



HAL
open science

**Contrôle inhibiteur et initiation de l'action : un modèle
théorique alternatif et des méthodes
électroencéphalographiques avancées pour des
perspectives cliniques dans la maladie de Parkinson**

Marion Albares

► **To cite this version:**

Marion Albares. Contrôle inhibiteur et initiation de l'action : un modèle théorique alternatif et des méthodes électroencéphalographiques avancées pour des perspectives cliniques dans la maladie de Parkinson. Neurosciences. Université Claude Bernard - Lyon I, 2014. Français. NNT : 2014LYO10180. tel-01086718

HAL Id: tel-01086718

<https://theses.hal.science/tel-01086718>

Submitted on 24 Nov 2014

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

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

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE NEUROSCIENCES ET COGNITION (ED 476)

Thèse de Doctorat

Spécialité Neurosciences

Numéro d'ordre : 180-2014

Marion ALBARES

Contrôle inhibiteur et initiation de l'action:

Un modèle théorique alternatif et des méthodes
électroencéphalographiques avancées pour des perspectives
cliniques dans la maladie de Parkinson.

Thèse dirigée par les Prs Philippe BOULINGUEZ & Stéphane THOBOIS

Soutenue publiquement le 3 octobre 2014

Jury:

R GERVAIS	Professeur à l'Université de Lyon 1	(Président du jury)
O. DAVID	Directeur de recherche	(Rapporteur)
M.L. WELTER	Praticien Hospitalier	(Rapporteur)
E. OLIVIER	Professeur à l'Université de Louvain	(Examineur)
B. LAU	Chargé de recherche	(Examineur)

Résumé de la thèse :

L'inhibition de réponse (la capacité à empêcher le déclenchement d'une action non désirée ou potentiellement inappropriée) joue un rôle majeur dans le contrôle cognitif. La compréhension de ces mécanismes inhibiteurs est essentielle car leur dysfonctionnement pourrait être à l'origine de symptômes difficilement remédiés dans de nombreuses maladies psychiatriques et neurologiques. Mais elle est rendue complexe par la nature même de la fonction. En effet, les relations entre activité cérébrale et comportement sont particulièrement difficiles à appréhender puisque la fonction est précisément destinée à prévenir tout comportement observable... Cette difficulté est en outre exacerbée par les limitations spécifiques des méthodes d'analyse de l'activité cérébrale, qui sont particulièrement criantes lorsqu'il s'agit d'appréhender le décours temporel de mécanismes excitateurs et inhibiteurs concurrents.

Dans une *première partie*, nous proposons une revue de questions mettant en évidence la nécessité d'utiliser un nouveau modèle théorique et des méthodes psychophysiques adaptées. Nous proposons également une analyse systémique des travaux utilisant l'électroencéphalographie, méthode largement privilégiée pour sonder la dynamique des mécanismes inhibiteurs. De façon convergente, cet examen appelle à revisiter à la fois les méthodes d'acquisition et les méthodes de traitement du signal EEG utilisées dans les études classiques.

Dans une *seconde partie*, nous mettons en œuvre ces propositions dans le cadre d'une étude combinée EEG/IRMf. En associant des méthodes avancées de traitement du signal EEG (séparation aveugle de sources, analyses essai par essai, analyses spectrales au niveau des sources, localisation) et en confrontant ces résultats aux données IRMf, nous suggérons que l'activité inhibitrice significative ne repose pas sur une réponse spécifiquement déclenchée par le stimulus auquel le sujet doit explicitement s'abstenir de répondre, comme le modèle théorique dominant l'affirme. Nous révélons par contre la mise en jeu de mécanismes automatiques, non sélectifs, d'inhibition de réponse dès lors que le contexte événementiel est incertain. Ces résultats permettent de faire évoluer le modèle théorique alternatif en révélant les mécanismes paradoxaux sous-tendant le contrôle de l'action : La capacité à générer des réponses volontaires, contrôlées, dans un environnement imprévisible reposerait sur la pré-activation d'une circuiterie auto-inhibitrice dans le complexe moteur supplémentaire. Cette implémentation serait assurée par un large réseau médial frontopariétal. Au contraire, la mise en œuvre d'un comportement automatique (lorsque l'environnement devient prévisible) nécessiterait un contrôle top-down consistant à désactiver de façon anticipée et temporaire l'excitabilité de la circuiterie auto-inhibitrice du complexe moteur supplémentaire.

Dans les *troisième et quatrième parties*, nous montrons le rôle majeur de cette fonction dans d'autres processus cognitifs et illustrons les conséquences cliniques de son dysfonctionnement. Nous montrons en particulier que, conformément aux prédictions du modèle, l'impulsivité n'est pas la seule expression des troubles du contrôle inhibiteur. La difficulté à initier une action constituerait, dans la maladie de Parkinson par exemple, une conséquence directe de ce dysfonctionnement. L'implication d'une dérégulation du système noradrénergique et de l'activité du noyau sous-thalamique dans l'occurrence du trouble est suggérée, et les perspectives thérapeutiques discutées.

Mots clés : contrôle inhibiteur, fonctions exécutives, EEG, temps de réaction, maladie de Parkinson, Noradrénaline, STN-DBS

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Directeur Général des Services

M. François-Noël GILLY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Philippe LALLE

M. le Professeur Germain GILLET

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Directeur : Mme Caroline FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. Georges TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. Jean-Claude PLENET

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. P. FOURNIER

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. C. VITON

Directeur : M. A. MOUGNIOTTE

Directeur : M. N. LEBOISNE

Sommaire

Chapitre 1 : La fonction d'inhibition de réponse	1
1.1 <i>L'inhibition au cœur du contrôle de l'action.....</i>	<i>1</i>
1.2 <i>Méthodes d'étude de l'inhibition de réponse.....</i>	<i>3</i>
1.2.1 <i>A la recherche des marqueurs comportementaux de l'inhibition de réponse</i>	<i>3</i>
1.2.2 <i>Exploration des bases anatomo-fonctionnelles de l'inhibition de réponse</i>	<i>8</i>
1.3 <i>Les principaux modèles de l'inhibition de réponse</i>	<i>10</i>
1.3.1 <i>Les modèles sélectifs.....</i>	<i>12</i>
1.3.1.1 <i>Les modèles sélectifs réactifs</i>	<i>12</i>
1.3.1.2 <i>Les modèles sélectifs proactifs</i>	<i>16</i>
1.3.2 <i>Les modèles non sélectifs.....</i>	<i>17</i>
1.3.2.1 <i>Les modèles non sélectifs proactifs.....</i>	<i>17</i>
1.3.2.2 <i>Les modèles non-sélectifs réactifs.....</i>	<i>21</i>
1.4 <i>Anatomie fonctionnelle de l'inhibition de réponse.....</i>	<i>23</i>
1.4.1 <i>Les modèles sélectifs.....</i>	<i>23</i>
1.4.1.1 <i>Les modèles sélectifs réactifs</i>	<i>23</i>
1.4.1.2 <i>Les modèles sélectifs proactifs</i>	<i>30</i>
1.4.2 <i>Les modèles non-sélectifs</i>	<i>31</i>
1.4.2.1 <i>Les modèles non-sélectifs proactifs.....</i>	<i>31</i>
1.4.2.2 <i>Les modèles non-sélectifs réactifs.....</i>	<i>33</i>
1.5 <i>Comment contourner les limites des travaux existants ?.....</i>	<i>35</i>
Chapitre 2 : L'électroencéphalographie, un outil privilégié pour l'étude de l'inhibition de réponse ?	38
2.1 <i>Certainement.....</i>	<i>38</i>
2.2 <i>... à condition d'aller plus loin que l'onde N2 ! <u>Revue de la littérature et analyse systématique.</u></i>	<i>38</i>
<i>Article 1 : Albares et al. (Submitted). The electroencephalographical markers of response inhibition: Why should we and how can we go beyond the N2 component ? Neuroscience & Biobehavioral reviews.....</i>	<i>40</i>
2.3 <i>Synthèse et perspectives</i>	<i>91</i>
Chapitre 3 : L'inhibition automatique des réponses automatiques : un mécanisme élémentaire du contrôle exécutif ?	93
3.1 <i>Les mécanismes inhibiteurs non-sélectifs : un rôle plus important qu'actuellement admis ?.....</i>	<i>93</i>
3.2 <i><u>Partie expérimentale 1</u> : Mise en évidence au moyen d'études combinées EEG & IRMf.....</i>	<i>95</i>

<i>Article 2: The Dorsal Medial Frontal Cortex Mediates Automatic Motor Inhibition in uncertain Contexts: Evidence from Combined fMRI and EEG Studies. Human Brain Mapping, in press</i>	95
3.3 Synthèse et perspectives	119
Chapitre 4: Comment le contrôle de l'inhibition automatique est-il implémenté ?	123
4.1 La véritable fonction des mécanismes proactifs ?.....	123
4.2 <u>Partie expérimentale 2</u> : « La dynamique oscillatoire du contrôle inhibiteur proactif »	124
4.2.1 Matériels et méthodes.....	124
4.2.1.1 Procédure générale	124
4.2.1.2 Sélection des sources reproductibles	125
4.2.1.3 Analyses spectrales, essai par essai, source par source	127
4.2.1.4 Analyses des corrélations entre activité proactive et activité réactive	129
4.2.2 Résultats.....	130
4.2.2.1 Résultats comportementaux	130
4.2.2.2 Résultats EEG	130
4.3 Discussion.....	131
4.4 Conclusion	136
Chapitre 5 : Amendement des modèles d'inhibition de réponse : Synthèse et perspectives.....	137
5.1 Proactif et réactif ne sont pas deux formes indépendantes d'inhibition de réponse	137
5.2 L'inhibition automatique : Peut on généraliser l'implication de ce mécanisme exécutif à d'autres fonctions cognitives et sensorimotrices ?.....	142
5.3 Un nouveau cadre pour comprendre les troubles du contrôle de l'action ?.....	144
Chapitre 6 : Illustration des perspectives émanant du modèle d'inhibition automatique	146
6.1 L'orientation de l'attention visuelle revisitée	146
6.1.1 Les biais potentiels des méthodes classiques d'amorçage	147
6.1.2 <u>Partie expérimentale 3</u> : Quand le contrôle inhibiteur de la réponse automatique mis en jeu dans les tâches d'orientation visuospatiale explique une plus grande part du comportement que la modulation des traitements visuels.....	149
<i>Article 3: Albares et al., 2011. Attention to baseline: does orientating visuospatial attention really facilitate target detection ? Journal of Neurophysiology 106(2) : 809-16</i>	149
6.1.3 Synthèse et perspectives.....	158
6.2 Les troubles liés au dysfonctionnement de l'inhibition de réponse dans la Maladie de Parkinson	159
6.2.1 Impulsivité et akinésie comme les deux faces d'une même pièce.....	159
6.2.2 Neuromodulation des mécanismes d'inhibition de réponse : des outils complémentaires	161

6.2.3 <u>Partie expérimentale 4</u> : Mieux comprendre les dysfonctionnements des mécanismes inhibiteurs pour mieux y remédier, grâce à un nouveau modèle théorique et des méthodes combinées de manipulation pharmacologique et de stimulation cérébrale profonde.....	163
Article 4 : <i>Albares et al. (Accepted). Interaction of noradrenergic pharmacological manipulation and subthalamic nucleus stimulation on movement initiation control in Parkinson's disease. Brain Stimulation.</i>	163
6.2.4 Synthèse et perspectives.....	173
Conclusion Générale	176
Bibliographie	179

Table des figures

Figure 1 : Processus hiérarchisés de la mise en action.....	3
Figure 2 : Paradigmes comportementaux classiques pour la mesure de l'inhibition de réponse.	7
Figure 3 : Schématisation des principaux modèles de l'inhibition de réponse.....	11
Figure 4 : le Race Model.....	13
Figure 5: Le dual-route model.....	14
Figure 6 : Illustration de l'inhibition automatique sélective comme composante du contrôle cognitif.....	15
Figure 7 : Le modèle du contrôle inhibiteur proactif.....	18
Figure 8 : Illustration de tâches adaptées à l'étude de l'inhibition proactive non-sélective..	20
Figure 9 : Les différentes voies des ganglions de la base.....	25
Figure 10 : Recouvrements anatomo-fonctionnels entre les processus impliqués dans la tâche de go/nogo et ceux impliqués dans la tâche de stop.....	32
Figure 12 : Schématisation des 4 mécanismes de l'inhibition de réponse potentiellement engagés lors d'un protocole de GoNogo adapté.....	36
Figure 13 : Analyse IRMf du contrôle inhibiteur réactif non-sélectif.....	127
Figure 15 : Illustration de l'analyse statistique en essai par essai réalisée au sein de chacune de sources sélectionnées, et pour chaque bande de fréquence d'intérêt.	129
Figure 16: Résultats de l'analyse spectrale.....	132
Figure 17 : Modèle simplifié de contrôle contextuel de l'inhibition automatique, non-sélective.....	138
Figure 18 : Résultats comportementaux d'une tâche d'alerte avec une condition de contrôle adaptée	143

Glossaire

ACC: anterior cingulate cortex

ADHD: Attention deficit hyperactivity disorder

BA: brodmann area

BOLD: blood oxygenation level-dependant

DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex

dmF170: dorso-medial Frontal 170

EEG: électroencéphalographie

ERD/ERS: event-related synchronization/desynchronization

ERP: event related potential

GB: ganglions de la base

GPi/GPe: globus pallidus interne/externe

IFC: inferior frontal cortex

IFG: inferior frontal gyrus

IPL: lobule pariétal inférieur

IRMf: imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

LFP: local field potential

M1: cortex moteur primaire

MEG: Magnétoencéphalographie

PCC: posterior cingulate cortex

PE: potentiel évoqué

ROI: region of interest

SCP: stimulation cérébrale profonde

SMA/AMS: supplementary motor area/aire motrice supplémentaire

SMC/CMS: supplementary motor cortex/cortex motor supplémentaire

SSRT: Stop Signal Reaction Time

SCP-NST: stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique

SOA: stimulus onset asynchrony

TDCS :transcranial direct-current stimulation

TEP: tomographie par émission de positons

TMS: transcranial magnetic stimulation

TR: temps de réaction

Chapitre 1 : La fonction d'inhibition de réponse

Nous recevons en permanence une multitude de stimulations qui proviennent de l'environnement ou de notre propre système nerveux. Evidemment, il convient de ne pas apporter de réponse à la plupart de ces stimuli. L'**inhibition de réponse**, la fonction qui a pour finalité d'empêcher le déclenchement d'un acte moteur non désiré ou potentiellement inapproprié (Bari et Robbins, 2013a; Verbruggen et Logan, 2008a), joue donc un rôle central dans le contrôle de l'action. Le point de départ de ce travail doctoral repose sur le constat que, malgré le grand nombre de travaux disponibles sur le sujet, cette fonction reste très mal comprise. La raison essentielle tient à la nature même de la fonction, qui rend son étude délicate. En effet, l'examen du comportement en tant qu'expression objectivable des processus cognitifs est plutôt limité lorsque la fonction consiste précisément à supprimer tout comportement observable. Le décryptage de ses bases neurales, qui repose entièrement sur les modèles cognitifs et les méthodes comportementales, s'en trouve de fait largement obscurci. Ces difficultés sont bien entendu accrues lorsqu'il s'agit de comprendre les dysfonctionnements pathologiques associées. L'idée directrice de ce travail doctoral est de revisiter les modèles théoriques et les méthodes d'étude de l'activité cérébrale classiquement utilisés dans le domaine, dans le but à terme d'ouvrir quelques perspectives cliniques dans des cas pour lesquels des troubles manifestes ou cachés de l'inhibition restent sans solution thérapeutique satisfaisante.

1.1 L'inhibition au cœur du contrôle de l'action

Que l'inhibition de réponse joue un rôle central dans le contrôle de l'action est une évidence pour tous les modèles. Moins consensuelle cependant est la mécanique cognitive supposée au sein des différents modèles de contrôle de l'action. Le sujet est à la croisée des chemins de la psychologie, de la physiologie, des neurosciences, de la neurologie, et il existe

une variété de modèles qui s'ignorent certainement trop pour permettre de faire converger leurs avancées respectives. Aucune synthèse n'a, à notre connaissance, réussi à intégrer ces différents pans de la littérature. Citons par exemple les travaux psychologiques qui ne cherchent pas à tester la plausibilité neurobiologique de leurs modèles (e.g., Verbruggen et Logan, 2009), que ce soit de façon empirique ou plus simplement référencée, au risque d'entraîner aveuglément la tendance théorique dans une direction hasardeuse. Evoquons à l'inverse les modèles anatomo-fonctionnels des ganglions de la base (e.g., Mink, 1996) qui s'inspirent assez peu des modélisations psychologiques avancées, et conduisent parfois à une forme de néo-behaviorisme clinique. Cette difficulté particulière, supplémentaire, rend parfois la fonction difficilement identifiable au sein des modèles qui s'accordent pourtant sur son rôle majeur.

Parmi les modèles généraux du contrôle de l'action (ou du contrôle cognitif), beaucoup s'appuient sur le fait que l'inhibition est un processus intrinsèque des mécanismes de prise de décision ou de sélection de réponse (e.g., Koechlin et al., 2003; Siegel et al., 2011)¹. Leur modélisation explicite n'est ainsi pas nécessaire (Fig. 1). Mais, l'inhibition de réponse ne se limite pas à cette fonction de sélection de réponse. L'inhibition de réponse peut également être impliquée dans d'autres formes de contrôle de l'action, la décision d'agir ou le contrôle du moment de déclenchement d'une action (Brass et Haggard, 2008), ou encore l'annulation d'une action en cours de préparation ou d'une action déjà engagée (Aron, 2011; Logan et Cowan, 1984; Menon et al., 2001). L'inhibition de réponse peut ainsi être considérée plus généralement comme le pivot du **contrôle exécutif**, un ensemble hétérogène de processus cognitifs qui concourent à la flexibilité et au contrôle des différentes fonctions cognitives et sensorimotrices impliquées dans l'organisation d'actions complexes (Heyder et al., 2004; Hofmann et al., 2012; Miyake et al., 2000; Norman et Shallice, 1986).

¹ L'idée est en vérité bien antérieure : « Choisir, c'est renoncer », André Gide, *Les Nourritures terrestres* (1897)



Figure 1 : Processus hiérarchisés de la mise en action (tiré de Siegel et al., 2011). L'inhibition de réponse est considérée comme un mécanisme intrinsèque des processus de décision.

A l'instar du modèle intégratif le plus abouti (*the What When Whether model of intentional action*, Brass et Haggard, 2008), nous défendons l'idée de la nécessité de considérer l'aspect multifacette de la fonction. Ce point est central dans notre démarche car il convient de faire le constat d'une forte dominance théorique et méthodologique qui a tendance à la fois à focaliser les questions sur un aspect restreint du problème et à uniformiser les outils d'investigation.

1.2 Méthodes d'étude de l'inhibition de réponse

1.2.1 A la recherche des marqueurs comportementaux de l'inhibition de réponse

L'investigation de l'inhibition de réponse a classiquement employé une variété de paradigmes comportementaux qui sont généralement considérés comme mettant à l'épreuve des mécanismes inhibiteurs communs (voir Chambers et al., 2009 pour revue). Les paradigmes les plus couramment utilisés sont la tâche de go/nogo (Drewe, 1975; Garavan et al., 1999; Picton et al., 2007), la tâche de stop (Logan, 1994; Verbruggen and Logan, 2009), et

la tâche d'anti-saccades (Anderson et al., 2008; Butter et al., 1988; Hallet, 1978; Walker et al., 1998) voir Fig. 2). Certains expérimentateurs ont également employé la tâche de Stroop (prononcer le nom de la couleur d'un mot lu désignant une autre couleur, Potenza et al., 2003), la tâche de flanker (identifier une cible en présence de distracteurs, Wylie et al., 2007), et diverses batteries de tests neuropsychologiques (Konishi et al., 1999) pour avoir accès aux processus inhibiteurs. Cependant, des controverses existent quant à la capacité de ces tâches à isoler spécifiquement les processus d'inhibition de réponse des processus corollaires de contrôle tels que la résolution de conflits, la sélection de réponse, l'attention et la mémoire de travail (Nigg, 2000).

