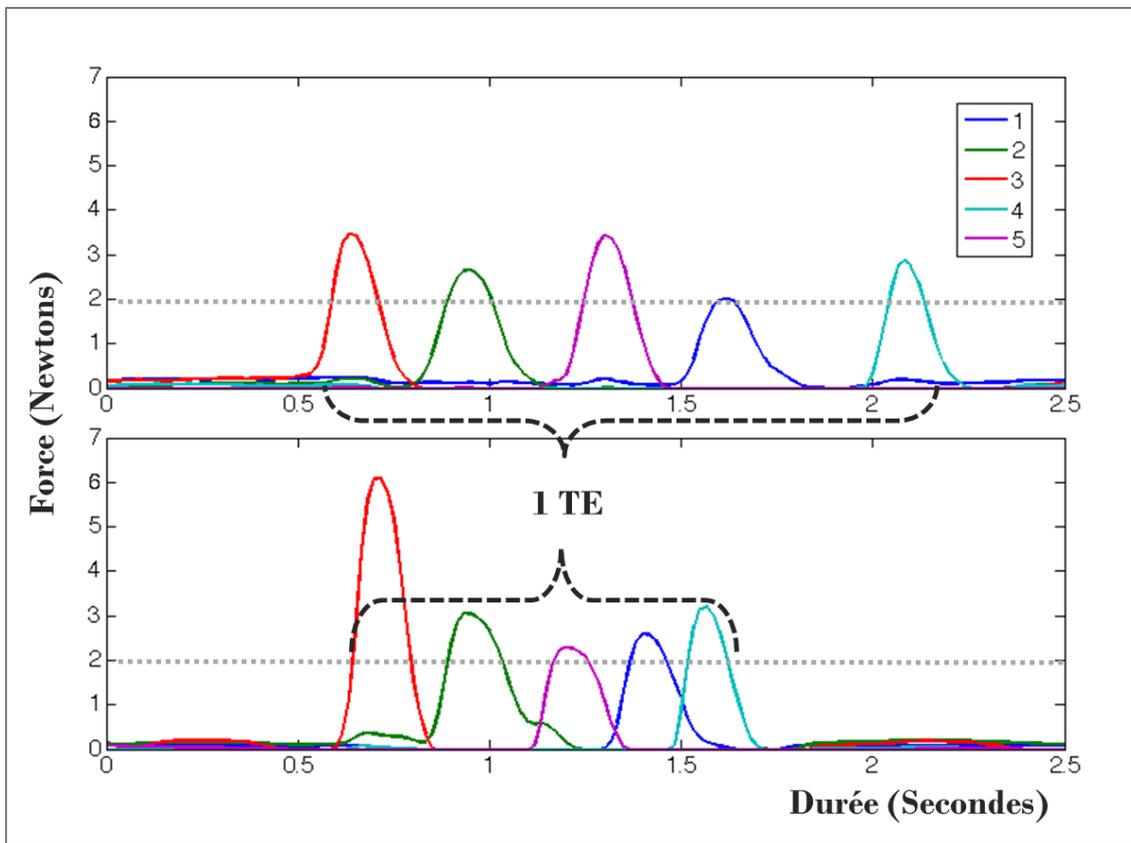


Figure 16 : Exemple d'exécutions d'une SAT au début puis à la fin de la phase de familiarisation. 74 exécutions de la SAT séparent les deux mesures. Chaque couleur correspond à un chiffre qui lui-même correspond à un doigt de la main gauche (5 ; pouce, 4 ; index etc...). Ici, la SAT est [3 2 5 1 4]. Le TE se mesure à partir du moment où la force du premier doigt dépasse le seuil de 2 N. La rapide et la lente ont respectivement un TE de 1136 ms et 2005 ms.