Dans la suite de ce travail, nous nous focaliserons toutefois uniquement sur les paradigmes qui sollicitent explicitement l'inhibition d'une réponse motrice, i.e., qui sont censés mieux isoler les mécanismes élémentaires de l'inhibition.

Tâche de go/nogo

Le principe d'une tâche dite de go/nogo est que le sujet doit apporter une réponse rapide à un stimulus cible, le go, et ne pas répondre à un autre, le nogo (e.g., Logan et Cowan, 1984; Menon et al., 2001). La performance est estimée de façon globale au moyen du taux de réponse aux stimuli nogo, i.e., de la capacité à empêcher le déclenchement de réponses inappropriées. Cette tâche possède l'avantage d'être en théorie très simple (2 stimuli suffisent), mais elle possède l'inconvénient de ne pas offrir de marqueur psychophysique chronométrique. Ce handicap est majeur pour au moins deux raisons : Premièrement, dans ce genre de tâche de détection/identification de cible, les inférences sont le plus souvent faites sur la foi des données de chronométrie mentale telles que le temps de réaction (TR) censées indexer la durée des processus cognitifs isolés dans le design expérimental (Donders, 1868; Posner, 1978). Le marqueur comportemental potentiellement le plus fiable n'est donc pas disponible dans les protocoles classiques de go/nogo, car, de fait, aucun TR n'est associé à un

essai nogo réussi. Deuxièmement, une variable dépendante comme le taux d'erreurs de commissions empêche de fait l'analyse de la variabilité inter-essais, pourtant essentielle à la compréhension des mécanismes sous-jacents (Makeig, 2012; Pessoa et al., 2002; Sapir et al., 2005). En outre, dans les faits, les protocoles utilisés sont le plus souvent très complexes (Fig. 2). Ils manipulent la fréquence relative des go et des nogo, saturent la mémoire de travail ou alourdissent la complexité des traitements perceptifs dans le but assez obscur de rendre la réponse prépotente, ou de rendre la tâche plus difficile pour augmenter les chances d'observer des effets sur le taux d'erreurs (voir Criaud et Boulinguez, 2013 pour revue). La conséquence est que la plupart des travaux rendent compte des effets de fonctions corollaires, plutôt que des effets des processus inhibiteurs à proprement parler (ibid). Ainsi, les processus inhibiteurs mis en jeu dans le go/nogo sont extrêmement difficiles à distinguer d'autres mécanismes avec lesquels ils peuvent être confondus, tels que ceux responsables de la sélection de la réponse (Rushworth et al., 2003; Rushworth et Taylor, 2007; Sumner et al., 2007), de la planification et programmation de la réponse (Coxon et al., 2007; De Jong et Paans, 2007; Requin et Riehle, 1995) ou bien encore du monitoring de conflit et de la détection d'erreur (Menon et al., 2001; Rushworth et al., 2007).

Tâche de stop

Lors d'une tâche de stop (e.g., Aron, 2007; Verbruggen et Logan, 2008a) le sujet doit répondre le plus rapidement possible à l'apparition d'un stimulus go. En de rares occasions, un stimulus Stop est présenté consécutivement au signal go. Le sujet doit alors stopper la réponse motrice préalablement engagée (Fig. 4). Ce type de protocole permet de dissocier dans le temps la mise en œuvre des processus de préparation de la réponse de ceux destinés à inhiber son déclenchement au moyen de la manipulation du délai go-stop. Il offre ainsi un marqueur de la durée des processus d'inhibition de réponse sur une base d'essai par essai (SSRT). En effet, si le signal stop est présenté immédiatement après le go, il sera facile

d'inhiber sa réponse. En revanche, si ce délai augmente, il sera plus difficile d'interrompre sa réponse, jusqu'à un point où cela deviendra impossible. L'analyse de l'évolution du taux d'erreur en fonction de ce délai go-stop permet de déterminer la latence de ce point de non-retour (SSRT), i.e., de caractériser temporellement la durée des mécanismes d'inhibition. Cette approche chronométrique confère un avantage méthodologique à la tâche de stop par rapport à la tâche de go/nogo, si l'on considère évidemment que les deux paradigmes sondent les mêmes processus (Bari et Robbins, 2013a; Chambers et al., 2009; Garavan et al., 1999; Rubia et al., 2001). Mais le paradigme de stop recèle malheureusement un certain nombre de limites. Premièrement, le fait qu'il indexe des processus inhibiteurs de même nature que ceux sollicités dans la tâche de go/nogo est clairement remis en question (Swick et al., 2011). Or, si l'on accepte l'idée que cette tâche sonde des mécanismes très spécifiques (annuler une action en cours de réalisation), il faut reconsidérer l'importance des conclusions et généralisations issues de ce paradigme devenu standard pour tester l'inhibition et l'impulsivité. Deuxièmement, la validité des mesures comportementales est également sujette à caution (Boehler et al., 2012). En effet, le protocole impose une procédure en « staircase » qui oblige à une adaptation substantielle des stratégies de réponse des sujets qui rend difficile l'interprétation des TR et du SSRT. Le but de cette procédure dynamique est de manipuler le délai go-stop de façon à encadrer précisément de manière intra ou interindividuelle, le timing nécessaire pour qu'un essai soit réussi ou raté. En d'autres termes, il s'agit de régler le protocole de façon à ce que les sujets commettent 50% d'erreurs. Il n'est donc pas surprenant d'observer fréquemment des TR élevés et variables dans cette tâche (pour exemple, 600 +/- 100ms, Li et al., 2006). Cet allongement substantiel des TR pourrait être dû à des mécanismes adaptatifs opérant en amont du stimulus, dans le but d'ajuster le niveau de préparation de la réponse afin d'en faciliter la suppression peu après son initiation (Jahfari et al., 2012). Ceci questionne donc la validité du SSRT en tant que mesure de l'inhibition.

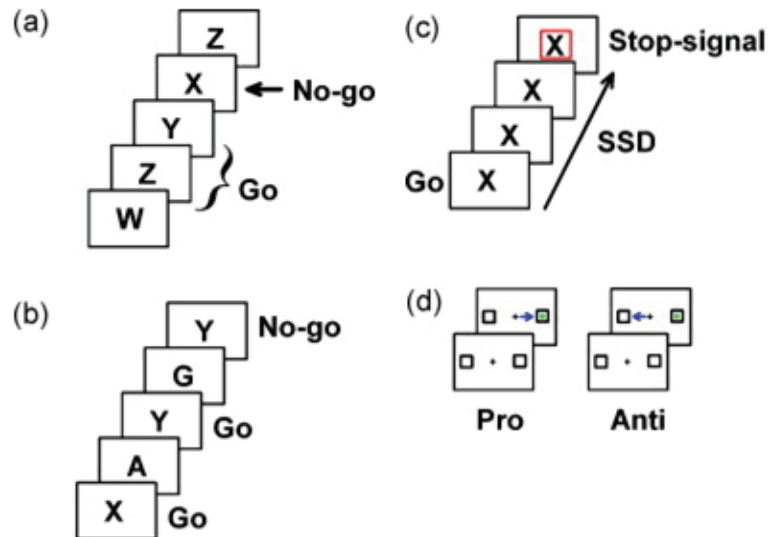


Figure 2 : Paradigmes comportementaux classiques pour la mesure de l'inhibition de réponse. (a) go/nogo simple (réponse au stimulus go uniquement), (b) version modifiée de la tâche de go/nogo introduisant une charge mnésique supplémentaire (le Nogo est à déterminer en fonction de quel stimulus était préalablement le go), (c) tâche de stop (en de rares occasions, un stimulus stop apparaît peut de temps après l'apparition du go, le sujet doit alors réfréner sa réponse motrice préalablement préparée), (d) tâche d'anti-saccades (le sujet doit faire une saccade oculaire en direction de la cible périphérique (pro-saccade), ou bien supprimer cette pro-saccade puis l'effectuer dans la direction opposée (anti-saccade)). Illustration tirée de Chambers et al., 2009.

Autres paradigmes

Les autres méthodes recensées (antisaccade, distracteurs, stroop, Simon...) impliquent sans aucun doute des mécanismes d'inhibition de réponse, mais elles sont probablement encore plus confondantes que ne peuvent l'être les tâches de go/nogo et de stop (Miyake et al., 2000; Nigg, 2000; Simmonds et al., 2008). Notons toutefois que certaines tâches qui n'ont pas été conçues pour tester l'inhibition de réponse peuvent s'avérer particulièrement intéressantes. C'est le cas des tâches d'amorçage classiquement utilisées dans les études de l'attention. En effet, la présentation aléatoire d'un indice, quelle que soit sa valeur prédictive de l'événement à venir, oblige à implémenter un contrôle inhibiteur destiné à prévenir le risque de fausse alarme (réponse à l'amorce) (Jaffard et al., 2007). Ce contrôle biaise considérablement les TR à la cible, et de fait, nuit aux interprétations attentionnelles des effets d'amorçage. Ce type de protocole offre cependant un moyen d'estimer l'implication et la durée des processus d'inhibition pour chaque essai individuel (ibid). Ce design permet en

outre de dissocier dans le temps les mécanismes d'activation motrice et d'implémentation du contrôle inhibiteur, ce qui le rend très complémentaire du go/nogo (Criaud et al., 2012).

1.2.2 Exploration des bases anatomo-fonctionnelles de l'inhibition de réponse

Si caractériser comportementalement le bon fonctionnement des mécanismes destinés à éviter de produire un comportement paraît peu aisé, inférer les bases neurales de ces mécanismes au moyen des paradigmes usuels établissant les liens entre modifications du comportement et modulations d'activité cérébrale peut sembler pour le moins chimérique. En effet, si les méthodes comportementales sont incapables de révéler les véritables processus inhibiteurs, il y a peu de chances pour que les activations cérébrales associées correspondent à l'activité des processus inférés.

Avant même d'entrer dans le détail des limites des contrastes utilisés, quelle que soit la méthode employée², il convient d'évoquer en premier lieu les limites inhérentes à la nature des signaux enregistrés par chacune d'entre-elles. En effet, aucune des méthodes disponibles ne permet à ce jour de discerner la dynamique cérébrale de processus concurrents et co-occurents qui régissent la réactivité sensori-motrice. Les études de neuroimagerie basées sur l'analyse du signal BOLD utilisent une mesure indirecte de l'activité neurale. Les variations du niveau d'oxygénation sanguine par rapport à une condition de contrôle ne peuvent en aucun cas renseigner sur la nature excitatrice ou inhibitrice de l'activité neuronale (Buzsaki et al., 2007; Logothetis, 2008). De plus, l'IRMf (et à plus forte raison la TEP qui ne permet pas de mener des analyses liées aux événements), ne possède pas la résolution temporelle idéale pour distinguer la dynamique d'activités (excitatrices et inhibitrices) contemporaines

² Cette discussion ne peut se faire qu'après avoir passé en revue les présupposés de chaque modèle, qui seront abordés en 1.4

intervenant dans des fenêtres temporelles très courtes (de l'ordre du TR, c.à.d. quelques centaines de millisecondes).

L'EEG et la MEG offrent une résolution temporelle idéale pour étudier la dynamique des processus inhibiteurs. Cette résolution permet de mieux caractériser des phénomènes purement phasiques et transitoires. L'analyse des potentiels évoqués (PE), i.e., l'activité synchronisée d'une masse neuronale qui génère des variations de champ électrique sur le scalp dans une relation temporelle stricte avec l'événement d'intérêt, semble à ce titre idéale. Ainsi, de très nombreux travaux ont cherché à identifier des marqueurs psychophysologiques des mécanismes réactifs d'inhibition de réponse au moyen de l'analyse des PE (e.g., Albert et al., 2013; Falkenstein et al., 1999; Eimer, 1995). L'EEG permet également des analyses de l'activité soutenue (e.g., via la puissance du signal dans une bande de fréquence) et de ses modulations induites par des événements précis (ERD/ERS). L'analyse spectrale permet en particulier de distinguer des processus excitateurs et inhibiteurs qui sont susceptibles de s'exprimer dans des bandes de fréquence spécifiques, contrairement aux analyses du signal BOLD (Huster et al., 2013; Siegel et al., 2012). Ceci semble idéal pour l'analyse des mécanismes proactifs, toniques d'inhibition de réponse (e.g., Mathewson et al., 2011; Mazaheri et al., 2009). Cependant, la nature du signal enregistré en EEG doit également être questionnée. Premièrement parce que l'activité EEG résulte essentiellement de l'activité post-synaptique (dendritique), et qu'elle ne représente donc pas l'output neuronal (Whittington et al., 2000). Deuxièmement parce que l'activité enregistrée à la surface du scalp est la résultante du mélange complexe de l'activité d'une multitude de sources (Kropotov et Ponomarev, 2009; Kropotov et al., 2011; Makeig et al., 1996; Tang et al., 2010). Enfin, le prix à payer pour une résolution temporelle optimale est bien sûr la faible résolution spatiale de la méthode, illustrée par les difficultés de localisation des sources d'activité (Koles, 1998)

Evidemment, d'autres méthodes indirectes permettent d'inférer l'anatomie fonctionnelle du contrôle inhibiteur. Au premier rang de ces méthodes figurent les études neuropsychologiques (Kehagia et al., 2014a; Picton et al., 2007; Sumner et al., 2007). La limite principale de ce genre d'études est que les lésions sont très rarement circonscrites aux régions d'intérêt. Cela est d'autant plus pénalisant que le réseau de l'inhibition est très distribué et que les processus d'intérêt sont difficiles à distinguer des processus corollaires. Enfin, les méthodes de stimulation représentent la possibilité de s'affranchir des limites d'interprétation des signaux d'imagerie en modulant l'activité cérébrale de régions cibles, au moyen par exemple de la TMS (Duque et al., 2010; 2012), de la SCP (Favre et al., 2013) ou de la TDCS (Hsu et al., 2011). Malheureusement, ces méthodes ne permettent pas l'analyse de l'ensemble des régions du cerveau (e.g., TMS), sont restreintes à l'étude de patients implantés (SCP) ou sont d'une précision limitée (TDCS).

C'est donc en gardant à l'esprit ces limitations méthodologiques que nous proposons de porter un regard critique sur les principaux modèles d'inhibition de réponse.

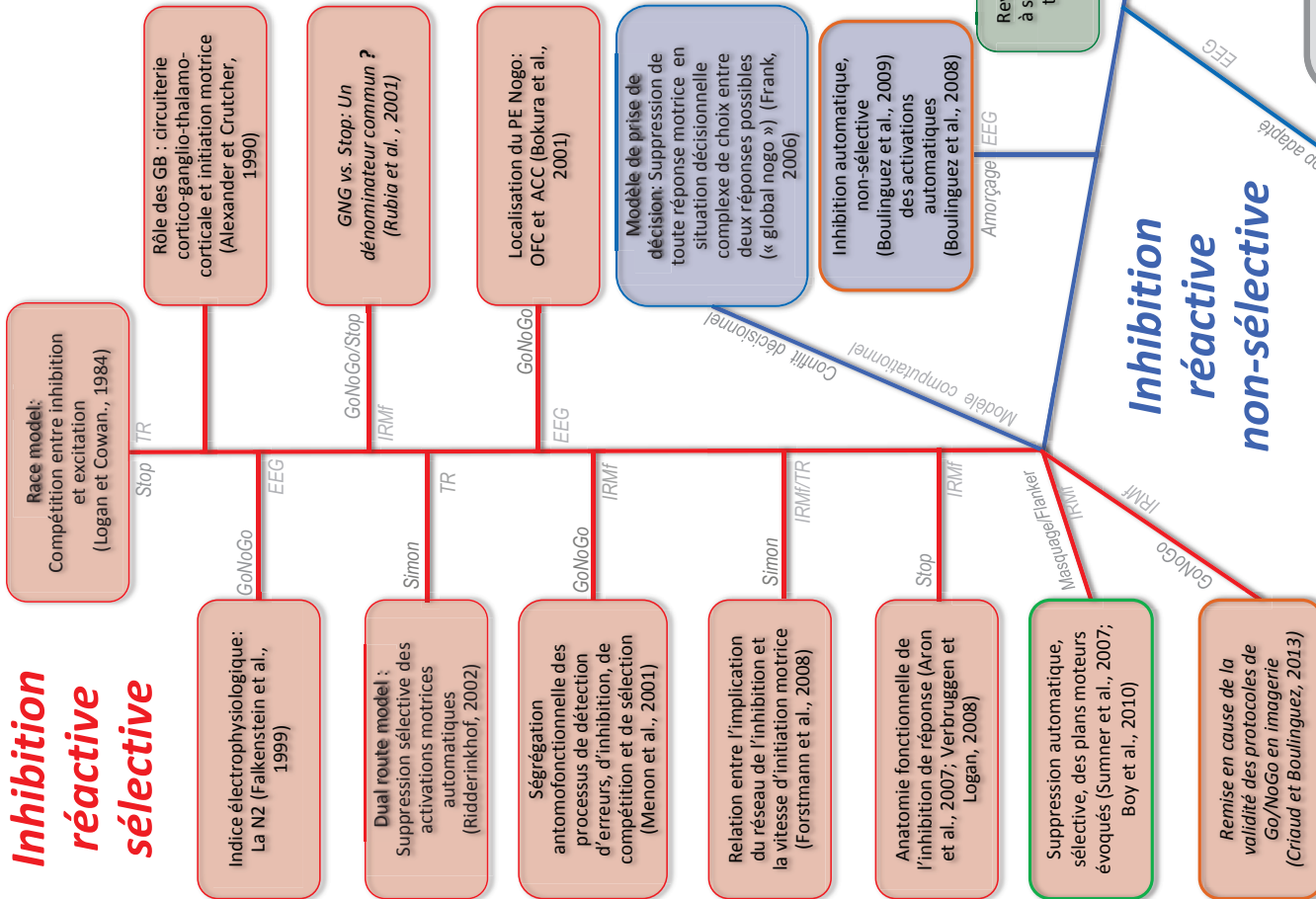
1.3 Les principaux modèles de l'inhibition de réponse

A première vue, la littérature semble plutôt claire et facile d'accès puisqu'il existe un modèle cognitif dominant (Aron, 2007; Verbruggen et Logan, 2008b) autour duquel gravitent essentiellement des questions liées à l'anatomie fonctionnelle (Aron, 2011; Swick et Chatham, 2014; Erika-Florence et al., 2014) ou à la prise en charge thérapeutique des symptômes d'impulsivité (Bari et Robbins, 2013b; Chamberlain et al., 2007). Cependant, certaines ambiguïtés, qui peuvent apparaître comme de simples nuances conceptuelles ou sémantiques, doivent être considérées attentivement. Nous voyons une différence substantielle

par exemple entre contrôle proactif et inhibition proactive, ou encore entre la sélectivité de l'inhibition dans des tâches de TR simple et la sélectivité de l'inhibition dans des tâches de TR de choix. C'est pourquoi nous proposons dans notre synthèse de catégoriser les modèles selon deux axes caractérisant les mécanismes d'inhibition inférés : leur sélectivité (sélectif vs. non-sélectif) et leur temporalité (réactif –c'est le stimulus qui déclenche l'activité inhibitrice- vs. proactif –l'activité significative opère avant l'apparition du stimulus-) (Fig. 3).

Figure 3 : Schématisation des principaux modèles de l'inhibition de réponse.

Inhibition réactive sélective



1980
1990
2010
2014
....

Inhibition proactive non-sélective

« Inhibition » proactive sélective

Questions théoriques actuelles

- Sélectif *versus* non-sélectif?
- Réactif *versus* proactif?

1.3.1 Les modèles sélectifs

1.3.1.1 Les modèles sélectifs réactifs

Cette classe de modèles est la plus large. Elle est essentiellement issue des travaux princeps qui utilisent les paradigmes du stop et du go/nogo. L'idée directrice est que l'activité inhibitrice est spécifiquement déclenchée par le stimulus qui impose de supprimer l'action en cours (stop) ou auquel il convient de ne pas réagir (nogo). La condition de référence où l'inhibition n'est pas censée être mise en jeu est constituée des essais go. Les processus d'inhibition sont supposés concurrencer directement les mécanismes excitateurs activateurs de la réponse motrice.