4.2. Performances du classifieur linéaire :

À partir d'un masque couvrant BA4 postérieur droite (Fig. 17), 900 voxels ont été utilisés comme input à l'algorithme de classification SMLR, SC. L'algorithme a réalisé 1000 itérations dont chacune utilisant une banque de donnée composée de 128 échantillons fMRI divisés à 80/20 construction/test. Ensuite, les voxels avec un SC > 10 (54 voxels) ont été sélectionnés pour générer un dernier classifieur.

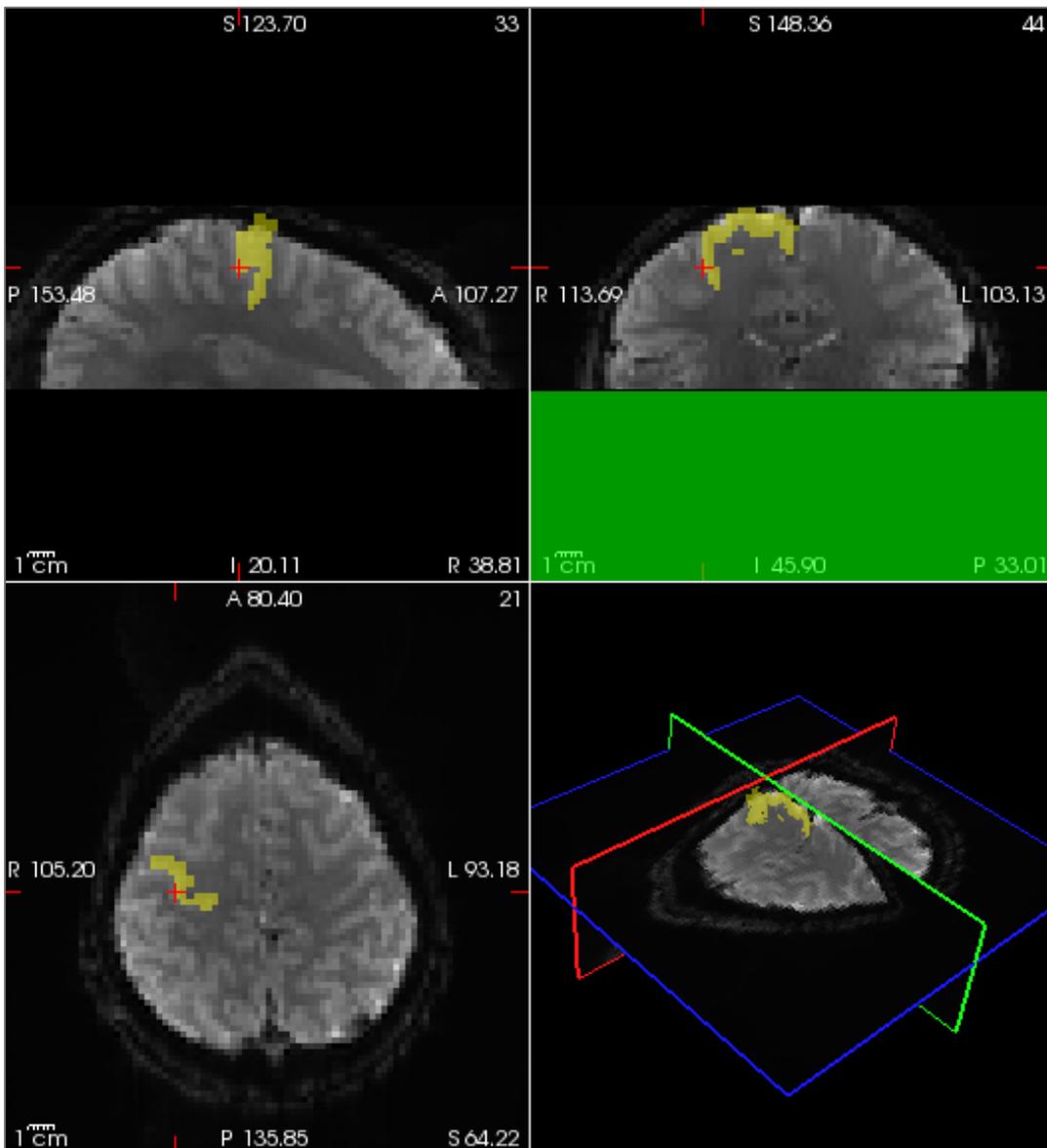


Figure 17 : Visualisation de la ROI choisie (BA4p) contenant 900 voxels sur un volume fonctionnel moyen de la session fMRI de localisation.