Le Race Model

La métaphore de la course est souvent employée pour rendre compte de cette compétition entre mécanismes co-occurrents (Race model : Logan et Cowan, 1984; Fig. 4). L'objectif pour le processus inhibiteur est d'atténuer l'activation excitatrice de façon à ce que celle-ci ne dépasse pas le seuil de déclenchement du mouvement. Dans le paradigme de go/nogo, les processus antagonistes sont déclenchés en même temps par un seul et même stimulus (nogo). Dans le paradigme de stop, les processus antagonistes sont déclenchés de manière différée.

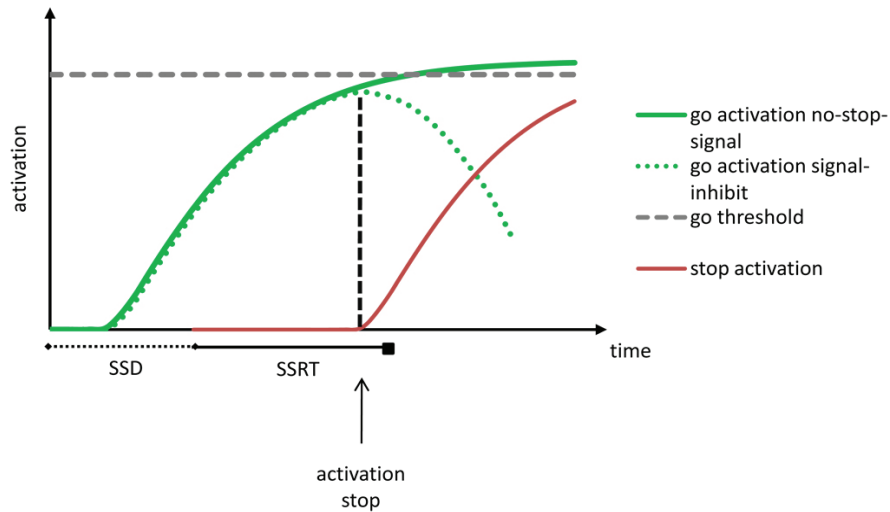


Figure 4 : le Race Model. Illustration tirée de Verbruggen et Logan (2008a)

Rappelons toutefois que la tâche de stop est tout à fait singulière car elle sollicite des mécanismes chargés de rattraper des processus moteurs déjà engagés. Le dénominateur commun entre les mécanismes inhibiteurs mis en jeu dans la tâche de stop et dans la tâche de go/nogo a été, depuis, largement questionné (e.g., Dalley et al., 2011; Eagle et al., 2008; Rubia et al., 2001; Swick et al., 2011). En outre, de manière plus générale, une méta-analyse récente a mis en évidence que la plupart du réseau anatomique classiquement attribué à l'inhibition réactive sélective serait en réalité piloté par l'engagement de ressources cognitives telles que l'attention ou la mémoire de travail sollicitées par la complexité des tâches mises en oeuvre (Criaud et Boulinguez, 2013). Il est donc nécessaire de considérer avec précaution les protocoles complexes, car ils sont susceptibles d'introduire des biais considérables en sollicitant en même temps d'autres fonctions que celle étudiée (Eagle et al., 2008; Erika-Florence et al., 2014; Swick et al., 2011).

Le Dual-Route Model

Le Dual Route model (Eimer, 1995; Forstmann et al., 2008; Kornblum et al., 1990; Ridderinkhof, 2002) rend compte de la possibilité de déclenchement de deux types de réponses : des réponses automatisées, de courte latence, et des réponses contrôlées, volontaires et de longue latence. Puisqu'il arrive fréquemment que la réponse correcte ne corresponde pas à la réponse automatiquement activée, il est nécessaire de pouvoir inhiber cette dernière. Le modèle suggère que cette inhibition s'applique sélectivement aux processus moteurs engagés dans la réponse erronée, pour laisser place à la préparation délibérée de la réponse motrice appelée par le stimulus (Fig. 5).

Ce modèle est très spécifique des tâches complexes mettant en jeu des conflits et des mécanismes de prise de décision dans des tâches de temps de réaction de choix (tâche de Simon par exemple). De fait, on peut se poser la question de savoir si ce modèle reste applicable à des protocoles expérimentaux plus simples, ou bien si, là encore, il n'y a pas une confusion des processus inhibiteurs avec ceux qui sont inhérents aux tâches complexes.

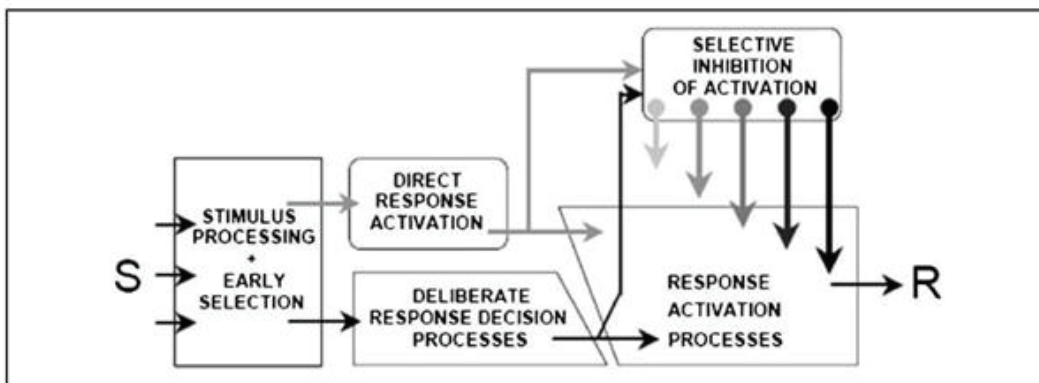


Figure 5: Le dual-route model. Architecture des processus d'activation/inhibition de la réponse motrice. L'augmentation progressive de l'inhibition sélective représente la dynamique de l'opération (i.e., le suppression n'est pas opérationnelle immédiatement après l'apparition du stimulus). S = stimulus; R = réponse. Tiré de Ridderinkhof, 2002.

Le modèle d'inhibition sélective automatique

Ce modèle s'accorde sur l'idée que les activations motrices automatiques sont intrinsèques de tout comportement plutôt qu'une catégorie à part de celle de la production de mouvement volontaire. Le modèle suggère toutefois, à la différence du précédent, que l'inhibition sélective est automatique et inconsciente (Sumner et al., 2007; Sumner, 2008; Sumner et Husain, 2008). Le facteur prépondérant ici est la modulation préalable de la sensibilité de l'inhibition qui s'applique spécifiquement à chaque effecteur par l'attention et le but de la tâche (Fig. 6).

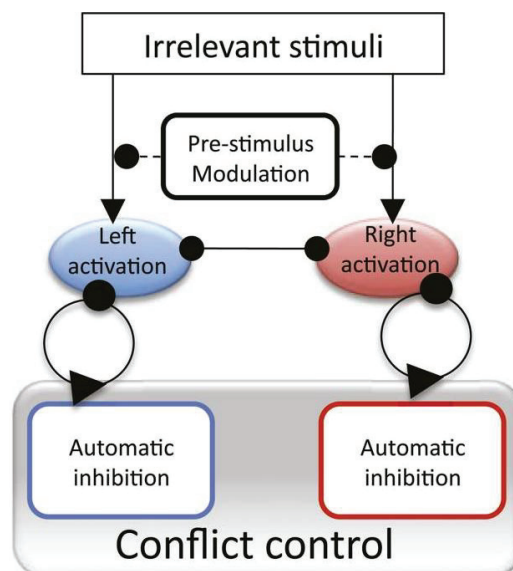


Figure 6 : Illustration de l'inhibition automatique sélective comme composante du contrôle cognitif, tiré de Boy et al., 2010a.

Ce modèle a été élaboré sur la base de la tâche dite de « masked-prime », développée par Eimer et Schlaghecken (1998, 2003) dans laquelle un indice subliminal est présenté préalablement à la cible, ce dernier pouvant être positif (« compatible ») ou négatif (« incompatible ») par rapport à la réponse à donner. Si le délai entre l'indice et la cible (SOA: stimulus onset asynchrony) est inférieur à 100ms, alors les TR seront plus rapides en condition compatible qu'incompatible. De manière intéressante, ce résultat s'inverse pour des SOA plus importants (TR plus rapides en condition incompatible). Cet effet dit de

« compatibilité négative » est interprété comme reflétant les mécanismes inhibiteurs automatiques déclenchés par le masque, qui suppriment l'activation motrice partielle causée par l'indice, stoppant alors l'interférence avec une réponse alternative à la cible (Sumner et al., 2007; Boy et al., 2008; Boy et Sumner, 2010). Cependant, cette procédure possède des biais inhérents aux méthodes générales d'amorçage destinées à tester l'attention³. Mais elle a au moins permis de susciter l'intérêt de l'utilisation de méthodes d'amorçage pour évaluer les mécanismes inhibiteurs.

1.3.1.2 Les modèles sélectifs proactifs

Ce concept jouit d'une popularité grandissante, même s'il peut paraître singulier (e.g., Aron, 2011). En effet, ces modèles essaient de comprendre comment inhiber sélectivement une action avant même que le stimulus susceptible de la déclencher ne soit apparu. Ici, le terme de contrôle proactif (e.g., Aron et al., 2011; Cai et al., 2011; Stuphorn et Emeric, 2012), parfois d'inhibition proactive (e.g., Benis et al., 2014; Zambet et al., 2011), est utilisé pour traduire la manière dont un sujet se prépare à stopper une tendance motrice probable (majoritairement lors d'une tâche de stop). On retrouve également souvent la terminologie de « préparation à stopper » pour décrire ces mécanismes de pré-activation de processus sélectifs (Aron, 2011; Jahfari et al., 2012). Il ne s'agirait donc pas d'inhibition à proprement parler, mais de préparation anticipée d'une tendance motrice spécifique (voir également Hu et Li, 2012). En ce sens, ce modèle se rapproche du modèle d'inhibition sélective automatique qui introduit cette notion de modulation proactive (Boy et al., 2010a; Sumner et al., 2007). D'ailleurs, certains auteurs qui s'interrogent sur la nature de cette activité préparatoire, l'ont

³ Il a en effet été montré grâce à l'enregistrement d'indices électromyographiques que l'inclusion de SOA courts dans ce type de protocole rendait impossible la détection des fausses alarmes induites automatiquement par les indices (Boulinguez et al., 2008). Ceci biaise considérablement les TR, pour les SOA courts seulement.

clairement interprétée comme l'expression d'une modulation attentionnelle (Mazaheri et al., 2009).

Cette ambiguïté nous ramène à la difficulté évoquée plus haut de dissociation de l'attention et de l'inhibition dans les tâches de go/nogo. Le paradigme de stop sur lequel s'appuie le concept d'inhibition proactive sélective n'échappe pas au caractère difficilement dissociable de ces deux fonctions (Erika-Florence et al., 2014). De récentes données empiriques viennent appuyer ces résultats en démontrant que l'activité de la structure cérébrale la plus communément associée à l'inhibition de réponse (rIFG, gyrus frontal inférieur droit), serait fortement associée aux traitements attentionnels dans ce type de tâche, que l'inhibition soit requise ou pas (Swick et Chatham, 2014).

1.3.2 Les modèles non sélectifs

1.3.2.1 Les modèles non sélectifs proactifs

Des travaux récents chez l'homme (Boulinguez et al., 2008, 2009; Jaffard et al., 2007, 2008), en clinique (Ballanger et al., 2009), et chez l'animal (Lo et al., 2009; Stuphorn et al., 2010) ont émis l'hypothèse selon laquelle la capacité à retenir une réponse à une stimulation reposerait sur des mécanismes de verrouillage anticipé des processus d'initiation du mouvement. L'inhibition serait donc active et effective avant l'apparition des stimuli, on parle alors d'inhibition proactive. Elle s'appliquerait évidemment indifféremment à tous les stimuli susceptibles d'être présentés, on parle alors d'inhibition non-sélective (Fig. 7). Le but de ce contrôle inhibiteur proactif est d'empêcher le déclenchement de mouvements qui seraient potentiellement inappropriés à la situation, ou non-désirés, en verrouillant le déclenchement de tout mouvement. Ce contrôle tonique serait mis en place avant la présentation de tout

stimulus, lorsque le contexte est incertain. A l’instar du dual route model développé plus haut (Eimer, 1995; Forstmann et al., 2008; Kornblum et al., 1990; Ridderinkhof, 2002), ou du modèle de Frank développé plus loin (Frank et al., 2007), la finalité serait de laisser le temps aux processus décisionnels de statuer sur la réponse pertinente à fournir. Le processus est bien sûr dynamique puisque l’inhibition doit être levée pour permettre le déclenchement des réponses volontaires, contrôlées, de longue latence.

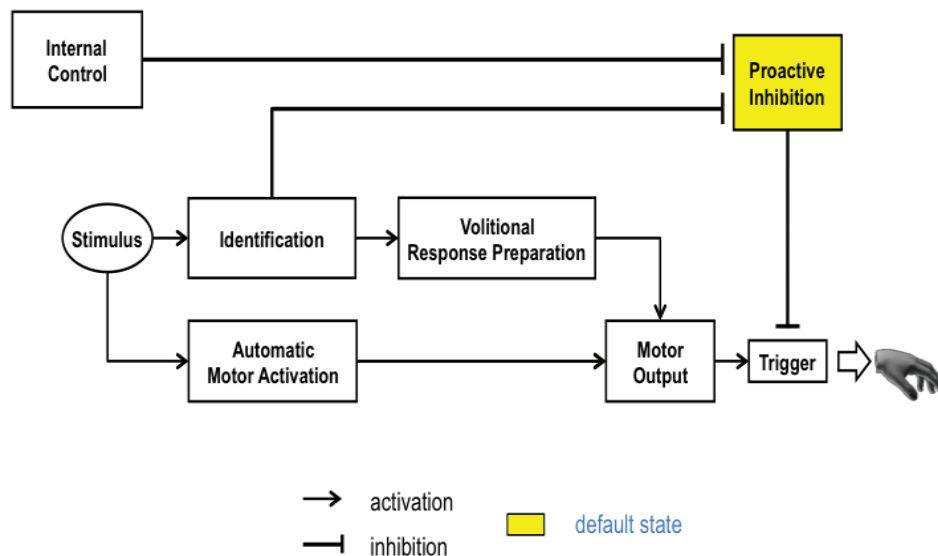


Figure 7 : Le modèle du contrôle inhibiteur proactif. L'inhibition proactive non-sélective s'applique sur les mécanismes de déclenchement du mouvement, et représente l'état par défaut du contrôle exécutif. Ce verrouillage permet de prévenir les réponses automatiques, dans le but de laisser du temps aux mécanismes de préparation volontaire de la réponse de se mettre en place. L'inhibition proactive non-sélective est déverrouillée après identification du stimulus cible. Elle peut également être déverrouillée par anticipation par un contrôle interne (lorsque le contexte encourage les réactions automatiques rapides pour tout événement à venir), ou en réaction à un signal externe réduisant l'incertitude événementielle (par exemple, un signal d'alerte). Tiré de Favre et al., 2013.

Le modèle proactif non-sélectif est le négatif du modèle réactif sélectif classique. Ici, ce n'est pas l'identification du signal nogo qui déclencherait les activations inhibitrices, mais c'est au contraire l'identification du signal go qui induirait la levée de l'inhibition (Fig. 7). Le modèle proactif non-sélectif suppose néanmoins que le contrôle inhibiteur n'est implémenté qu'en condition d'incertitude événementielle, en d'autres termes, que l'inhibition n'est pas implémentée lorsque le contexte ne recèle pas d'incertitude. Dans cette condition précise, le

sujet laisse libre court aux automatismes sensorimoteurs (Fig. 7) via les processus d'activation directe supposés par le dual route model et d'autres auteurs (Boulinguez et al., 2008; McBride et al., 2012; Sumner et Husain, 2008). Cette caractéristique est essentielle. En effet, la seule façon de mettre en évidence ces mécanismes proactifs non-sélectifs est d'utiliser une condition de contrôle dans laquelle les sujets n'implémentent pas de contrôle inhibiteur, i.e., sont certains avant le début d'un essai que la situation ne recèlera pas d'incertitude événementielle (Fig. 8). Cette condition de contrôle n'est que très rarement mise en œuvre dans la littérature. Elle peut pourtant l'être assez facilement: au moyen de protocoles en blocs, où sont présentés alternativement un bloc d'essais mixte (condition d'incertitude, tous les types essais sont mélangés et aléatoires) et un bloc de contrôle (seuls des essais go sont présentés) (e.g., Jaffard et al., 2007, 2008, Figure 8A) ; ou au moyen de designs dans lesquels un indice indique au début de chaque essai au participant la condition (incertitude ou contrôle) dans laquelle il se trouve (e.g., Criaud et al., 2012, Figure 8B). Les études qui s'affranchissent de cette critique ont mis en évidence une différence importante de TR entre les conditions avec et sans incertitude (Chikazoe et al., 2009; Tachibana et al., 1997). Cependant, mis à part dans les travaux de Jaffard et collaborateurs (2007, 2008), celle-ci est généralement attribuée à la « charge attentionnelle » qui pèse sur la condition d'incertitude par rapport à la condition de contrôle. Contrairement au modèle standard, le modèle alternatif proactif non-sélectif suggère que cette différence de TR ne reflète pas qu'un coût attentionnel, mais indexe également le temps nécessaire au déverrouillage des mécanismes d'initiation de l'action (Ballanger et al., 2009; Boulinguez et al., 2009; Jaffard et al., 2007; 2008).

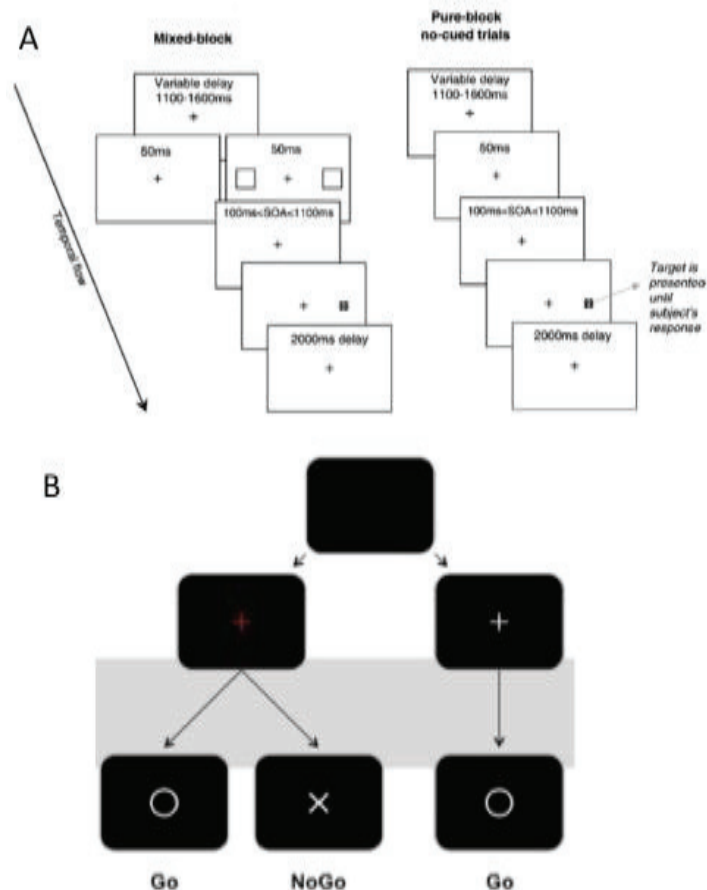


Figure 8 : Illustration de tâches adaptées à l'étude de l'inhibition proactive non-sélective. A) Tâche d'amorçage (Jaffard et al., 2008). B) Tâche de go/nogo (Criaud et al., 2012).

Ce mécanisme exécutif qui consisterait à passer d'un mode contrôlé (i.e., inhibé) à un mode automatique (non-inhibé) est par ailleurs évocateur d'autres travaux célèbres ne concernant pas directement les modèles d'inhibition (Isoda et Hikosaka, 2007; Hikosaka et Isoda, 2010). Plus récemment, il a été suggéré que l'état de verrouillage correspondrait à l'état par défaut du système exécutif, et que l'inhibition ne serait levée que pendant de courtes périodes lorsque l'opportunité se présente (Criaud et al., 2012). Encore une fois, cette conception est à l'opposé des modèles plus traditionnels.

1.3.2.2 Les modèles non-sélectifs réactifs

Les contours de cette catégorie que nous constituons à des fins de synthèse sont certainement plus flous. Elle regroupe des modèles qui intègrent, par certains aspects, au moins une composante non-sélective et réactive.

Le « Hold your Horses » Model

Ce modèle neuro-computationnel de prise de décision s'intéresse aux situations dites « gagnantes-gagnantes », de sélection d'actions motivées, dans lesquelles un choix doit être fait entre des options qui sont toutes bonnes lors de tâches probalistiques complexes (e.g., tarte à la fraise ou éclair au café en dessert ? Frank, 2006, 2011; Frank et al., 2007). Dans ce cas de situation décisionnelle complexe, le modèle suppose que *toutes* les réponses potentielles sont inhibées (au moyen d'un « signal nogo global »). Le but serait d'accorder le temps nécessaire pour décider de la meilleure option. Ce modèle est très influent dans la littérature, et il est assez étonnant que son domaine d'application se limite à des situations décisionnelles si particulières alors qu'il est très susceptible de rendre compte d'une forme de contrôle exécutif mise en jeu dès lors que la situation exige un choix, ne serait-ce que le choix de répondre ou pas (i.e., comme lors d'un go/nogo). En ce sens, le *What When Whether* modèle de Brass et Haggard va plus loin en séparant clairement les mécanismes relatifs à la décision de quelle action doit être exécutée, par rapport à ceux en lien avec le choix d'exécuter ou non cette action, et ceux impliqués dans la décision de quand l'initier (Brass et Haggard, 2008).

Le modèle du contrôle de l'impulsion

Ce mécanisme est en fait tiré d'un modèle de préparation du mouvement dans lequel plusieurs mécanismes inhibiteurs sont décrits (Duque and Ivry, 2009; Duque et al., 2010, 2012). Il suppose que différents mécanismes inhibiteurs agissent en parallèle durant la préparation de la réponse. Un de ces mécanismes est associé aux processus compétitifs opérant durant la sélection, en aidant spécifiquement à statuer sur quelle réponse doit être produite. Ce processus, dit de « compétition-résolution », a pour effet de supprimer l'activité de la réponse non-sélectionnée. Un deuxième mécanisme inhibiteur, appelé « contrôle des impulsions », est dirigé lui vers la réponse déjà sélectionnée. Il a pour but de prévenir l'initiation prématurée d'une réponse motrice, en contrôlant le moment auquel cette réponse sera exécutée (Duque et al., 2010; 2012). C'est en ce sens que les mécanismes de contrôle de l'impulsion peuvent être assimilés à une forme de contrôle inhibiteur réactif non-sélectif, même s'il s'agit là encore d'une tâche de choix qui augmente de fait la complexité de la tâche cognitive. Ce qui est particulièrement intéressant dans ce modèle, c'est qu'il distingue deux formes de contrôle inhibiteur qui sont potentiellement confondues dans les travaux classiques sur l'inhibition de réponse utilisant notamment le paradigme go/nogo.

Il existe une variété de modèles d'inhibition de réponse qui, bien que parfois présentés comme concurrents ou alternatifs, ne sont en vérité pas nécessairement mutuellement exclusifs.

1.4 Anatomie fonctionnelle de l'inhibition de réponse

Les données disponibles sont complexes et conflictuelles pour plusieurs raisons. Premièrement parce que les méthodes comportementales classiquement utilisées recèlent des biais importants très susceptibles de brouter les données anatomo-fonctionnelles. Deuxièmement parce que la littérature est très influencée par les données d'imagerie basées sur le modèle psychologique dominant sélectif réactif, dont on peut questionner au final le fait qu'il conditionne les capacités d'inhibition de réponse. Troisièmement parce que les méthodes d'imagerie sont incapables de distinguer les activités excitatrices des activités inhibitrices. Quatrièmement parce que l'inhibition de réponse engage probablement un très large réseau cortical avec de complexes interactions sous-corticales. Cinquièmement parce qu'il est tout à fait plausible que chacune des formes d'inhibition, qui ne sont probablement pas mutuellement exclusives, implique la mise en jeu de régions spécifiques.

1.4.1 Les modèles sélectifs

1.4.1.1 Les modèles sélectifs réactifs

Basés sur le modèle théorique dominant qui affirme que l'activité inhibitrice réactive est déclenchée uniquement de manière sélective, les travaux d'imagerie se sont quasi-exclusivement attachés à caractériser l'activité cérébrale phasique générée par les stimuli stop ou nogo. Les contrastes utilisés sont ainsi généralement destinés à révéler l'activité réactive caractérisant une inhibition réussie, par rapport à l'activité déclenchée par le stimulus lorsqu'aucune inhibition n'est en théorie nécessaire, ou lorsque l'inhibition requise a échoué (e.g., nogo vs go, stop vs go, nogo réussi vs nogo raté, stop réussi vs stop raté). Un large

réseau cortico/sous-cortical a été impliqué à ce jour dans l'inhibition réactive et sélective, majoritairement au travers d'études en IRMf (Alexander et Crutcher, 1990; Mink, 1996; Swick et al., 2011).

Au niveau sous-cortical

Il n'est pas possible de traiter cette partie anatomique sans y dédier une place aux différentes voies des ganglions de la base (GB), qui jouent un rôle essentiel dans les circuits moteurs. Ils permettent l'intégration et le couplage des différentes boucles motrices et exécutives corticales.

Par défaut, avant l'initiation d'un mouvement, le GPi (globus pallidus interne) inhibe toniquement le thalamus, ce qui a pour conséquence d'atténuer l'activité de ses cibles thalamocorticales (Fig. 9). Lorsqu'une commande motrice est initiée, le signal en provenance des structures corticales motrices excite le striatum qui inhibe le GPi, avec pour conséquence la levée de l'inhibition tonique des neurones moteurs corticaux. Cette voie est appelée la voie directe. La voie indirecte relie le striatum au GPe. Ce dernier projette à la fois sur le GPi et le STN. Elle a pour fonction d'augmenter le niveau de l'inhibition tonique. En d'autres termes, la voie indirecte freine les effets normaux de la voie directe. Elle serait plutôt spécifique des mécanismes de sélection de réponse (Alexander et Crutcher, 1990). Une troisième voie, la voie hyperdirecte, peut-être recrutée s'il convient d'inhiber une réponse à un stimulus en cours de préparation. Cette voie repose sur l'excitation directe du NST (noyau sous-thalamique) par le cortex frontal, qui active à son tour le GPi dont l'action sur le thalamus est inhibitrice. Ainsi, les cibles thalamocorticales subissent une inhibition qui réduit l'activation motrice en cours.

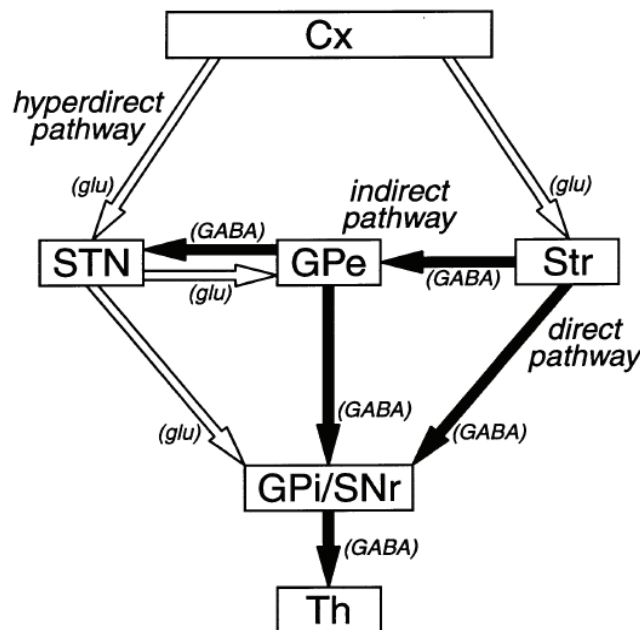


Figure 9 : Les différentes voies des ganglions de la base (Nambu et al., 2002)

Mis à part l'activité du GPi qui serait tonique et spontanée, il est suggéré que l'activation des structures d'entrée des GB par les différentes régions identifiées du cortex est de type phasique, en accord avec la théorie du race model. La question la plus débattue reste de savoir quels sont les sites corticaux qui exercent une influence sur l'activité des GB.

Au niveau cortical

La plupart des études orientées sur l'inhibition réactive sélective révèlent une dominance globale de l'hémisphère droit dans l'inhibition de réponse, avec l'implication récurrente du cortex pré-frontal dorsolatéral (dLPFC), et du gyrus frontal inférieur droit (rIFC) (Aron et al., 2004; Aron et Poldrack, 2006; Zheng et al., 2008). Or, certains indices laissent à penser, contrairement à ce qui est affirmé par Chambers et collaborateurs (Chambers et al., 2009), que les réseaux cérébraux supportant l'inhibition réactive sélective ne se recoupent que peu entre les tâches de stop et de go/nogo. La question étant encore aujourd'hui ardemment débattue, nous nous appuyons sur la méta-analyse de Swick et collaborateurs dédiée à cette question

(Swick et al., 2011). En effet, la validité statistique de la méthode offre des arguments robustes.

Tâche de go/nogo

Pour la tâche de go/nogo, les contrastes nogo vs go (Garavan et al., 1999; Konishi et al., 1998; McNab et al., 2008), nogo réussi vs nogo raté (Menon et al., 2001), ou bien certaines variantes comme nogo-comptés vs nogo-simples (Mostofsky et al., 2003) ont pointé la mise en jeu d'un large réseau regroupant les ganglions de la base (le STN –noyau sous-thalamique- (Van den Wildenberg et al., 2006); le striatum (Zandbelt et Vink, 2010)), les structures corticomotrices de la voie directe (la SMA -aire motrice supplémentaire- (Mostofsky et al., 2003); le PMC -cortex pré-moteur (Picton et al., 2007); M1 -cortex moteur primaire- (Stinear et al., 2009; Aron, 2011)), les structures frontales pilotant la voie hyperdirecte (le DLPFC -cortex pré-frontal dorso latéral- (Garavan et al., 2006; Kelly et al., 2004), et le VLPFC -cortex pré-frontal ventro latéral- (Garavan et al., 2006; Liddle et al., 2001); l'IPC -cortex pariétal inférieur- (Garavan et al., 1999, 2006; Menon et al., 2001; Rubia et al., 2001); l'ACC -cortex cingulaire antérieur- (Garavan et al., 2006; Menon et al., 2001; Rubia et al., 2001); l'IFC -cortex frontal inférieur- (Aron, 2007); accompagnés de la pré-SMA -aire pré-motrice supplémentaire- et SMA -aire motrice supplémentaire- (Isoda et Hikosaka, 2007; Sumner et al., 2007; Duann et al., 2009; Jahfari et al., 2011)). Parmi ces études, la plupart ont révélé une dominance de l'hémisphère droit dans l'inhibition de réponse (Swick et al., 2011).

La robuste méta-analyse de Swick et collaborateurs rapporte pour sa part que les régions les plus significatives sont, dans l'ordre de vraisemblance d'activation pour chaque cluster identifié : l'insula droite, le lobule pariétal inférieur droit, le gyrus frontal médial droit, le putamen gauche, le gyrus frontal supérieur gauche, le précunéus droit, le gyrus temporal supérieur droit, le lobule pariétal inférieur gauche, le gyrus occipital inférieur droit, le gyrus

fusiforme gauche, le gyrus frontal inférieur gauche, le gyrus frontal médian droit, le noyau caudé droit, le gyrus cingulaire droit et le lobule pariétal inférieur gauche (Swick et al., 2011).

Tâche de stop

Pour la tâche de stop, les contrastes réalisés sont le plus communément destinés à révéler les structures plus activées dans la condition stop que dans la condition go (Aron et Poldrack, 2006 ; Chikazoe et al., 2009 ; Zheng et al., 2008), ou bien différemment activées dans les conditions stop réussi et stop raté (Boehler et al., 2010; Rubia et al., 2003). Le réseau généralement attribué à cette tâche comprend le DLPFC –cortex frontal dorso-latéral-(Hughes et al., 2014); le vLPFC –cortex pré-frontal dorso-ventral- (Aron et al., 2004); le complexe SMA/pré-SMA (Mostofsky et al., 2003; Sebastian et al., 2013); le rIFC -cortex frontal inférieur droit- (Aron et al., 2007; Chambers et al., 2006; Sebastian et al., 2013); l'ACC –cortex cingulaire antérieur- (Dambacher et al., 2014; Rubia et al., 2001); le STN -noyau sous-thalamique- (Aron et Poldrack, 2006; Duann et al., 2009) et l'insula (Rubia et al., 2001).

La méta-analyse de Swick et collaborateurs rapporte pour sa part que les régions les plus significatives sont, dans l'ordre de vraisemblance d'activation pour chaque cluster identifié : l'insula gauche (et par extension le thalamus droit, le putamen gauche et le gyrus cingulaire droit), l'insula droite (ainsi que le gyrus frontal inférieur droit), le gyrus frontal médial droit (et le lobule pariétal inférieur droit), les gyri temporaux supérieurs et médian gauches, le gyrus occipital inférieur droit, le gyrus frontal supérieur gauche, le gyrus frontal médian droit, le lobule pariétal supérieur gauche, le gyrus précentral gauche, le gyrus occipital médian gauche, le gyrus temporal supérieur droit et le lobule pariétal supérieur droit (Swick et al., 2011).

Dans leur méta-analyse, Swick et collaborateurs vont plus loin en isolant les régions communément activées par les deux tâches. Seuls des recouvrements anatomiques au niveau du cortex insulaire droit et de la SMA/pré-SMA sont observés (Fig. 10).

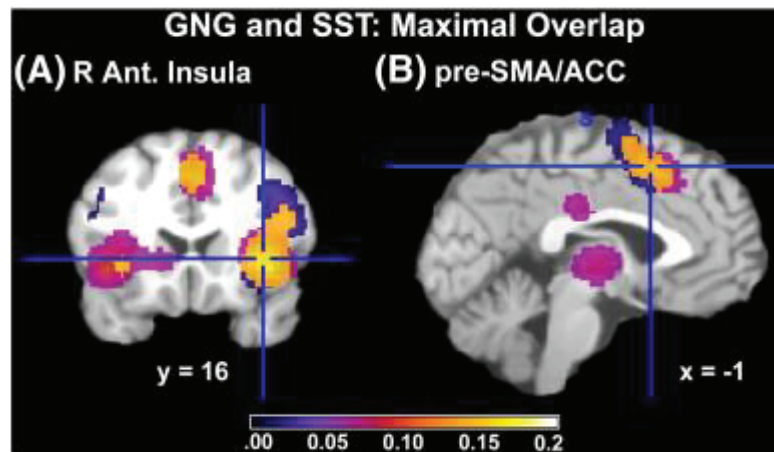


Figure 10 : Recouvrements anatomo-fonctionnels entre les processus impliqués dans la tâche de go/nogo et ceux impliqués dans la tâche de stop. L'échelle de couleur représente les valeurs statistiques ALE, et vont de 0 à 0.05 (bleu) pour les voxels retrouvés seulement dans la tâche de go/nogo, de 0.05 à 1 pour les voxels retrouvés dans la tâche de stop uniquement (rose-rouge), et de 0.1 à 0.2 pour les voxels communs aux deux tâches (orange-jaune). A) Coupe coronale centrée sur l'insula antérieure. B) Coupe sagittale incluant le gyrus frontal supérieur médial et le cortex cingulaire antérieur dorsal. Tiré de Swick et al., 2011.

Cette observation peut suggérer plusieurs choses. Tout d'abord, comme l'interprètent les auteurs, ces résultats laissent envisager l'idée que les structures identifiées séparément dans chacune des tâches ne joueraient pas de rôle direct dans l'inhibition de réponse réactive sélective, et que le cœur du processus commun d'inhibition se trouverait dans l'insula et la SMA. En d'autres termes, la grande majorité des régions identifiées dans ces tâches ne supporterait que des processus corollaires, notamment attentionnels, difficilement dissociables des mécanismes d'inhibition à proprement parler. Cette interprétation rejoint les critiques évoquées en amont relatives aux nombreux facteurs confondants induits par les méthodes psychophysiques classiques. Ce constat doit en plus être rapporté au fait que l'activation de régions communes ne signifie pas nécessairement la mise en œuvre de processus identiques, conformément à l'idée selon laquelle ces régions supportent de multiples fonctions (e.g., Kurth et al., 2010; Nachev et al., 2008). A l'opposé, ces données peuvent également suggérer

qu'il existe des réseaux inhibiteurs distincts, spécifiquement impliqués dans chacune des deux tâches, avec un dénominateur commun relativement restreint. Nous ne privilégions toutefois pas cette hypothèse étant donné le nombre de travaux montrant le rôle des autres structures corticales, notamment frontales latérales, dans les processus très susceptibles d'être confondus avec l'attention, la décision, le conflit ou la mémoire de travail dans les tâches d'inhibition (Criaud et Boulinguez, 2013; Duann et al., 2009 ; Erika-Florence et al., 2014 ; Sharp et al., 2010).

Pour comprendre la divergence majeure entre la méta-analyse de Swick et collaborateurs et une grande partie de la littérature, il est important de noter que les études ayant révélé les structures cérébrales les plus fréquemment associées à l'inhibition réactive sélective (cortex pré-frontal dorsolatéral (DLPFC), et du gyrus frontal inférieur droit (rIFG)) ont pour beaucoup utilisé des analyses en régions d'intérêt (ROI) (e.g., Aron et al., 2007; Enriquez-Geppert et al., 2010; Jahfari et al., 2010) sur la foi de travaux princeps (Aron et al., 2003; 2004). Ces données, nombreuses et influentes, ne peuvent évidemment pas être incluses dans une méta-analyse des données cerveau entier. Elles sont par contre très souvent citées pour signifier par exemple que le rIFG joue le rôle clef dans l'inhibition de réponse.

Concernant les autres modèles de l'inhibition réactive sélective, la quantité de travaux en neuroimagerie est moins conséquente. Le modèle du dual-route incrimine de façon non surprenante la pré-SMA dans la résolution du conflit et la sélection de la réponse appropriée, tandis ce que le rIFC contribuerait à la suppression de l'activation partielle initiale et l'exécution de la réponse motrice incorrecte (Forstmann et al., 2008). Les travaux issus du modèle d'inhibition sélective automatique attribuent quant à eux à la SMA (SMA proper) un rôle prépondérant dans la suppression automatique des plans moteurs (Boy et al., 2010a; Sumner et al., 2007).

Dans sa revue de 2011, Aron expose les limites du modèle réactif sélectif du contrôle inhibiteur, qu'il a lui-même grandement contribué à élaborer. Il propose d'intégrer aux travaux futurs l'idée que les capacités d'inhibition de réponse pourraient reposer en partie sur des mécanismes anticipateurs opérant avant même la présentation des stimulations.

1.4.1.2 Les modèles sélectifs proactifs

Les études d'imagerie ayant exploré le modèle d'inhibition proactive sélective, plus récent, sont plus rares. Les structures cérébrales incriminées sont semblables à celles sous-tendant l'inhibition réactive sélective mise en jeu dans la tâche de stop. Cette observation n'est pas surprenante dans la mesure où le concept fait plutôt référence à une forme de pré-activation du réseau de l'inhibition réactive sélective qu'à une inhibition motrice anticipée à proprement parler. Ainsi, le rIFC reste la structure la plus souvent retrouvée (Aron, 2011; Jahfari et al., 2010), accompagnée de la pré-SMA (Chikazoe et al., 2009) et du NST (Benis et al., 2014). Ces structures sont ici souvent considérés comme s'activant par avance pour anticiper l'action à annuler. Dans une revue récente, un rôle plus général du SMC (supplementary motor complex), incluant la SMA, la pré-SMA et le SEF (supplementary eye field) est associé au contrôle proactif, qui désigne ici l'ajustement de la sélection et de l'anticipation des processus préparatoires de la réponse (Stuphorn et Emeric, 2012). Ce constat est parfaitement en phase avec la critique formulée plus haut concernant la confusion entre ajustement du niveau de préparation motrice de la réponse et inhibition de la réponse (Jahfari et al., 2012).