41 voxels sur les 54 ont été finalement retenus par l’algorithme (par classe : c1 ; 13, c2 ; 9, c3 ; 12, c4 ; 7). 18 de ces voxels avait un poids ω d’une valeur positive et 23 en avait avec une valeur négative. Les valeurs de ω étaient comprises entre -6,598 et + 8,347. Le classifieur est représenté graphiquement (Fig. 18).

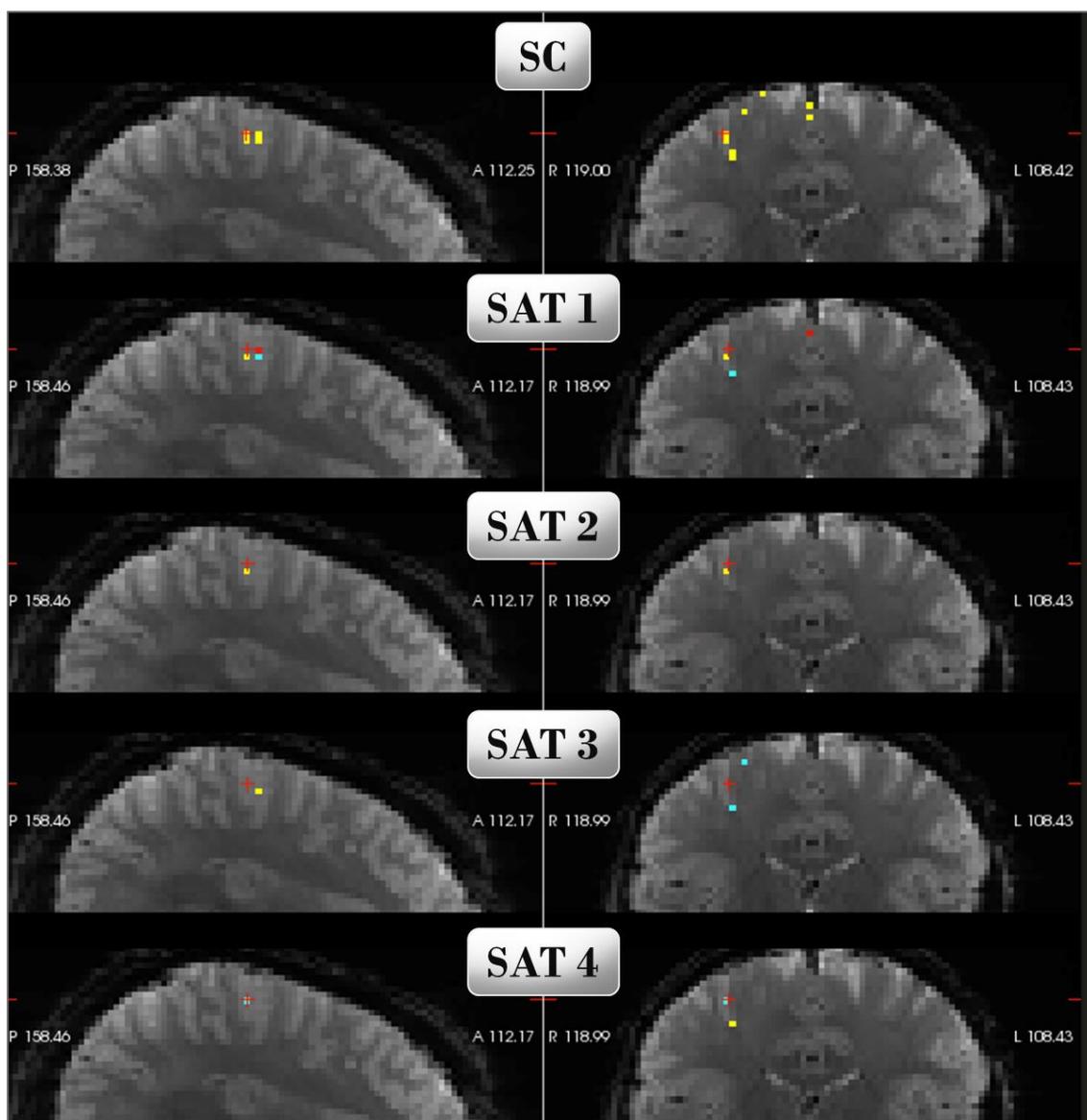


Figure 18 : Représentation graphique du classifieur. SC : Les voxels en jaune ont été sélectionnés par SMLR et Selection Count. SAT 1 à 4 : Différents voxels sélectionnés pour chaque classe avec leurs poids respectifs (rouge/jaune = positif ; bleu = négatif). Les voxels et leurs poids représentent les patterns d’activité neurale, spécifiques à chaque classe/SAT/condition. Coupe latérale (à gauche), Coupe coronale (à droite).

Testé sur les données de la seconde session fMRI, le classifieur présente une performance de 57,8% de précision, avec 74 identifications correctes sur 128 (Table 1)

		Classe Prédite			
		SAT 1	SAT 2	SAT 3	SAT 4
Classe Réelle	SAT 1	19	10	3	0
	SAT 2	6	19	5	2
	SAT 3	4	10	14	4
	SAT 4	1	1	8	22

Table 1 : « Matrice de confusion » : La diagonale de la matrice représente les prédictions correctes. Une telle représentation peut notamment permettre d'identifier les niveaux de similarités entre les classes, du point de vue de l'algorithme.

5. DISCUSSION :

Tout d'abord, le bon fonctionnement des claviers, des capteurs de force et du programme de tâche motrice a permis de répliquer les expériences menées par Wiestler et Diedrichsen (2013) et de mettre en évidence la courbe d'apprentissage rapide d'une séquence motrice telle qu'évaluée dans leurs travaux. Mesurer la force exercée par les doigts sur les touches ainsi que le TE est important pour contrôler le plus de paramètres possibles susceptibles de varier avec l'apprentissage des SAT.