1.4.2 Les modèles non-sélectifs

1.4.2.1 Les modèles non-sélectifs proactifs

Peu d'études se sont attachées à déterminer les composantes anatomo-fonctionnelles de ce modèle alternatif récent. Malheureusement, l'activité métabolique induite par le contrôle inhibiteur proactif est invisible lors des contrastes classiquement utilisés en neuroimagerie (nogo vs go, essais amorcés vs non-amorcés...). En effet, cette fonction étant censée être impliquée dans chacune des conditions comparées, l'activité induite par ce contrôle ne survit pas aux contrastes appliqués (Criaud et Boulinguez, 2013).

Une de ces études réalisée en IRMf a mis en évidence le réseau qui sous-tendrait une partie de ces mécanismes inhibiteurs proactifs au moyen d'une tâche d'amorçage similaire à celle présentée dans la figure 8A. Ce contrôle sur-activerait un réseau pariéto-frontal composé du cortex frontal dorso-médial (dmFC) et du précunéus/cortex cingulaire postérieur (PCC), ainsi que du lobule pariétal inférieur gauche (IPL)/gyrus temporal moyen. Les régions hypo-activées par ce contrôle pendant la période pré-stimulus seraient composées d'un circuit moteur incluant le cortex moteur primaire (M1), l'aire motrice supplémentaire (SMA) et le putamen (Jaffard et al., 2008). Ce pattern d'activité (Fig. 11) renforce la plausibilité de l'hypothèse d'une modulation anticipée de l'activité des réseaux moteurs et plus particulièrement des régions impliquées dans le déclenchement de réponse (Jaffard et al., 2008). Une récente étude clinique manipulant directement l'activité des ganglions de la base au moyen de la SCP complète le tableau en attribuant un rôle central au NST dans le fonctionnement du contrôle inhibiteur proactif et dans ses dysfonctionnements dans la maladie de Parkinson (Favre et al., 2013). Malheureusement, ce type d'étude comportementale avec des patients implantés n'est pas compatible avec la plupart des méthodes d'imagerie cérébrale.

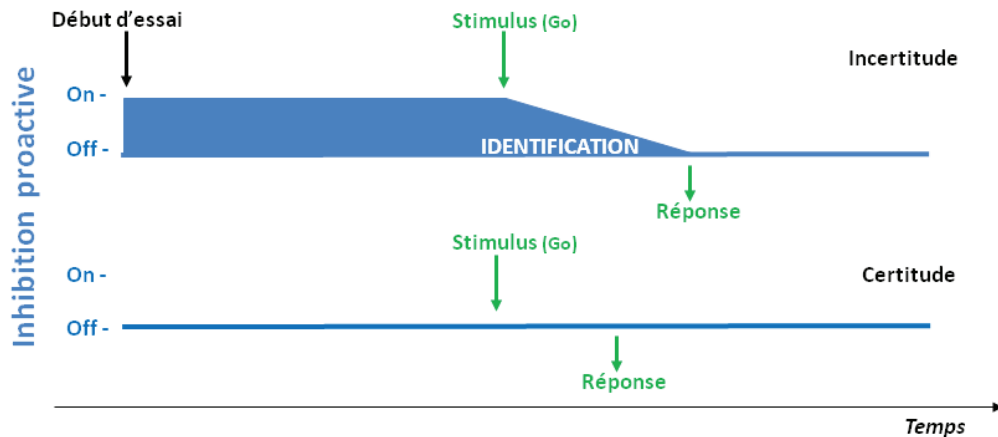


Figure 11 : Modélisation de l'activité du contrôle inhibiteur proactif. Lorsqu'une situation véhicule de l'incertitude (e.g., lorsque le sujet sait que différents stimuli sont susceptibles d'être présentés (go ou nogo, amorce ou cible), mais qu'un seul exige une réponse (go), elle nécessite l'implémentation d'un verrouillage anticipé de tout déclenchement de mouvement. Le but est d'éviter tout risque de fausse alarme (e.g., réponse au nogo). C'est l'identification du stimulus qui permettra, le cas échéant, de lever l'inhibition et d'initier la réponse. Seule une condition dans laquelle aucune incertitude ne pèse sur la nature des stimuli potentiels autorise la levée anticipée de l'inhibition (partie basse du graphique).

Une critique majeure de ces travaux réside dans le fait que ce réseau a été révélé sur la base d'une tâche d'amorçage pour laquelle l'inhibition de réponse n'est pas explicitement requise. Même s'il semble clair que ce type de tâche implique directement de l'inhibition de réponse, son caractère relativement complexe engage nécessairement l'entrejeu d'autres processus cognitifs, au premier rang desquels la composante attentionnelle (Fan et Posner, 2004; Fan et al., 2005). Les activations observées pourraient ainsi refléter le monitoring de l'action nécessaire en situation d'attente d'un stimulus (Chevrier et al., 2007), le monitoring de conflit (Garavan et al., 2003), le traitement des erreurs (e.g., Menon et al., 2001), l'attention sélective (e.g., Rubia et al., 2005) et l'attention motrice (e.g., Rushworth et al., 2003). De fait, ces résultats nécessitent d'être reproduits dans une tâche sollicitant explicitement des mécanismes d'inhibition de réponse, tout en minimisant la sollicitation des processus cognitifs corollaires susceptibles de confondre l'activité d'intérêt (Criaud et Boulinguez, 2013).

1.4.2.2 Les modèles non-sélectifs réactifs

Il s'agit du modèle de l'inhibition qui possède le moins d'évidences anatomo-fonctionnelles. En effet, le modèle du contrôle de l'impulsion est issu de travaux en TMS n'offrant pas la possibilité d'une exploration anatomo-fonctionnelle complète. Ces données (Duque and Ivry, 2009; Duque et al., 2010, 2012) montrent que le cortex latéral préfrontal joue un rôle dans les mécanismes de « compétition-résolution », et le cortex pré-moteur dorsal dans la phase de « contrôle des impulsions » (Duque et al., 2012). Le modèle de Frank et collaborateurs n'utilise pas plus de méthode de neuroimagerie. Il est basé sur un travail de modélisation mathématique de données comportementales tirées notamment de travaux chez des patients parkinsoniens stimulés dans le NST (Frank et al., 2007). Ce modèle place le NST au cœur du contrôle de la sélection de réponse et de la prise de décision lors de situations conflictuelles. Ce noyau est mis en relation avec le cortex pré-moteur et le GPe (Frank et al., 2007). De récentes études électrophysiologiques et électroencéphalographiques ont néanmoins apporté des données partiellement compatibles avec ce modèle computationnel. Tout d'abord, Boulinguez et collaborateurs (2009) ont montré qu'aussi bien les stimuli go que les stimuli nogo généraient des PE classiquement interprétés comme des marqueurs de l'inhibition de réponse (N2) par rapport à une condition de contrôle ne requérant pas d'inhibition, i.e., que l'inhibition de réponse dans une tâche de go/nogo pourrait être non-sélective. Ces travaux n'ont malheureusement pas localisé les sources cérébrales responsables de cette modulation, mais il a été suggéré que le générateur principal de la N2 se trouverait au niveau de structures médiales telles que le cortex cingulaire antérieur et la SMA (Kropotov et al., 2009; voir Chapitre 2). Plus récemment, Benis et al. (2014) ont confirmé au moyen d'une tâche de stop adaptée, chez des patients parkinsoniens neurostimulés dans le NST, le rôle clef de cette structure dans l'implémentation du signal d'inhibition non-sélective. Cependant, les

seules données fonctionnelles disponibles provenant des électrodes implantées dans le NST (analyses en LFP), aucune inférence sur les modulations corticales associées n'est possible. Néanmoins, une avancée majeure de ces travaux réside dans le lien qui y est établi entre contrôle inhibiteur réactif non-sélectif et contrôle proactif. Plus précisément, il est suggéré que deux dynamiques temporelles d'activation du STN implémenteraient deux formes de contrôle cognitif : les signaux d'arrêt réactifs seraient supportés par des réponses précoces du STN, tandis que les signaux d'arrêt proactifs seraient médiés par une activité plus soutenue du noyau, qui prédirait les performances inhibitrices des sujets durant la tâche de stop (Benis et al., 2014).

Les études d'imagerie sont contradictoires, controversées ou incomplètes. Seuls la SMA et le STN semblent impliqués de façon consistante, mais leur rôle exact reste mal compris. Ceci est possiblement dû au fait que ces régions ne supportent peut-être pas une fonction unique d'inhibition.

1.5 Comment contourner les limites des travaux existants ?

Quel modèle ?

Avant tout, il est important de rappeler que les mécanismes inhibiteurs détaillés dans cette partie introductive ne sont selon nous pas forcément mutuellement exclusifs, mais concourent plus probablement ensemble à l'optimisation de l'inhibition de réponse. Bien qu'il existe un modèle dominant et des méthodes standardisées, cette possible pluralité de mécanismes doit être envisagée pour mieux comprendre l'inhibition de réponse et ses dysfonctionnements. L'observation simultanée de ces différentes activités inhibitrices potentielles est nécessaire pour répondre à cette question, mais elle nécessite un certain nombre d'amendements méthodologiques.

Quelles méthodes psychophysiques ?

Tout d'abord, il est important d'utiliser la tâche expérimentale la plus simple possible afin d'éviter que la sollicitation des fonctions cognitives mises en jeu dans les tâches cognitives complexes trop souvent mises en œuvre dans la littérature ne confonde les processus d'intérêt. Ensuite, il semble important de construire des protocoles qui permettent de tester en même temps plusieurs des mécanismes potentiels d'inhibition de réponse. Cette possibilité est offerte par des modifications peu coûteuses des designs expérimentaux, comme l'ajout d'une simple condition de contrôle dans laquelle aucune forme d'inhibition n'est potentiellement requise (Fig. 12).

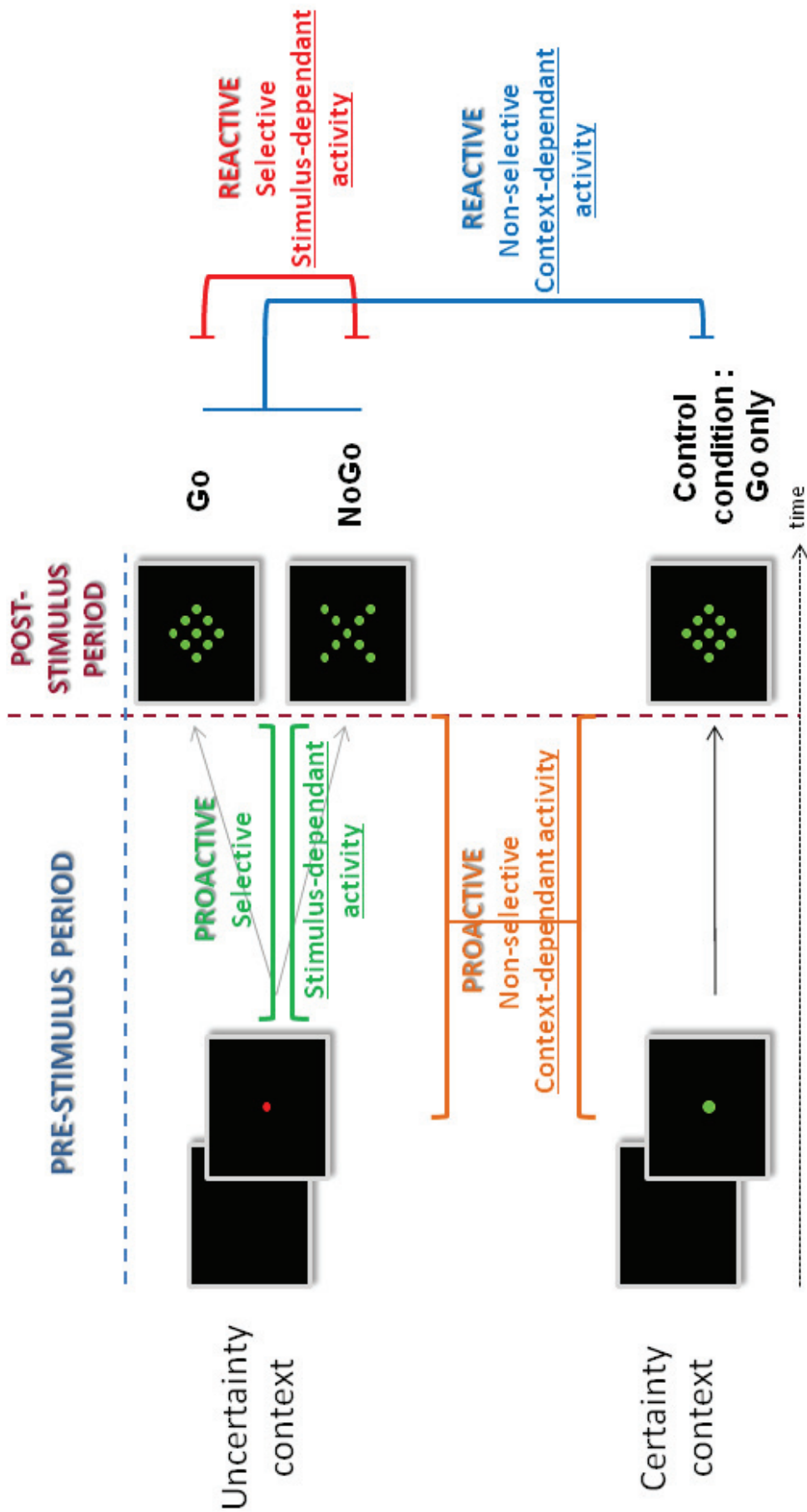


Figure 12 : Schématisation des 4 mécanismes de l'inhibition de réponse potentiellement engagés lors d'un protocole de Go/NoGo adapté.

Quelle méthode d'analyse de l'activité cérébrale ?

Les méthodes d'imagerie classiquement utilisées dans le domaine possèdent des limites difficiles à contourner : mesure indirecte de l'activité neuronale, et nature excitatrice ou inhibitrice du signal impossible à définir, (Buzsaki et al., 2007; Logothetis, 2008), résolution temporelle insuffisante pour caractériser la dynamique cérébrale de mécanismes co-occurents dans la fenêtre temporelle d'intérêt (Kim et al., 1997), impossibilité de mise en œuvre d'analyses événementielles en TEP etc... Si elles paraissent optimales pour identifier des marqueurs psychophysiologiques de l'inhibition, les méthodes magnéto/électroencéphalographiques semblent à première vue encore plus limitées dans leur capacité à identifier l'anatomie fonctionnelle du contrôle inhibiteur. Cependant, nous croyons que ces limites peuvent être plus facilement contournées en appliquant un ensemble de méthodes avancées de traitement du signal.

Dans le but d'avoir la vision la plus complète possible des mécanismes fonctionnels et des structures neuro-anatomiques sous-tendant chacun des modèles de l'inhibition de réponse, il paraît essentiel d'épurer et d'adapter le protocole psychophysique utilisé, ainsi que d'optimiser les méthodes propres à l'analyse de l'activité cérébrale choisie.

Chapitre 2 : L'électroencéphalographie, un outil privilégié

pour l'étude de l'inhibition de réponse ?

2.1 Certainement...

L'intérêt de l'utilisation de l'EEG dans notre problématique est double. Il s'agit essentiellement de permettre d'isoler l'activité inhibitrice en recherchant sa signature spectrale, et d'en optimiser l'analyse de la dynamique temporelle. L'idée directrice de ce chapitre est de dresser un état des lieux des méthodes utilisées dans le domaine, d'identifier les obstacles potentiels et d'envisager, le cas échéant, des moyens d'optimisation de l'outil.

2.2 ... à condition d'aller plus loin que l'onde N2 ! Revue de la littérature et analyse systématique.

Fortement influencées par le modèle théorique dominant, les études EEG de l'inhibition de réponse ont isolé un indice électrophysiologique censé rendre compte des processus sous-tendant l'inhibition comportementale (Falkenstein et al., 1999). Cet indice, la N2 (ou N200) est un potentiel évoqué (PE) par le stimulus auquel il convient de ne pas répondre. Il s'agit d'une onde négative ayant une topographie fronto-centrale qui apparaît environ 200 à 300 ms après la présentation du stimulus. La majorité des travaux qui l'ont observée ont été conduits au moyen de tâches de go/nogo et de stop, en utilisant les contrastes classiques entre essais go et nogo/stop (Bokura et al., 2001; Eimer, 1993). Certaines de ces études EEG ont essayé de localiser les sources cérébrales qui seraient à l'origine de ce potentiel évoqué, mais leur nombre est plutôt limité par rapport aux études IRMf menées dans le même temps (Kropotov et Ponomarev, 2009; Kropotov et al., 2011), et les méthodes utilisées sont assez faillibles

(Tang, 2010). En conséquence, outre le fait que de par sa nature cet indice ne peut refléter que des mécanismes sélectifs et réactifs, on constate une grande disparité des résultats et des interprétations du rôle exact et des sources cérébrales de ce PE.

Le travail de revue proposé ici s'inscrit dans la continuité d'une récente analyse de la littérature qui remet en cause le fait que la N2 soit un indicateur fiable des mécanismes d'inhibition de réponse (Huster et al., 2013). Notre travail va néanmoins plus loin que celui de Huster et collaborateurs. Notre objectif étant de proposer des solutions méthodologiques et techniques pour dépasser ce constat, nous avons procédé à une revue systématique des méthodes employées dans les 101 articles les plus récents et les plus cités, accompagnée d'une méta-analyse des principales variables électroencéphalographiques.

Article 1 : Albares et al. (Submitted). The electroencephalographical markers of response inhibition: Why should we and how can we go beyond the N2 component ? Neuroscience & Biobehavioral reviews

1 **The electroencephalographical markers of response inhibition:**

2
3 **Why should we and how can we go beyond the N2 component?**

4
5
6
7
8
9
10
11
12 Marion Albares ^{a,b,c}

13
14 Guillaume Lio ^{a,b,c}

15
16
17 Philippe Boulinguez ^{a,b,c,*}

18
19
20
21
22 ^a Université de Lyon, F-69622, Lyon, France

23
24 ^b Université Lyon 1, Villeurbanne

25
26
27 ^c CNRS, UMR5229, Centre de Neurosciences Cognitives, Bron, France

28
29
30
31
32 * Corresponding author:

33
34 Philippe Boulinguez

35
36 CNC, ISC, 67 Bd Pinel

37
38 69675 BRON cedex, France

39
40 Phone number: 33 (0)4 37 91 12 22

41
42 Fax number: 33 (0)4 37 91 12 10

43
44 pboulinguez@isc.cnrs.fr

Abstract

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Response inhibition is a pivotal component of executive control which is especially difficult to assess. Indeed, it is a substantial challenge to gauge brain-behavior relationships because this function is precisely intended to suppress overt measurable behaviors. A further complication is that no single neuroimaging method has been found that can disentangle the accurate time-course of concurrent excitatory and inhibitory mechanisms. Here, we argue that this objective can be achieved with electroencephalography, on some conditions. Based on a systematic review, we emphasize that the standard event-related potential N2 (N200) is not an appropriate marker of response inhibition. We provide guidelines for assessing brain dynamics of response inhibition with EEG. This includes the combined use of inseparable data processing steps (source separation, source localization, single-trial and time-frequency analyses) as well as the amendment of the classical experimental designs to enable the recording of different kinds of electrophysiological activity predicted by different models of response inhibition. We conclude with an illustration based on recent findings of how fruitful this approach can be.

Keywords

Response inhibition, go/nogo, EEG, N200, N2, source separation, source localization, alpha oscillations, beta oscillations.

Contents

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
1. Electromagnetic encephalography as an essential method to assess a key-process of executive control
2. The N2 as the standard psychophysiological marker of response inhibition processes
3. Why should we go beyond the N2 component?
 - a. A substantial part of the electrophysiological activity contributing to the N2 component may be attributable to corollary cognitive processes
 - b. N2 is too late to index processes that are supposed to suppress automatic motor activations
 - c. Resources are now available to cope with technical obstacles and data processing challenges
4. How can we go beyond the N2 component?
 - a. By amending experimental designs
 - b. By using advanced source separation
 - c. By applying time-frequency analyses
 - d. By performing single-trial analyses
 - e. By implementing source localization
 - f. Illustration of potential benefits
5. Conclusion

Acknowledgements

References

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1- Electromagnetic encephalography as an essential method to assess a key-process of executive control

Response inhibition, the ability to suppress undesired or inappropriate pre-potent responses to stimuli, is considered a fundamental component of executive control (Aron, 2011; Barkley, 1997; Chambers et al., 2009; Hofmann et al., 2012; Miyake et al., 2000). Yet, the involvement of response inhibition is certainly not limited to situations where refraining from reacting to stimuli or stopping ongoing actions is explicitly required, as in the standard methodology precisely designed to isolate inhibition-specific processes (Sebastian et al., 2013; Swick et al., 2011). The involvement of response inhibition mechanisms is likely to go far beyond that. For instance, attention and response inhibition are intrinsically related and quite difficult to disentangle (Erika-Florence et al., 2014). First, because the functions interact, attention to changes in the environment is necessary to detect stimuli that signal the need to inhibit the current course of action (Bari and Robbins, 2013; Criaud and Boulinguez, 2013). Second, because the functions are confounded when using standard psychophysical methods, using cues to manipulate alertness or orienting involves strong executive, inhibitory control that largely accounts for the behavioral “attentional” effect (Albares et al., 2011; Jaffard et al., 2007). As another example of its major role in various aspects of behavior, it is noteworthy that response inhibition is an intrinsic part of decision-making as well (Burle et al., 2004; Frank, 2006; Frank et al., 2007). From a clinical perspective, failures of response inhibition are thus likely to lead to a broad spectrum of disorders in various psychiatric and neurological conditions (Aron and Poldrack, 2005; Ballanger et al., 2009; Bari and Robbins, 2013; Benis et al., 2014 ; Casey et al., 1997; Chamberlain et al., 2005; Chamberlain and Sahakian, 2007; Dalley et al., 2011; Favre et al., 2013; Fineberg et al., 2014 ; Frank et al., 2007). However, although

1 response inhibition is a cornerstone of cognitive control, its psychological and
2 neurobiological bases are still a matter of debate and controversy (Aron, 2011; Bari and
3
4 Robbins, 2013; Criaud and Boulinguez, 2013; Erika-Florence et al., 2014; Swick and
5
6 Chatham, 2014).
7

8
9 There are a number of possible reasons for the lack of a general consensus on
10 response inhibition, that are probably linked to the multifaceted aspect of the construct and
11 the specific difficulty of assessing the psychophysiological correlates of a function which
12 is precisely intended to suppress overt measurable behavior. We refer the reader to
13 extensive reviews for thorough theoretical discussion (Aron, 2011; Bari and Robbins,
14 2013; Criaud and Boulinguez, 2013; Dalley et al., 2011; Garavan et al., 2002). Here, we
15 will rather focus on the methodological obstacles in the way of analysis of inhibition-
16 related brain activity that cloud our understanding of the issue. Indeed, beyond the
17 difficulty of disentangling executive from other cognitive and motor functions in
18 behavioral paradigms, it is a real challenge to assess the functional anatomy of inhibitory
19 control because brain imaging techniques are not very powerful at unravelling the time
20 course of concurrent excitatory and inhibitory mechanisms. In particular, neuroimaging
21 studies that rely on blood oxygenation level-dependant (BOLD) signals are unable to
22 distinguish between neural excitation and inhibition (Buzsáki et al., 2007; Logothetis,
23 2008). In addition, fMRI does not have sufficient temporal resolution to determine the
24 relative timing of different activities occurring during the small time-window (i.e., the
25 reaction time -RT- period) during which response inhibition must occur, which typically
26 unfolds over just a few hundred milliseconds. By contrast, magneto- and
27 electroencephalographic (M/EEG) analyses can reveal the temporal patterns of activation
28 within sensorimotor networks and their modulation by executive control. EEG has thus
29 been considered the gold standard for providing psychophysiological measures of the
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 specific processes underlying response inhibition. However, as found in the thorough
2 review of Huster and colleagues (2013), these studies do not seem entirely satisfactory
3 either (Huster et al., 2013). Indeed, one major concern comes from this authoritative and
4 up-to-date review: “None of the [classical] EEG-derived measures qualifies as an
5 unambiguous indicator of a proper inhibitory process. EEG phenomena associated with
6 activity in either a control region of inhibition or its target site still need to be identified”
7 (p230). In the present paper, we go further by discussing methodological aspects related to
8 data processing which are likely to account for this high level of inconclusiveness, and we
9 propose technical solutions to work around this problem.
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

24 **2- The N2 as the standard psychophysiological marker of response inhibition** 25 **processes** 26 27 28 29 30

31 Response inhibition is usually tested by means of reaction time (RT) tasks in which
32 subjects are asked to provide a motor response to one stimulus and to withhold their
33 response to another, as in the classical go/nogo and stop signal RT paradigms (Chambers et
34 al., 2009). While similar event-related potential (ERP) patterns were clearly found for
35 nogo- and stop trials in EEG studies (Huster et al., 2013; Van Boxtel et al., 2001), a
36 restricted conjunction of activity between go/nogo and stop signal tasks is observed in
37 neuroimaging studies (Swick et al., 2011). This strongly suggests that go/nogo and stop
38 signal tasks rely on specific neural processes of motor inhibition (ibid). Thus, for the sake
39 of clarity and to avoid potential confounds, we will focus the following systematic review
40 on the most popular go/nogo paradigm¹ which is over-represented in studies tracking the
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59

60 ¹ and related designs including nogo trials.
61
62
63
64
65

1
2 psychophysiological markers of response inhibition processes (154 vs. 63 hits in Pubmed
3 for (“go/nogo”^{1,2} + “N2”²) vs. (“stop signal”² + “N2”²) at the time of writing, respectively).

4
5 These ERPs are composed of a pronounced fronto-central negativity generally
6
7 observed between 200–400 ms after stimulus onset (the N2 or N200, Fig. 1A), followed
8
9 approximately 100–400 ms later by a positive deflection that moves from a fronto-central
10
11 to a centroparietal topography (the P3 or P300). This coupling of ERPs is usually referred
12
13 to as the N2/P3-complex (De Jong et al., 1990; Falkenstein et al., 2002). In accordance
14
15 with the basic theoretical assumption that inhibitory processes are phasic reactive
16
17 mechanisms triggered by the external stimulus one must refrain from reacting to, these
18
19 ERPs are usually observed in stop and nogo trials, but not in go trials (or are more
20
21 pronounced in stop and nogo trials than in go trials). Here, we will focus more closely on
22
23 the N2 component because it is the earliest index of action inhibition, or revision of a
24
25 motor program, which is thought to occur before the actual motor process (Falkenstein et
26
27 al., 1999; Jodo and Kayama, 1992; Kopp et al., 1996). As such, until publication of the
28
29 critical review from Huster and colleagues (2013), the N2 was most often considered as a
30
31 real-time correlate of inhibitory processes.
32
33
34
35
36
37
38
39
40

41 **3- Why should we go beyond the N2 component?**

42
43
44
45
46 Actually, the precise functional significance of the N2 component remains extremely
47
48 unclear. It has even been argued that the N2 does not reflect the inhibitory process at all
49
50 (Albert et al., 2013; Donkers and Van Boxtel, 2004; Enriquez-Geppert et al., 2010;
51
52 Nieuwenhuis et al., 2003).
53
54
55
56
57
58
59

60 ² and related terminologies.
61
62
63
64
65

a. A substantial part of the electrophysiological activity contributing to the N2 component may be attributable to corollary cognitive processes

At the centre of debate and criticism of the meaning of the N2 is the fact that experimental manipulations in classical studies cannot unambiguously differentiate the different cognitive processes that determine the level of performance in a response inhibition task (Huster et al., 2013). N2 is evoked in a wide variety of paradigms which manipulate various functions such as stimulus-driven attention, detection of conflict, mismatch processing or interference resolution, but do not require response inhibition. This is clearly illustrated in a study subsequent to Huster and colleagues' review, which highlights the importance of controlling for the contribution of oddball frequency effects in the generation of the N2 in response inhibition tasks (Albert et al., 2013). This recent study strongly suggests that the electrophysiological activity accounting for the N2 is not related to response inhibition per se. This point is remarkably reminiscent of a recent series of meta-analyses from our group investigating the appropriateness of standard fMRI go/nogo designs (Criaud and Boulinguez, 2013; see also Erika-Florence et al., 2014 for recent supportive empirical data). Taken together, these observations provide converging evidence that most of the activity specifically elicited by nogo signals is actually driven by the engagement of high attentional or working memory resources that are recruited by the overly burdensome requirements of the classical go/nogo designs (non-exhaustively: difficulty of identification of nogo signals, frequency of nogo signals among all signals, working memory load...). In other words, the first issue raised here is whether identifying appropriate inhibition-related, evoked activity is a matter of the complexity of separation of the various functions confounded within the EEG signal (which is itself a mixture of signals), or a matter of the validity of the dominant psychological model and associated contrast mostly used in the literature. In the first case, advanced methods of EEG data

1 processing could facilitate separation (Lio and Boulinguez, 2013). In the second case,
2 alternative theoretical models suggesting that response inhibition might not be selective
3
4 call for using amended protocols and other contrasts to reveal proper inhibition-related
5
6 activity (Albares et al., 2014).
7
8
9

10
11 **b. N2 is too late to index processes that are supposed to suppress**
12 **automatic motor activations**
13
14
15

16
17 Nonetheless, although the question of unmixing the different sources of activity
18 contributing potentially to the N2 will be discussed in the next section, some very simple
19 arguments can be advanced to support the idea that N2 does not play a core role in
20 response inhibition. Table 1 presents the results of a meta-analysis of the 50+1 most recent
21 and 50 most cited papers using EEG or MEG and assessing the N2 in go/nogo tasks or
22 tasks including nogo trials. A striking outcome is that the N2 peaks on average 270 ms
23 after the presentation of the nogo signal. Usually, this result does not appear surprising
24 since the N2 timing is referred to the mean RT of the go trials which is on average 385 ms
25 according to our meta-analysis (Table 1). However, in this case, RT does not provide an
26 appropriate marker of the motor processes that must be suppressed by response inhibition
27 mechanisms, and as such should not be used as a control condition. It is clear that classical
28 go RTs index controlled, long latency motor responses whereas inhibitory processes are
29 concerned with suppressing automatic, short latency motor activations (see the “dual-
30 route” model of interference for detailed description: Eimer, 1995; Forstmann et al., 2008;
31 Kornblum et al., 1990; Ridderinkhof, 2002). Using an appropriate reference condition in
32 which go control trials are presented in a context that does not require subjects to refrain
33 from reacting is mandatory to estimate the timing of the automatic motor activations that
34 need to be counteracted (Jaffard et al., 2007). Unfortunately, few go/nogo studies include
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 such a control condition (5/101, Table 1). It is evident from studies escaping this limitation
2 that the automatic motor activations that need to be counteracted occur within shorter
3 delays than the N2 peak, as early as 200 ms (Albares et al., 2014; Boulinguez et al., 2008).
4
5 It would thus seem more appropriate to search for proper electrophysiological markers of
6 response inhibition before, rather than after (Albert et al., 2013), the N2 peak. The major
7 issue here is that the whole topography is strongly influenced by powerful visual activity in
8 this early time-window. In other words, it is likely that critical inhibition-related activity is
9 masked by visual activity. Again, only efficient source separation can solve the problem.
10
11 Unfortunately, only 4/101 studies have implemented that option (Table 1).
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

24 ---- Insert Table 1 about here ----
25
26
27
28

29 **c. Resources are now available to cope with technical obstacles and data**
30 **processing challenges**
31
32

33
34 Finally, technical weaknesses, although not all specific to the N2, limit the scope of
35 using EEG to assess the functional anatomy of response inhibition.
36
37

38
39 First, most studies have used event-related averaging to form ERP peaks, assuming
40 that this simple method provides sufficient spatial filtering of the source signals mixed on
41 the scalp to interpret the ERP peak as reflecting a clear and unique psychological process.
42
43 This assumption is very disputable, not only because the technique leads to important
44 source overlapping, but also because mean ERPs cannot elucidate the information content
45 of single-trial fluctuations around the central tendency of the distribution (Gaspar et al.,
46 2011; Makeig and Onton, 2011). Refined methods of analysis that have been proposed in
47 other domains are available to examine how individual behavioral variability co-varies
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

with brain response variability (Pernet et al., 2011; Ratcliff et al., 2009; Rousselet et al., 2011; Tang et al., 2010).

Second, the spatial resolution of surface EEG is low. Nevertheless, electromagnetic tomographies can be obtained with distributed source model techniques, provided that meaningful information has been extracted from the mixture of signals recorded in the sensor space (e.g. Minimum norm: Hämäläinen and Ilmoniemi, 1984; sLoreta: Pascual-Marqui, 2007; LCMV: Van Veen et al., 1997; DICS: Gross et al., 2001). Despite the fact that deep sources cannot be satisfactorily assessed in most cases³, current source localization methods have the potential to provide reasonably accurate spatial resolution within most parts of the cortex (e.g. Greenblatt and al 2005; Muthuraman et al., 2014; Pascual-Marqui, 2002, Sekihara et al., 2005, Wagner et al., 2004). Few studies have used localization methods to investigate response inhibition (14/101) (Table 1, Fig. 1B). Most of them (11/101) have performed localization on the basis of the ERP, which is certainly of insufficient reliability. Indeed, the N2 component may be accounted for by combined activities of multiple sources (Kropotov and Ponomarev, 2009; Kropotov et al., 2011).

Third, EEG frequency-specific signals may generate more detailed information than ERPs (Huster et al., 2013; Siegel et al., 2012). Indeed, they have the potential to disentangle the various processes that are confounded in the N2, and which might operate in specific frequency bands. In particular, it has been suggested that response inhibition might operate more specifically through alpha and beta oscillations (Engel and Fries, 2010; Gaetz et al., 2011; Haegens et al., 2011; Hindriks and van Putten, 2013; Jensen and Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007; Klimesch, 2012; Kilavik et al., 2013; Lorincz et al., 2009; Mazaheri et al., 2009; Van Dijk et al., 2010). However, few studies assessing the N2 have performed complementary spectral analyses (10/101) (Table 1).

³ except by using methods relying on realistic forward models of subcortical regions or introducing strong dynamical priors on inverse solutions (Attal et al., 2012).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Taken together, these arguments suggest that there is still much work to be done in understanding the electrophysiological correlates of response inhibition. Indeed, no single study included in our meta-analysis met all the methodological requirements described in this section when assessing the N2 component (Table 1).

---- Insert Figure 1 about here ----

4- How can we go beyond the N2 component?

An overview of some methodological solutions to the issues raised in the previous section is presented below. This is not intended to be a list of possible solutions “à la carte”. These must rather be considered as mandatory, interdependent requirements.

a. By amending experimental designs

As with fMRI, the psychological models that have guided most EEG protocols and analyses rely on the disputed assumption that inhibitory processes are selectively triggered by the external stimulus one must refrain from reacting to (Criaud and Boulinguez, 2013). Accordingly, most studies have focused on the cascade of events launched by information derived from the specific responses to the external stimuli that subjects must refrain from reacting to. Yet, the go/nogo task is more likely to involve an executive setting that implements response inhibition non-selectively in uncertain contexts (Albares et al., 2014; Chiu and Aron, 2013; Jaffard et al., 2007; 2008). Preventing automatic responses to inappropriate stimuli would thus require global, non-selective, inhibitory mechanisms that also prevent automatic responses to appropriate stimuli. In other words, the vast majority of studies which have focused only on the potentials evoked by the nogo stimuli with

1 respect to go stimuli could not isolate response inhibition mechanisms because the
2 corresponding processes are involved in both conditions (Fig. 2A). A supplementary,
3 proper control condition for which response inhibition is definitely absent is necessary to
4 set up the conditions that can reveal the actual inhibitory processes (Fig. 2B). This
5 shortcoming can be addressed in different ways. For instance, including a pure-block
6 composed only of go trials in the experimental design, in addition to a standard mixed-
7 block composed of all kinds of trials, might provide an appropriate control condition in
8 which no response inhibition is required (Boulinguez et al., 2009; Jaffard et al., 2007).
9 Otherwise, in some trials, the subjects could be provided with advance information that
10 there will be no conflict for the upcoming stimulation, and hence there is no need to refrain
11 from reacting (Albares et al., 2014; Criaud et al., 2012).

26 Meeting these constraints might provide access to two types of critical
27 electroencephalographical activity ignored so far. The first type is the non-selective evoked
28 activity that is phase-locked to any stimulus onset when the context is uncertain, but not
29 when subjects do not need to refrain from reacting. The second type is the non-selective
30 induced activity, which corresponds to a stimulus-related change in the amplitude of
31 oscillatory activity when the context is uncertain, but not when subjects do not need to
32 refrain from reacting (see 4.c for potential inputs from spectral analyses). It is noteworthy
33 that the simple amendment of the task design we call for in the present review does not
34 take away from the possibility of identifying at the same time the classical
35 electroencephalographical activity specifically evoked or induced by nogo trials.

53 ---- Insert Figure 2 about here ----

58 **b. By using advanced source separation**

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Local and temporal synchronization of post-synaptic currents created by neocortical pyramidal cells form generators that can be adequately modeled by electric dipoles in the brain. Yet, the overall signal recorded on the scalp results from a mixture of electric fields that have been transmitted from these multiple electric primary current sources through brain tissue towards measurement sensors. It is thus not enough simply to analyze EEG-sensor-based data if one aims at disentangling the multiple processes that are potentially confounded in the N2, or any other ERP. Shifting from an EEG-sensor-based to a neuronal-source-based examination is mandatory to achieve this aim (e.g. Tang et al., 2010). An efficient approach is blind source separation (BSS). BSS is a data-driven technique that allows the separation of signals without the aid of information about the sources or the mixing process, and which does not depend on physical modeling of the head (Bell and Sejnowski, 1995; Congedo et al., 2008; Jutten and Herault, 1991). Independent component analysis (ICA) is the most popular BSS method to estimate the waveform (out of a sign and energy arbitrariness), as well as the orientation and the spatial pattern of the physiological sources generating the EEG signal (Congedo et al., 2010a; 2010b; Debener et al., 2005; Hyvärinen and Oja, 2000; Makeig et al., 1996; 1997; 2009; Onton et al., 2006; Onton and Makeig, 2006; Vigário et al., 2000). It is not only intended to identify the actual neural sources of activity, it also allows the denoising/rejecting of artifacts (Delorme and Makeig, 2004, Delorme et al. 2007) or increasing the signal-to-noise ratio of single-trial, time-locked responses (Tang et al., 2006). BSS generally uses higher order statistics (HOS) to decompose the raw signal obtained from a specific number of electrodes into the same number of statistically maximally independent components (Delorme et al., 2007; Onton and Makeig, 2006). However, there are other statistical methods, based on second order statistics (SOS), to perform source separation of electroencephalographic (EEG) and magnetoencephalographic (MEG) data (Sutherland

1 and Tang, 2006a; 2006b; Tang et al., 2006; 2007). SOS provide specific interests and
2 advantages, such as performing BSS on shorter time intervals or being more robust with
3 respect to outliers (Congedo et al., 2008; Tang, 2010) or distortions of the mixing matrix
4 (Lio and Boulinguez, 2013). All in all, while HOS statistics seem more adapted to
5 capturing transient activity with abrupt potential changes (e.g., for denoising/rejecting
6 corresponding artifacts (Delorme et al., 2007) or for identifying spike-wave complexes in
7 particular conditions such as epileptic disorders (Niedermeyer, 2005)), SOS statistics are
8 appropriate for capturing the relevant information contained in most observable EEG
9 phenomena: evoked activity such as ERP (Zhang et al., 2014), induced activity such as
10 ERD/ERS (Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999), or spontaneous EEG (Congedo et al.,
11 2010a).