D'autre part, nous avons été en mesure d'obtenir un classifieur doté d'une précision plus que satisfaisante (plus de 2 fois au-dessus du seuil de chance) pour pouvoir être utilisé dans des sessions d'inductions via neurofeedback. Les algorithmes de classification utilisés, à l'instar de Shibata et al. (2011), reposent sur des méthodes de régression linéaire multinomiale (SMLR) et de Selection Count (SC) qui sont des versions optimisées de MVPA, censées permettre la sélection automatique des voxels informatifs, dans une durée d'analyse réduite. En comparaison, Wiestler et Diedrichsen (2013) ont utilisé un MVPA reposant sur l'évaluation individuelle des niveaux d'activité de chaque voxels

présents dans une ROI. Ainsi, c'est la première fois qu'un algorithme SMLR, SC est utilisé avec succès pour discriminer des patterns d'activité neural associés à une tâche motrice.

Nonobstant ces réussites, de nombreuses pistes de travail peuvent être envisagées pour améliorer le protocole. Concernant l'algorithme, les exécutions de SAT ratées n'étaient pas exclues de la banque de donnée. Nous avons fait ce choix afin de conserver un maximum d'échantillons pour servir d'input à l'algorithme. Malgré un taux d'erreur moyen inférieur à 10% sur l'ensemble de la session fMRI et le fait que les blocs soient moyennés, des erreurs d'exécutions peuvent effectivement constituer un biais de confusion et affecter la performance du classifieur.

D'autre part, l'alignement des masques délimitant les ROIs sur les volumes fonctionnels comporte des imperfections significatives. Une solution envisageable à ce problème serait de tenir compte des hétérogénéités de champs entre les volumes anatomiques et fonctionnels afin d'améliorer la conversion du masque d'un espace à l'autre.

Ensuite, les voxels d'une seule ROI ont été utilisés pour « nourrir » l'algorithme ; c'est-à-dire qu'un classifieur par ROI est généré. Or, les voxels informatifs des autres ROIs ne sont pas pris en compte lors du décodage avec un seul classifieur. Néanmoins, la fusion des 6 classifieurs n'a jusqu'alors pas produit de performances satisfaisantes.

De manière générale, un grand nombre de facteurs influence la performance du décodage : En premier lieu, le positionnement du sujet sur la table du scanner peut varier d'une session à l'autre malgré l'attention mise en œuvre pour le reproduire. Il est crucial que la position des volumes fonctionnels soit la même entre les sessions.

Par ailleurs, le seuil de sélection pour l'indice α des voxels lors du niveau 2 de SMLR peut être modifié. De même, le nombre de voxels à la fin de SC est choisi manuellement (top 50, 100) et va directement déterminer le nombre de voxels présents dans le classifieur final. Enfin, un plus grand nombre d'échantillons de départ pourrait sans aucun doute contribuer à améliorer la précision du classifieur.

Pour finir, le décodage en temps-réel et la session d'induction via neurofeedback n'ont pu être testés, en dépit du fait que le développement du système temps-réel et du protocole avait été terminé. En effet, un incident technique survenu sur le site IRM nous a empêché

d'effectuer les sessions prévues. À moyen terme, la réalisation du protocole complet permettra d'évaluer l'influence d'un entraînement neurofeedback et son paradigme de conditionnement opérant sur la performance d'exécution de SAT, telle que mesurée par l'enregistrement des TE et des forces exercés par les doigts.

6. CONCLUSION :

Le neurofeedback a déjà presque vingt ans d'existence en tant que thérapie clinique et a été utilisé dans plusieurs études pour traiter divers troubles et pathologies mentales (Lazzaro et al., 1998; Lubar, 1991; Mann et al., 1992). Face au fléau que sont les pathologies et atteintes neuro-motrices telles que l'AVC, affectant tout particulièrement le contrôle moteur fin, le neurofeedback pourrait être en mesure de constituer une méthode de réhabilitation efficace à condition de pouvoir identifier ainsi que cibler précisément les zones atteintes et les patterns d'activité neurale associés aux habiletés motrices fines.

En se basant sur des travaux antérieurs utilisant des analyses complexes (MVPA) à base d'algorithmes pour investiguer la corrélation neurale de séquences motrices (Wiestler et al., 2014; Wiestler et Diedrichsen, 2013), ainsi que pour mettre en évidence un effet significatif du neurofeedback de patterns d'activité neural sur la perception visuelle (Shibata et al., 2011) et l'état émotionnel (Shibata et al., 2016), nous sommes parvenu à décoder les patterns d'activité associés à des séquences motrices fines (SAT) grâce à de nouveaux algorithmes de classification (SMLR, SC), en vue de les renforcer de manière spécifique dans des sessions de conditionnement opérant via neurofeedback. Dans un futur proche, nous espérons mettre en évidence un effet significatif d'un tel procédé sur l'apprentissage et la performance de SAT.

À plus long terme, en plus d'apporter un éclairage sur les mécanismes cérébraux impliqués dans l'apprentissage et la production de mouvement, le but de ce travail est de poser les bases d'une technique de réhabilitation novatrice, capable d'induire un apprentissage moteur au niveau cérébral chez un patient, sans que ce dernier n'ait besoin de réaliser de mouvement.