12 However, it can be argued that a good reason for not using ICA in response
13 inhibition studies is that it creates serious problems for generalizing results from a group of
14 subjects. Indeed, ICA is most often applied to single subject data (iICA) (Makeig et al.,
15 2009), and thus generates different sets of components with different orders and scalings.
16 The main limitation of the method is that these different sets of components are difficult to
17 match across individuals (Eichele et al., 2011). Generalization for a group of subjects is
18 usually achieved by using clustering techniques (Onton et al., 2006; Onton and Makeig,
19 2006). Clustering requires establishing between-subject correspondences of components on
20 the basis of diverse features (e.g., topography, localization, dynamics, spectrum), and this
21 requires additional assumptions about the data. Hence, the method needs expert user input
22 and does not prevent equivocal results due to user bias (Eichele et al., 2011). However, an
23 alternative method, termed group Independent Component Analysis (gICA), offers a
24 straightforward and computationally tractable solution to the problem of multi-subject
25 analysis. gICA aggregates data from all subjects to obtain a single dataset and a unique

1 estimation of the mixing matrix for the whole group (Congedo et al., 2010b; Eichele et al.,
2 2011; Kovacevic and McIntosh, 2007; Lio and Boulinguez, 2012). In other words, gICA
3 directly identifies the components that are consistently expressed in the population. Other
4 potential benefits of using gICA include better sensitivity for discrimination between
5 groups of subjects, which is particularly convenient for clinical investigations (Congedo et
6 al., 2010a; Grin-Yatsenko et al., 2010; Ponomarev et al., 2014).

17 **c. By applying time-frequency analyses**

18
19 Provided that proper separation of the sources of interest has been performed, EEG
20 frequency-specific signals may provide more detailed information than ERPs or
21 corresponding measures based on the blood oxygenation level-dependent (BOLD) fMRI
22 signal to probe inhibitory neural response (Huster et al., 2013; Siegel et al., 2012). Indeed,
23 neuroimaging studies that rely on BOLD signals are unable to distinguish between neural
24 excitation and inhibition (Buzsáki et al., 2007; Logothetis, 2008), while ERPs contain only
25 part of the critical brain activity (Makeig et al., 2004; Pfurtscheller and Lopes da Silva,
26 1999). With regard to this last point, it is worth recalling that some events can modulate the
27 ongoing EEG activity within specific frequency bands without necessarily creating ERPs.
28 These modulations are time-locked to the event but not phase-locked, and thus cannot be
29 extracted by a simple linear method (i.e., no ERP can be obtained from a simple averaging
30 method). Changes in the frequency power spectrum of the EEG data can take the form of
31 an event-related desynchronization (ERD) or event-related synchronization (ERS), and can
32 be viewed as generated by control mechanisms in neuronal networks (Pfurtscheller and
33 Lopes da Silva, 1999). However, the frequency-domain approach not only represents a
34 complementary measure, it can also provide electrophysiological signatures of specific
35 psychological processes that are expressed only through certain frequency bands.
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Providentially, more recent studies have offered convincing arguments that alpha and beta oscillations might play a substantial role in response inhibition. Alpha oscillations would partly stem from rhythmic fluctuations of GABAergic inhibitory interneurons (Lorincz et al., 2009). Notably, it has been shown that alpha power is negatively correlated with spiking rate, i.e., that alpha power, although formed by spatio-temporally summed postsynaptic potentials, may drive neuronal output (Haegens et al., 2011). Hence, it is often considered that alpha oscillations index an active inhibitory mechanism that modulates cortical excitability or gates information (Hindriks and van Putten, 2013; Jensen and Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007; Klimesch, 2012; Mathewson et al., 2011; Mazaheri et al., 2009; Van Dijk et al., 2010). Beta band oscillations have also been associated with GABAergic activity and sensorimotor processing (Jensen et al., 2005; Gaetz et al., 2011). Beta oscillations are usually assumed to relate to control processes supporting the maintenance of the current sensorimotor state (Engel and Fries, 2010) and, more generally, large-scale communication between sensorimotor and other areas (Kilavik et al., 2013). In sum, classical ERP analyses are far from sufficient and must be accompanied by spectral analyses.

d. By performing single-trial analyses

It is standard practice to enhance the signal-to-noise ratio by averaging ERPs over trials. Yet, this method assumes that the evoked waveform is constant over trials and that variability is only due to noise. As explained previously, this assumption is false, and ERPs are blind to the brain electrical activity that is not perfectly time- and phase-locked to stimulus onset. These critical signals can be studied conveniently at the single-trial level (Knuth et al., 2006; Shah et al., 2004; Makeig, 2002; Michel and Murray, 2012; Rousselet et al., 2011). Notably, assessing stimulus-related activity at the single-trial level can be

1 particularly useful for investigating brain behavior relationships, learning/training and
2 inter-individual variability. As such, single trial analysis methods are mainly used in brain
3 computer interface applications for which the goal is to obtain an online differential metric
4 of brain activity (Lotte et al., 2007; Krusienski et al., 2012). The method is much less
5 frequently used in studies concerned with modeling neurophysiologic processes (Michel
6 and Murray, 2012; Rousselet et al., 2007), with the exception of experiments based on
7 simultaneous EEG-fMRI recordings, for which fMRI data processing can be conveniently
8 guided by EEG single-trial analyses (Huster et al., 2011).

19 Within the context of action control, assessing trial-dependent effects in the data
20 can probably enhance understanding of the actual mechanisms of response inhibition. The
21 method has the potential to relate behavioral variability to brain activity changes on a
22 single-trial basis, provided that an appropriate behavioral marker is available, obviously. In
23 the classical go/nogo paradigm, a behavioral marker indexing the timing of the cognitive
24 operations of interest is missing since no response is provided when the task is performed
25 correctly. Using an appropriate control condition as proposed above (4.a) offers the
26 opportunity to obtain this missing marker. This control condition involves no response
27 inhibition; hence RT indexes the basic sensorimotor mechanisms that are involved in
28 automatic responses (go_control trials, Fig. 2B). By contrast, a standard design mixing go
29 and nogo stimuli requires that any automatic response is automatically inhibited, including
30 responses to go trials, in order to allow a slow volitional response to the appropriate
31 stimulus (Criaud et al., 2012; Jaffard et al., 2007). The RT difference between go and
32 go_control trials indexes these supplementary cognitive operations, and allows brain-
33 behavior relationships to be analyzed at the single-trial level.

58 **e. By implementing source localization**

1 EEG has the potential for being used as a genuine brain imaging tool (Michel and
2 Murray, 2012). In this last paragraph we do not aim to discuss in detail the existing
3 methods available for finding the location of active sources in the brain. We refer the
4 reader to comprehensive reviews (Michel et al., 2004; Michel and He, 2011; Pascual-
5 Marqui et al., 2009). Here, instead, we want to underline that valid and accurate source
6 localization is possible, but that the efficiency of the process relies on the accuracy of the
7 prior analysis of the scalp EEG signal that has to be localized (Michel and Murray, 2012).
8
9

10
11
12
13
14
15
16
17 According to the linear instantaneous model of EEG generation, the electrical
18 potential measured on the scalp can be assimilated to an instantaneous weighted sum of
19 dipolar activities. Inverse solutions aim at inferring the activity of these dipoles given the
20 electrical potential measured on the scalp and a model of the conduction medium
21 (Greenblatt et al., 2005; Lopes da Silva, 2004). Several classes of methods are available,
22 including notably dipole model source localization and distributed source model
23 localization. Dipole model source localization techniques are designed to estimate the
24 localization of a pre-defined number of dipoles on the basis of theoretical anatomo-
25 functional assumptions (e.g. Mosher et al., 1992; Scherg and Picton, 1990). This kind of
26 solution does not try to explain the complete measured field, but instead aims at localizing
27 arbitrary sources in a chosen solution space (the contribution of a single or a restricted
28 number of brain positions to the measured field is estimated). Distributed inverse solutions
29 conversely attempt to localize the activity of multiple unknown sources in the entire
30 cortical volume without fixing an a priori number of active dipoles (Grech et al., 2008).
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Clearly, when an unambiguous anatomo-functional assumption cannot be made, as is the
case for the N2 and other associated ERPs, distributed inverse solutions must be given
priority. However, the reliability of the method strongly depends on the efficiency of the
preliminary source separation. Without efficient BSS, the risk is that several actual

1 generators will be mixed into the same estimated component, and hence, the identification
2 and localization of the actual neural sources will be impaired (Lio and Boulinguez, 2013).
3
4 Without ICA/BSS (techniques which are not power-dependent), the risk is that significant
5 neuronal sources that are fully occulted by the most energetic phenomena will be missed
6
7 (Sutherland and Tang, 2006b).
8
9
10

11 **f. Illustration of potential benefits**

12
13 By combining SOS-BSS gICA, time/frequency, single-trial and localization analyses
14
15 of high-resolution EEG data acquired in an amended go/nogo paradigm, we have recently
16
17 illustrated how fruitful this methodological approach can be.
18
19

20
21 First, challenging results about the N2 were provided. The N2 was revealed as a
22
23 complex ERP composed of mixed sources originating from synchronized activity of
24
25 multiple distant regions of the brain⁴ (localized in the occipital cortex, cuneus, middle
26
27 temporal gyrus, anterior cingulate cortex –ACC-, dorsomedial frontal cortex –dmFC-, Fig.
28
29 1C, Fig. 1D). The observation of a strong visual activity together with the involvement of
30
31 the ACC/dmFC is consistent with the suggestion that the N2 could in fact index the
32
33 detection of perceptual mismatch or attentional processes in the visual modality (Gonzalez-
34
35 Rosa et al., 2013; Huster et al., 2011; 2013; Kropotov et al., 2011). However, we suggest
36
37 that this activity is not a prerequisite for response inhibition. Given that the N2 falls outside
38
39 the temporal window inside which fast automatic motor responses are triggered, it can be
40
41 assumed that it more likely reflects the involvement of various processes involved in
42
43 perceptual decisions and preparation of late responses subsequent to the actual inhibition of
44
45 automatic responses (Albares et al., 2014).
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59

60 ⁴ see also (Zhang et al., 2014) for similar data about the P3
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Second, the proper separation of the numerous sources mixed in the EEG signal allowed the identification of an independent component (the dMF170) whose activity might provide a direct, real-time, physiological indicator of activation of a local, automatic, self-inhibitory network that gates motor information in the supplementary motor complex (Albares et al., 2014). The evoked potential of this component was found to peak around 170 ms post-stimulus, i.e., well before the standard N2/P3 ERPs and within the critical temporal window for inhibitory processes (Fig. 3B). In an uncertain context requiring action restraint, any stimulus was found to evoke substantial changes in the activity of this component with respect to a control condition in which no response inhibition was required. These changes included an attenuation of the early event related potential and an increase in the evoked-EEG Alpha power of this source (Fig. 3B). More precisely, it was found that the amplitude of the potential evoked by the dMF170 component was strongly correlated with RT (i.e., would index the strength of automatic motor activation at a single-trial level), and that the power of the concomitant alpha burst was negatively correlated with the dMF170 ERP peak (i.e., would index the strength of automatic inhibition at a single-trial level). In other words, this pattern of result probably pinpoints the involvement of automatic, nonselective, context-dependent inhibitory activity. Setting-up the automatic self-inhibitory circuitry within the SMC would be mandatory to allow slow, controlled responses to appropriate stimuli when the situation is unpredictable. Performance in a go/nogo task (and probably in many other cognitive functions) would heavily rely on the mechanisms supported by the activity of the dMF170 component. This critical component is usually masked by the powerful visual activity that occurs at the same time and propagates across the scalp up to frontocentral electrodes (Fig. 3A). Since it cannot be identified without advanced BSS, this real-time correlate of inhibitory processes has been ignored to date.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

---- Insert Figure 3 about here ----

5- Conclusion

The EEG technique has the potential to unravel the time course of concurrent excitatory and inhibitory mechanisms, provided that certain rules for study design and advanced data processing are observed. This article gives a general overview of the precautions and processing steps that need to be taken in the specific context of response control studies, which still strongly rely on the use of the standard but unreliable N2 ERP as a real-time correlate of inhibition. The general principles for assessing event-related brain dynamics with EEG are by no means new (Makeig et al., 2004). Unfortunately, these recommendations have not prompted effective action in the field. Indeed, using advanced source separation, performing single-trial analyses, applying time-frequency analyses and implementing source localization cannot be considered as a set of possible and independent solutions. Each single step is essential for reliable processing. Yet, although they are necessary, these operations alone are not sufficient to achieve the objective of identification of the actual sources of inhibitory control. Amending classical experimental designs is also mandatory in order to preserve the possibility of recording all possible substantial brain activities, not only the electrophysiological activity predicted by the dominant psychological model.

Acknowledgements

1 The authors declare no competing financial interests. This work was supported by a
2 grant ANR (MNPS-039-01), a grant Institut de France/Fondation NRJ, and a grant Labex
3 CORTEX. We express our thanks to the Centre Hospitalier St Jean de Dieu for promoting
4 this research program.
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

References

- 1
2
3 Albares, M., Criaud, M., Wardak, C., Nguyen, S.C.T., Ben Hamed, S., Boulinguez, P., 2011.
4
5 Attention to baseline: does orienting visuospatial attention really facilitate target detection?
6
7 J. Neurophysiol. 106, 809–816. doi:10.1152/jn.00206.2011
8
9
10 Albares, M., Lio, G., Criaud, M., Anton, J.-L., Desmurget, M., Boulinguez, P., 2014. The dorsal
11
12 medial frontal cortex mediates automatic motor inhibition in uncertain contexts: Evidence
13
14 from combined fMRI and EEG studies. Hum. Brain Mapp. doi:10.1002/hbm.22567
15
16 Albert, J., López-Martín, S., Hinojosa, J.A., Carretié, L., 2013. Spatiotemporal characterization of
17
18 response inhibition. NeuroImage 76, 272–281. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.03.011
19
20
21 Aron, A.R., 2011. From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for
22
23 stopping inappropriate responses. Biol. Psychiatry 69, e55–68.
24
25 doi:10.1016/j.biopsych.2010.07.024
26
27
28 Aron, A.R., Poldrack, R.A., 2005. The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for
29
30 genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol. Psychiatry 57, 1285–1292.
31
32 doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.026
33
34
35 Attal, Y., Maess, B., Friederici, A., David, O., 2012. Head models and dynamic causal modeling of
36
37 subcortical activity using magnetoencephalographic/electroencephalographic data. Rev.
38
39 Neurosci. 23, 85–95.
40
41
42 Ballanger, B., van Eimeren, T., Moro, E., Lozano, A.M., Hamani, C., Boulinguez, P., Pallecchia,
43
44 G., Houle, S., Poon, Y.Y., Lang, A.E., Strafella, A.P., 2009. Stimulation of the subthalamic
45
46 nucleus and impulsivity: release your horses. Ann. Neurol. 66, 817–824.
47
48 doi:10.1002/ana.21795
49
50
51 Bari, A., Robbins, T.W., 2013. Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response
52
53 control. Prog. Neurobiol. 108, 44–79. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.06.005
54
55
56 Barkley, R.A., 1997. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions:
57
58 constructing a unifying theory of ADHD. Psychol. Bull. 121, 65–94.
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- Bell, A.J., Sejnowski, T.J., 1995. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput.* 7, 1129–1159.
- Benis D., David O., Lachaux J.P., Seigneuret E., Krack P., Fraix V., Chabardès S., Bastin J., 2014. Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease. *NeuroImage*. 91, 273-81. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.10.070.
- Boulinguez, P., Ballanger, B., Granjon, L., Benraiss, A., 2009. The paradoxical effect of warning on reaction time: demonstrating proactive response inhibition with event-related potentials. *Clin. Neurophysiol.* 120, 730–737. doi:10.1016/j.clinph.2009.02.167
- Boulinguez, P., Jaffard, M., Granjon, L., Benraiss, A., 2008. Warning signals induce automatic EMG activations and proactive volitional inhibition: evidence from analysis of error distribution in simple RT. *J. Neurophysiol.* 99, 1572–1578. doi:10.1152/jn.01198.2007
- Burle, B., Vidal, F., Tandonnet, C., Hasbroucq, T., 2004. Physiological evidence for response inhibition in choice reaction time tasks. *Brain Cogn.* 56, 153–164. doi:10.1016/j.bandc.2004.06.004
- Buzsáki, G., Kaila, K., Raichle, M., 2007. Inhibition and brain work. *Neuron* 56, 771–783. doi:10.1016/j.neuron.2007.11.008
- Casey, B.J., Castellanos, F.X., Giedd, J.N., Marsh, W.L., Hamburger, S.D., Schubert, A.B., Vauss, Y.C., Vaituzis, A.C., Dickstein, D.P., Sarfatti, S.E., others, 1997. Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 36, 374–383.
- Chamberlain, S.R., Blackwell, A.D., Fineberg, N.A., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., 2005. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 29, 399–419.
- Chamberlain, S.R., Sahakian, B.J., 2007. The neuropsychiatry of impulsivity. *Curr Opin Psychiatry* 20(3), 255-261.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- Chambers, C.D., Garavan, H., Bellgrove, M.A., 2009. Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 631–646. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.08.016
- Chiu, Y.-C., Aron, A.R., 2013. Unconsciously Triggered Response Inhibition Requires an Executive Setting. *J. Exp. Psychol. Gen.* 143, 56–61. doi: 10.1037/a0031497
- Congedo, M., Gouy-Pailler, C., Jutten, C., 2008. On the blind source separation of human electroencephalogram by approximate joint diagonalization of second order statistics. *Clin. Neurophysiol.* 119, 2677–2686. doi:10.1016/j.clinph.2008.09.007
- Congedo, M., John, R.E., De Ridder, D., Prichep, L., 2010a. Group independent component analysis of resting state EEG in large normative samples. *Int. J. Psychophysiol.* 78, 89–99. doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.06.003
- Congedo, M., John, R.E., De Ridder, D., Prichep, L., Isenhardt, R., 2010b. On the “dependence” of “independent” group EEG sources; an EEG study on two large databases. *Brain Topogr.* 23, 134–138. doi:10.1007/s10548-009-0113-6
- Criaud, M., Boulinguez, P., 2013. Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 11–23. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.11.003
- Criaud, M., Wardak, C., Ben Hamed, S., Ballanger, B., Boulinguez, P., 2012. Proactive inhibitory control of response as the default state of executive control. *Front. Psychol.* 3, 59. doi:10.3389/fpsyg.2012.00059
- Dalley, J.W., Everitt, B.J., Robbins, T.W., 2011. Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron* 69, 680–694. doi:10.1016/j.neuron.2011.01.020
- De Jong, R., Coles, M.G., Logan, G.D., Gratton, G., 1990. In search of the point of no return: the control of response processes. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 16, 164–182.
- Debener, S., Ullsperger, M., Siegel, M., Fiehler, K., von Cramon, D.Y., Engel, A.K., 2005. Trial-by-trial coupling of concurrent electroencephalogram and functional magnetic resonance imaging identifies the dynamics of performance monitoring. *J. Neurosci.* 25, 11730–11737. doi:10.1523/JNEUROSCI.3286-05.2005