7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- Arata, J., Terakawa, S., Fujimoto, H., Sulzer, J., Gassert, R., 2012. MRI-compatible grasping force sensor with an inclined double parallel structure using fiber optics, in: ASME/ISCIE 2012 International Symposium on Flexible Automation. American Society of Mechanical Engineers, pp. 77–82.
- Berger, H., 1929. On the electroencephalogram of brain (translated by C Gloor). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 225–242.
- Breslin, D.M.M., 1996. Motor-Learning Theory and the Neurodevelopmental Treatment Approach: *Occup. Ther. Health Care* 10, 25–40.
- Chiew, M., LaConte, S.M., Graham, S.J., 2012. Investigation of fMRI neurofeedback of differential primary motor cortex activity using kinesthetic motor imagery. *NeuroImage* 61, 21–31.
- Cortese, A., Amano, K., Koizumi, A., Lau, H., Kawato, M., 2016. Decoded fMRI neurofeedback can induce bidirectional behavioral changes within single participants. *ArXiv160303162 Q-Bio*.
- Costa, L., Bauer, L., 1997. Quantitative electroencephalographic differences associated with alcohol, cocaine, heroin and dual-substance dependence. *Drug Alcohol Depend.* 46, 87–93.
- Cox, R.W., Jesmanowicz, A., Hyde, J.S., 1995. Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging. *Magn. Reson. Med.* 33, 230–236.
- Dayan, E., Cohen, L.G., 2011. Neuroplasticity Subservient Motor Skill Learning. *Neuron* 72, 443–454.
- Doyon, J., Benali, H., 2005. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15, 161–167.
- Doyon, J., Penhune, V., Ungerleider, L.G., 2003. Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia* 41, 252–262.

- Evans, J.R., Abarbanel, A., 1999. Introduction to Quantitative EEG and Neurofeedback. Elsevier.
- Floyer-Lea, A., Matthews, P.M., 2005. Distinguishable brain activation networks for short-and long-term motor skill learning. *J. Neurophysiol.* 94, 512–518.
- Goldman, R.I., Stern, J.M., Engel, J., Cohen, M.S., 2002. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport* 13, 2487–2492.
- Graner, J.L., Oakes, T.R., French, L.M., Riedy, G., 2013. Functional MRI in the investigation of blast-related traumatic brain injury. *Neurotrauma* 4, 16.
- Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., Nakahara, H., 2002. Central mechanisms of motor skill learning. *Curr. Opin. Neurobiol.* 12, 217–222.
- Huang, V.S., Haith, A., Mazzone, P., Krakauer, J.W., 2011. Rethinking Motor Learning and Savings in Adaptation Paradigms: Model-Free Memory for Successful Actions Combines with Internal Models. *Neuron* 70, 787–801.
- Keisker, B., Hepp-Reymond, M.-C., Blickenstorfer, A., Meyer, M., Kollias, S.S., 2009. Differential force scaling of fine-graded power grip force in the sensorimotor network. *Hum. Brain Mapp.* 30, 2453–2465.
- Kriegeskorte, N., Goebel, R., Bandettini, P., 2006. Information-based functional brain mapping. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 3863–3868.
- LaConte, S.M., 2011. Decoding fMRI brain states in real-time. *NeuroImage, Multivariate Decoding and Brain Reading* 56, 440–454.
- Lazzaro, I., Gordon, E., Whitmont, S., Plahn, M., Li, W., Clarke, S., Dosen, A., Meares, R., 1998. Quantified EEG Activity in Adolescent Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Clin. EEG Neurosci.* 29, 37–42.
- Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A., 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150–157.
- Lotze, M., Braun, C., Birbaumer, N., Anders, S., Cohen, L.G., 2003. Motor learning elicited by voluntary drive. *Brain* 126, 866–872.

- Lubar, J.F., 1991. Discourse on the development of EEG diagnostics and biofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorders. *Biofeedback Self-Regul.* 16, 201–225.
- Lubar, J.F., Lubar, J.O., 1999. Neurofeedback assessment and treatment for attention deficit/hyperactivity disorders, in: Evans, J.R., Abarbanel, A. (Eds.), *Introduction to Quantitative EEG and Neurofeedback*. Academic Press, San Diego, CA, US, pp. 103–143.
- Lubar, J.F., Swartwood, M.O., Swartwood, J.N., O'Donnell, P.H., 1995. Evaluation of the effectiveness of EEG neurofeedback training for ADHD in a clinical setting as measured by changes in T.O.V.A. scores, behavioral ratings, and WISC-R performance. *Biofeedback Self-Regul.* 20, 83–99.
- Luft, A.R., Schwarz, S., 2009. Dopaminergic signals in primary motor cortex. *Int. J. Dev. Neurosci.* 27, 415–421.
- Mann, C.A., Lubar, J.F., Zimmerman, A.W., Miller, C.A., Muenchen, R.A., 1992. Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: Controlled study with clinical implications. *Pediatr. Neurol.* 8, 30–36.
- Mansfield, P., 1977. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J. Phys. C Solid State Phys.* 10, L55.
- Marieb, E.N., 1993. *Anatomie et physiologie humaine (de Boeck)*.
- Middleton, F.A., Strick, P.L., 2001. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J. Neurosci.* 21, 700–712.
- Miyashita, K., Rand, M.K., Miyachi, S., Hikosaka, O., 1996. Anticipatory saccades in sequential procedural learning in monkeys. *J. Neurophysiol.* 76, 1361–1366.
- Nakahara, H., Doya, K., Hikosaka, O., 2001. Parallel Cortico-Basal Ganglia Mechanisms for Acquisition and Execution of Visuomotor Sequences—A Computational Approach. *J. Cogn. Neurosci.* 13, 626–647.
- Nash, J.K., 2000. Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder with Neurotherapy. *Clin. EEG Neurosci.* 31, 30–37.

- Norman, K.A., Polyn, S.M., Detre, G.J., Haxby, J.V., 2006. Beyond mind-reading: multi-voxel pattern analysis of fMRI data. *Trends Cogn. Sci.* 10, 424–430.
- Nowlis, D.P., Kamiya, J., 1970. The control of electroencephalographic alpha rhythms through auditory feedback and the associated mental activity. *Psychophysiology* 6, 476–484.
- Ogawa, S., Lee, T.-M., Kay, A.R., Tank, D.W., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87, 9868–9872.
- Penhune, V.B., 2013. Neural encoding of movement sequences in the human brain. *Trends Cogn. Sci.* 17, 487–489.
- Peniston, E.G., Kulkosky, P.J., 1991. Alpha-theta brainwave neurofeedback for Vietnam veterans with combat-related post-traumatic stress disorder. *Med. Psychother.* 4, 47–60.
- Peniston, E.G., Kulkosky, P.J., 1989. Alpha-theta brainwave training and beta-endorphin levels in alcoholics. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 13, 271–279.
- Poldrack, R.A., 2000. Imaging Brain Plasticity: Conceptual and Methodological Issues—A Theoretical Review. *NeuroImage* 12, 1–13.
- Poldrack, R.A., Sabb, F.W., Foerde, K., Tom, S.M., Asarnow, R.F., Bookheimer, S.Y., Knowlton, B.J., 2005. The neural correlates of motor skill automaticity. *J. Neurosci.* 25, 5356–5364.
- Reis, J., Fritsch, B., 2011. Modulation of motor performance and motor learning by transcranial direct current stimulation. *Curr. Opin. Neurol.* 24, 590–596.
- Sadava, D.E., 2008. *Life: The Science of Biology*. Macmillan.
- Sakai, K., Hikosaka, O., Miyauchi, S., Sasaki, Y., Fujimaki, N., Pütz, B., 1999. Presupplementary motor area activation during sequence learning reflects visuo-motor association. *J. Neurosci.* 19, RC1–1.
- SANCES Jr, A., MYKLEBUST, J., LARSON, S.J., CUSICK, J.F., 1980. The evoked potential and early studies of bioelectricity. *J. Clin. Eng.* 5, 27–32.

- Saxby, E., Peniston, E.G., 1995. Alpha-theta brainwave neurofeedback training: An effective treatment for male and female alcoholics with depressive symptoms. *J. Clin. Psychol.* 51, 685–693.
- Shibata, K., Watanabe, T., Kawato, M., Sasaki, Y., 2016. Differential activation patterns in the same brain region led to opposite emotional states. *ArXiv Prepr. ArXiv160301351*.
- Shibata, K., Watanabe, T., Sasaki, Y., Kawato, M., 2011. Perceptual learning incepted by decoded fMRI neurofeedback without stimulus presentation. *science* 334, 1413–1415.
- Sitaram, R., Lee, S., Ruiz, S., Rana, M., Veit, R., Birbaumer, N., 2011. Real-time support vector classification and feedback of multiple emotional brain states. *Neuroimage* 56, 753–765.
- Smith, M.A., Shadmehr, R., 2005. Intact Ability to Learn Internal Models of Arm Dynamics in Huntington’s Disease But Not Cerebellar Degeneration. *J. Neurophysiol.* 93, 2809–2821.
- Steriade, M., Nunez, A., Amzica, F., 1993. A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J. Neurosci.* 13, 3252–3265.
- Stewart, J.C., Cramer, S.C., 2013. Patient-reported measures provide unique insights into motor function after stroke. *Stroke* 44, 1111–1116.
- Sulzer, J., Haller, S., Scharnowski, F., Weiskopf, N., Birbaumer, N., Blefari, M.L., Bruehl, A.B., Cohen, L.G., Gassert, R., Goebel, R., others, 2013. Real-time fMRI neurofeedback: progress and challenges. *Neuroimage* 76, 386–399.
- Thatcher, R.W., Krause, P.J., Hrybyk, M., 1986. Cortico-cortical associations and EEG coherence: A two-compartmental model. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 64, 123–143.
- Villringer, A., Dirnagl, U., 1994. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 7, 240–276.

- Ward, N.S., Cohen, L.G., 2004. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch. Neurol.* 61, 1844–1848.
- Weiskopf, N., Mathiak, K., Bock, S.W., Scharnowski, F., Veit, R., Grodd, W., Goebel, R., Birbaumer, N., 2004a. Principles of a brain-computer interface (BCI) based on real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI). *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 51, 966–970.
- Weiskopf, N., Scharnowski, F., Veit, R., Goebel, R., Birbaumer, N., Mathiak, K., 2004b. Self-regulation of local brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI). *J. Physiol.-Paris* 98, 357–373.
- Wells, R.B., 2005. Cortical neurons and circuits: a tutorial introduction. Unpubl. Pap. [Www Mrc Uidaho Edu](http://www.Mrc.Uidaho.Edu).
- Wickens, J.R., Reynolds, J.N., Hyland, B.I., 2003. Neural mechanisms of reward-related motor learning. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13, 685–690.
- Wiestler, T., Diedrichsen, J., 2013. Skill learning strengthens cortical representations of motor sequences. *Elife* 2, e00801.
- Wiestler, T., Waters-Metenier, S., Diedrichsen, J., 2014. Effector-Independent Motor Sequence Representations Exist in Extrinsic and Intrinsic Reference Frames. *J. Neurosci.* 34, 5054–5064.
- Williams, R.W., Herrup, K., 1988. The control of neuron number. *Annu. Rev. Neurosci.* 11, 423–453.
- Yamashita, O., Sato, M., Yoshioka, T., Tong, F., Kamitani, Y., 2008. Sparse estimation automatically selects voxels relevant for the decoding of fMRI activity patterns. *NeuroImage* 42, 1414–1429.
- Yoo, S.-S., Jolesz, F.A., 2002. Functional MRI for neurofeedback: feasibility study on a hand motor task. *Neuroreport* 13, 1377–1381.
- Zhang, X., Ross, T.J., Jo Salmeron, B., Yang, S., Yang, Y., Stein, E.A., 2011. Single subject task-related BOLD signal artifact in a real-time fMRI feedback paradigm. *Hum. Brain Mapp.* 32, 592–600.