- 1
2 Delorme, A., Makeig, S., 2004. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG
3 dynamics including independent component analysis. *J. Neurosci. Methods* 134, 9–21.
4 doi:10.1016/j.jneumeth.2003.10.009
5
- 6 Delorme, A., Sejnowski, T., Makeig, S., 2007. Enhanced detection of artifacts in EEG data using
7 higher-order statistics and independent component analysis. *NeuroImage* 34, 1443–1449.
8 doi:10.1016/j.neuroimage.2006.11.004
9
- 10
11
12 Donkers, F.C.L., van Boxtel, G.J.M., 2004. The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring
13 not response inhibition. *Brain Cogn.* 56, 165–176. doi:10.1016/j.bandc.2004.04.005
14
15
16
17 Eichele, T., Rachakonda, S., Brakedal, B., Eikeland, R., Calhoun, V.D., 2011. EEGIFT: group
18 independent component analysis for event-related EEG data. *Comput. Intell. Neurosci.*
19
20 doi:10.1155/2011/129365.
21
22
23
- 24 Eimer, M., 1995. Stimulus-response compatibility and automatic response activation: evidence
25 from psychophysiological studies. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 21, 837–854.
26
27
28 Engel, A.K., Fries, P., 2010. Beta-band oscillations-signalling the status quo? *Curr. Opin.*
29
30 *Neurobiol.* 20, 156–165. doi:10.1016/j.conb.2010.02.015
31
32
- 33 Enriquez-Geppert, S., Konrad, C., Pantev, C., Huster, R.J., 2010. Conflict and inhibition
34 differentially affect the N200/P300 complex in a combined go/nogo and stop-signal task.
35
36 *NeuroImage* 51, 877–887. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.02.043
37
38
39
- 40 Erika-Florence, M., Leech, R., Hampshire, A., 2014. A functional network perspective on
41
42 response inhibition and attentional control. *Nat. Commun.* 5:4073. doi:
43
44 10.1038/ncomms5073
45
46
- 47 Falkenstein, M., Hoormann, J., Hohnsbein, J., 1999. ERP components in Go/Nogo tasks and their
48
49 relation to inhibition. *Acta Psychol. (Amst.)* 101, 267–291.
50
51
- 52 Falkenstein, M., Hoormann, J., Hohnsbein, J., 2002. Inhibition-related ERP components: Variation
53
54 with modality, age, and time-on-task. *J. Psychophysiol.* 16, 167–175. doi:10.1027//0269-
55
56 8803.16.3.167
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1 Favre, E., Ballanger, B., Thobois, S., Broussolle, E., Boulinguez, P., 2013. Deep brain stimulation
2 of the subthalamic nucleus, but not dopaminergic medication, improves proactive
3 inhibitory control of movement initiation in Parkinson's disease. *Neurother.* 10, 154–167.
4
5 doi:10.1007/s13311-012-0166-1
6
7
8
9 Fineberg, N.A., Chamberlain, S.R., Goudriaan, A.E., Stein, D. J., Vanderschuren, L.J.M.J., Gillan,
10 C.M., Shekar, S., Gorwood, P.A.P.M., Voon, V., Morein-Zamir, S., Denys, D., Sahakian,
11 B.J., Morein-Zamir, S., Denys, D., Sahakian, B.J., Moeller, F.G., Robbins, T.W., and
12 Potenza, M.N., 2014. New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and
13 brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectrums* 19, 69-89.
14
15 doi:10.1017/S1092852913000801.
16
17
18
19
20
21 Forstmann, B.U., van den Wildenberg, W.P.M., Ridderinkhof, K.R., 2008. Neural mechanisms,
22 temporal dynamics, and individual differences in interference control. *J. Cogn. Neurosci.*
23
24 20, 1854–1865. doi:10.1162/jocn.2008.20122
25
26
27
28 Frank, M.J., 2006. Hold your horses: A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in
29 decision making. *Neural Netw.* 19, 1120–1136. doi:10.1016/j.neunet.2006.03.006
30
31
32
33 Frank, M.J., Samanta, J., Moustafa, A.A., Sherman, S.J., 2007. Hold your horses: Impulsivity, deep
34 brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 318, 1309–1312.
35
36 doi:10.1126/science.1146157
37
38
39
40 Gaetz, W., Edgar, J.C., Wang, D.J., Roberts, T.P.L., 2011. Relating MEG measured motor cortical
41 oscillations to resting γ -aminobutyric acid (GABA) concentration. *NeuroImage* 55, 616–
42 621. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.077
43
44
45
46
47 Garavan, H., Ross, T., Murphy, K., Roche, R., Stein, E., 2002. Dissociable executive functions in
48 the dynamic control of behavior: Inhibition, error detection, and correction. *NeuroImage*
49
50 17, 1820–1829. doi:10.1006/nimg.2002.1326
51
52
53
54 Gaspar, C.M., Rousselet, G.A., Pernet, C.R., 2011. Reliability of ERP and single-trial analyses.
55
56 *NeuroImage* 58, 620–629. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.052
57
58
59 Gonzalez-Rosa, J.J., Inuggi, A., Blasi, V., Cursi, M., Annovazzi, P., Comi, G., Falini, A., Leocani,
60 L., 2013. Response competition and response inhibition during different choice-
61
62
63
64
65

- 1 discrimination tasks: Evidence from ERP measured inside MRI scanner. *Int. J.*
2 *Psychophysiol.* 89, 37–47. doi:10.1016/j.ijpsycho.2013.04.021
3
4 Grech, R., Cassar, T., Muscat, J., Camilleri, K.P., Fabri, S.G., Zervakis, M., Xanthopoulos, P.,
5
6 Sakkalis, V., Vanrumste, B., 2008. Review on solving the inverse problem in EEG source
7
8 analysis. *J. Neuroengineering Rehabil.* 5, 25.
9
10
11 Greenblatt, R.E., Ossadtchi, A., Pflieger, M.E., 2005. Local linear estimators for the
12
13 bioelectromagnetic inverse problem. *Signal Process. IEEE Trans. On* 53, 3403–3412.
14
15 Grin-Yatsenko, V.A., Baas, I., Ponomarev, V.A., Kropotov, J.D., 2010. Independent component
16
17 approach to the analysis of EEG recordings at early stages of depressive disorders. *Clin.*
18
19 *Neurophysiol.* 121, 281–289. doi:10.1016/j.clinph.2009.11.015
20
21
22 Gross, J., Kujala, J., Hämäläinen, M., Timmermann, L., Schnitzler, A., Salmelin, R., 2001.
23
24 Dynamic imaging of coherent sources: studying neural interactions in the human brain.
25
26 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 694–699.
27
28
29 Haegens, S., Nächer, V., Luna, R., Romo, R., Jensen, O., 2011. α -Oscillations in the monkey
30
31 sensorimotor network influence discrimination performance by rhythmical inhibition of
32
33 neuronal spiking. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 19377–19382.
34
35
36 doi:10.1073/pnas.1117190108
37
38 Hämäläinen, M.S. and Ilmoniemi, R.J., 1984. Interpreting measured magnetic fields of the brain:
39
40 estimates of current distributions. Helsinki University of Technology, Department of
41
42 Technical Physics.
43
44 Hindriks, R., van Putten, M.J.A.M., 2013. Thalamo-cortical mechanisms underlying changes in
45
46 amplitude and frequency of human alpha oscillations. *NeuroImage* 70, 150–163.
47
48
49 doi:10.1016/j.neuroimage.2012.12.018
50
51 Hofmann, W., Schmeichel, B.J., Baddeley, A.D., 2012. Executive functions and self-regulation.
52
53 *Trends Cogn. Sci.* 16, 174–180. doi:10.1016/j.tics.2012.01.006
54
55
56 Huster, R.J., Eichele, T., Enriquez-Geppert, S., Wollbrink, A., Kugel, H., Konrad, C., Pantev, C.,
57
58 2011. Multimodal imaging of functional networks and event-related potentials in
59
60
61
62
63
64
65

performance monitoring. *NeuroImage* 56, 1588–1597.

doi:10.1016/j.neuroimage.2011.03.039

Huster, R.J., Enriquez-Geppert, S., Lavallee, C.F., Falkenstein, M., Herrmann, C.S., 2013.

Electroencephalography of response inhibition tasks: Functional networks and cognitive contributions. *Int. J. Psychophysiol.* 87, 217–233. doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.08.001

Hyvärinen, A., Oja, E., 2000. Independent component analysis: algorithms and applications. *Neural Netw.* 13, 411–430.

Jaffard, M., Benraiss, A., Longcamp, M., Velay, J.-L., Boulinguez, P., 2007. Cueing method biases in visual detection studies. *Brain Res.* 1179, 106–118. doi:10.1016/j.brainres.2007.08.032

Jaffard, M., Longcamp, M., Velay, J.-L., Anton, J.-L., Roth, M., Nazarian, B., Boulinguez, P.,

2008. Proactive inhibitory control of movement assessed by event-related fMRI.

NeuroImage 42, 1196–1206. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.05.041

Jensen, O., Goel, P., Kopell, N., Pohja, M., Hari, R., Ermentrout, B., 2005. On the human

sensorimotor-cortex beta rhythm: sources and modeling. *NeuroImage* 26, 347–355.

doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.008

Jensen, O., Mazaheri, A., 2010. Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating

by inhibition. *Front. Hum. Neurosci.* 4, 186. doi:10.3389/fnhum.2010.00186

Jodo, E., Kayama, Y., 1992. Relation of a Negative Erp Component to Response-Inhibition in a

Go/No-Go Task. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 82, 477–482. doi:10.1016/0013-

4694(92)90054-L

Jutten, C., Herault, J., 1991. Blind separation of sources, part I: An adaptive algorithm based on

neuromimetic architecture. *Signal Process.* 24, 1–10.

Kilavik, B.E., Zaepffel, M., Brovelli, A., MacKay, W.A., Riehle, A., 2013. The ups and downs of β

oscillations in sensorimotor cortex. *Exp. Neurol.* 245, 15–26.

doi:10.1016/j.expneurol.2012.09.014

Klimesch, W., 2012. α -band oscillations, attention, and controlled access to stored information.

Trends Cogn. Sci. 16, 606–617. doi:10.1016/j.tics.2012.10.007

- 1 Klimesch, W., Sauseng, P., Hanslmayr, S., 2007. EEG alpha oscillations: The inhibition-timing
2 hypothesis. *Brain Res. Rev.* 53, 63–88. doi:10.1016/j.brainresrev.2006.06.003
3
- 4 Knuth, K.H., Shah, A.S., Truccolo, W.A., Ding, M., Bressler, S.L., Schroeder, C.E., 2006.
5
6 Differentially variable component analysis: Identifying multiple evoked components using
7 trial-to-trial variability. *J. Neurophysiol.* 95, 3257–3276. doi:10.1152/jn.00663.2005
8
9
- 10 Kopp, B., Mattler, U., Goertz, R., Rist, F., 1996. N2,P3 and the lateralized readiness potential in a
11
12 nogo task involving selective response priming. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*
13
14 99, 19–27. doi:10.1016/0921-884X(96)95617-9
15
16
- 17 Kornblum, S., Hasbroucq, T., Osman, A., 1990. Dimensional overlap: cognitive basis for stimulus-
18
19 response compatibility: a model and taxonomy. *Psychol. Rev.* 97, 253–270.
20
21
- 22 Kovacevic, N., McIntosh, A.R., 2007. Groupwise independent component decomposition of EEG
23
24 data and partial least square analysis. *NeuroImage* 35, 1103–1112.
25
26 doi:10.1016/j.neuroimage.2007.01.016
27
- 28 Kropotov, J.D., Ponomarev, V.A., 2009. Decomposing N2 NOGO wave of event-related potentials
29
30 into independent components. *NeuroReport* 20, 1592–1596.
31
32 doi:10.1097/WNR.0b013e3283309cbd
33
34
- 35 Kropotov, J.D., Ponomarev, V.A., Hollup, S., Mueller, A., 2011. Dissociating action inhibition,
36
37 conflict monitoring and sensory mismatch into independent components of event related
38
39 potentials in GO/NOGO task. *NeuroImage* 57, 565–575.
40
41 doi:10.1016/j.neuroimage.2011.04.060
42
43
- 44 Krusienski, D.J., McFarland, D.J., Wolpaw, J.R., 2012. Value of amplitude, phase, and coherence
45
46 features for a sensorimotor rhythm-based brain-computer interface. *Brain Res. Bull.* 87,
47
48 130–134. doi:10.1016/j.brainresbull.2011.09.019
49
50
- 51 Lio, G., Boulinguez, P., 2012. Greater robustness of second order statistics than higher order
52
53 statistics algorithms to distortions of the mixing matrix in blind source separation of human
54
55 EEG: Implications for single-subject and group analyses. *NeuroImage* 67C, 137–152.
56
57 doi:10.1016/j.neuroimage.2012.11.015
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- Logothetis, N.K., 2008. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 453, 869–878.
doi:10.1038/nature06976
- Lopes da Silva, F., 2004. Functional localization of brain sources using EEG and/or MEG data: volume conductor and source models. *Magn. Reson. Imaging* 22, 1533–1538.
doi:10.1016/j.mri.2004.10.010
- Lorincz, M.L., Kékesi, K.A., Juhász, G., Crunelli, V., Hughes, S.W., 2009. Temporal framing of thalamic relay-mode firing by phasic inhibition during the alpha rhythm. *Neuron* 63, 683–696. doi:10.1016/j.neuron.2009.08.012
- Lotte, F., Congedo, M., Lécuyer, A., Lamarche, F., Arnaldi, B., 2007. A review of classification algorithms for EEG-based brain-computer interfaces. *J. Neural Eng.* 4, R1–R13.
doi:10.1088/1741-2560/4/2/R01
- Makeig, S., 2002. Response: Event-related brain dynamics—unifying brain electrophysiology. *Trends Neurosci.* 25, 390.
- Makeig, S., Bell, A.J., Jung, T.-P., Sejnowski, T.J., others, 1996. Independent component analysis of electroencephalographic data. *Adv. Neural Inf. Process. Syst.* 145–151.
- Makeig S., Jung T.P., Bell A.J., Ghahremani D., and Sejnowski T.J., 1996. Blind separation of event-related brain response components. Society for Psychophysiological Research, Abstract.
- Makeig, S., Debener, S., Onton, J., Delorme, A., 2004. Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn. Sci.* 8, 204–210. doi:10.1016/j.tics.2004.03.008
- Makeig, S., Jung, T.-P., Bell, A.J., Ghahremani, D., Sejnowski, T.J., 1997. Blind separation of auditory event-related brain responses into independent components. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94, 10979–10984.
- Makeig, S., Onton, J., 2011. *Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. New York, NY, USA: Oxford University Press.
- Makeig, S., Onton, J., others, 2009. ERP features and EEG dynamics: an ICA perspective. *Oxf. Handb. Event-Relat. Potential Compon.* NY Oxf.

- 1 Mathewson, K.E., Lleras, A., Beck, D.M., Fabiani, M., Ro, T., Gratton, G., 2011. Pulsed out of
2 awareness: EEG alpha oscillations represent a pulsed-inhibition of ongoing cortical
3 processing. *Front. Psychol.* 2, 99. doi:10.3389/fpsyg.2011.00099
4
5
6 Mazaheri, A., Nieuwenhuis, I.L.C., Van Dijk, H., Jensen, O., 2009. Prestimulus alpha and mu
7 activity predicts failure to inhibit motor responses. *Hum Brain Mapp.* 30, 1794-1800.
8
9 doi:10.1371/journal.pone.0016243
10
11
12 Michel, C., He, B., 2011. EEG mapping and source imaging. *Niedermeyer's Electroencephalogr.* 6,
13 1179–1202.
14
15
16 Michel, C.M., Murray, M.M., 2012. Towards the utilization of EEG as a brain imaging tool.
17
18 *NeuroImage* 61, 371–385. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.039
19
20
21 Michel, C.M., Murray, M.M., Lantz, G., Gonzalez, S., Spinelli, L., Grave de Peralta, R., 2004.
22
23 EEG source imaging. *Clin. Neurophysiol.* 115, 2195–2222.
24
25
26 doi:10.1016/j.clinph.2004.06.001
27
28
29 Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Witzki, A.H., Howerter, A., Wager, T.D., 2000. The
30
31 unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal
32
33 Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognit. Psychol.* 41, 49–100.
34
35
36 doi:10.1006/cogp.1999.0734
37
38 Moshier, J.C., Lewis, P.S., Leahy, R.M., 1992. Multiple dipole modeling and localization from
39
40 spatio-temporal MEG data. *Biomed. Eng. IEEE Trans. On* 39, 541–557.
41
42 Muthuraman, M., Hellriegel, H., Hoogenboom, N., Anwar, A.R., Mideksa, K.G., Krause, H.,
43
44 Schnitzler, A., Deuschl, G., Raethjen, J., 2014. Beamformer source analysis and
45
46 connectivity on concurrent EEG and MEG data during voluntary movements. *PloS One* 9,
47
48 e91441. doi:10.1371/journal.pone.0091441
49
50
51 Niedermeyer, E., 2005. 13. Abnormal EEG Patterns: Epileptic and Paroxysmal.
52
53 *Electroencephalogr. Basic Princ. Clin. Appl. Relat. Fields* 255.
54
55
56 Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W., Ridderinkhof, K.R., 2003.
57
58 Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: effects of
59
60 response conflict and trial type frequency. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 3, 17–26.
61
62
63
64
65

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- Onton, J., Makeig, S., 2006. Information-based modeling of event-related brain dynamics. *Prog. Brain Res.* 159, 99–120.
- Onton, J., Westerfield, M., Townsend, J., Makeig, S., 2006. Imaging human EEG dynamics using independent component analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 30, 808–822.
doi:10.1016/j.neubiorev.2006.06.007
- Pascual-Marqui, R.D., 2002. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 24 Suppl D, 5–12.
- Pascual-Marqui, R.D., 2007. Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization. *ArXiv Prepr. ArXiv07103341*.
- Pascual-Marqui, R.D., Sekihara, K., Brandeis, D., Michel, C.M., 2009. Imaging the electrical neuronal generators of EEG/MEG. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- Pernet, C.R., Sajda, P., Rousselet, G.A., 2011. Single-trial analyses: why bother? *Front. Psychol.* 2, 322. doi:10.3389/fpsyg.2011.00322
- Pfurtscheller, G., Lopes da Silva, F.H., 1999. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin. Neurophysiol.* 110, 1842–1857.
- Ponomarev, V.A., Mueller, A., Candrian, G., Grin-Yatsenko, V.A., Kropotov, J.D., 2014. Group Independent Component Analysis (gICA) and Current Source Density (CSD) in the study of EEG in ADHD adults. *Clin. Neurophysiol.* 125, 83–97.
doi:10.1016/j.clinph.2013.06.015
- Ratcliff, R., Philiastides, M.G., Sajda, P., 2009. Quality of evidence for perceptual decision making is indexed by trial-to-trial variability of the EEG. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 6539–6544. doi:10.1073/pnas.0812589106
- Ridderinkhof, K.R., 2002. Micro- and macro-adjustments of task set: activation and suppression in conflict tasks. *Psychol. Res.* 66, 312–323. doi:10.1007/s00426-002-0104-7
- Rousselet, G.A., Gaspar, C.M., Wiczorek, K.P., Pernet, C.R., 2011. Modeling Single-Trial ERP Reveals Modulation of Bottom-Up Face Visual Processing by Top-Down Task Constraints (in Some Subjects). *Front. Psychol.* 2, 137. doi:10.3389/fpsyg.2011.00137

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- Rousselet, G.A., Husk, J.S., Bennett, P.J., Sekuler, A.B., 2007. Single-trial EEG dynamics of object and face visual processing. *NeuroImage* 36, 843–862.
doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.052
- Scherg, M., Picton, T.W., 1990. Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* 42, 24–37.
- Sebastian, A., Pohl, M.F., Klöppel, S., Feige, B., Lange, T., Stahl, C., Voss, A., Klauer, K.C., Lieb, K., Tüscher, O., 2013. Disentangling common and specific neural subprocesses of response inhibition. *NeuroImage* 64, 601–615. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.09.020
- Sekihara, K., Sahani, M., Nagarajan, S.S., 2005. Localization bias and spatial resolution of adaptive and non-adaptive spatial filters for MEG source reconstruction. *Neuroimage* 25, 1056–1067.
- Shah, A.S., Bressler, S.L., Knuth, K.H., Ding, M., Mehta, A.D., Ulbert, I., Schroeder, C.E., 2004. Neural dynamics and the fundamental mechanisms of event-related brain potentials. *Cereb. Cortex* 14, 476–483. doi:10.1093/cercor/bhh009
- Siegel, M., Donner, T.H., Engel, A.K., 2012. Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 121–134. doi:10.1038/nrn3137
- Sutherland, M.T., Tang, A.C., 2006a. Blind source separation can recover systematically distributed neuronal sources from resting EEG, in: *Proceedings of the Second International Symposium on Communications, Control, and Signal Processing (ISCCSP 2006)*, Marrakech, Morocco.
- Sutherland, M.T., Tang, A.C., 2006b. Reliable detection of bilateral activation in human primary somatosensory cortex by unilateral median nerve stimulation. *NeuroImage* 33, 1042–1054.
- Swick, D., Ashley, V., Turken, U., 2011. Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *Neuroimage* 56, 1655–1665. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.070
- Swick, D., Chatham, C.H., 2014. Ten years of inhibition revisited. *Front Hum Neurosci.* 8:329. doi:10.3389/fnhum.2014.00329

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- Tang, A., 2010. Applications of Second Order Blind Identification to High-Density EEG-Based Brain Imaging: A Review, in: Zhang, L.Q., Lu, B.L., Kwok, J. (Eds.), *Advances in Neural Networks - Isnn 2010, Pt 2, Proceedings*. Springer-Verlag Berlin, Berlin, pp. 368–377.
- Tang, A., Sutherland, M., Wang, Y., 2006. Contrasting single-trial ERPs between experimental manipulations: improving differentiability by blind source separation. *NeuroImage* 29, 335–346. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.07.058
- Tang, A., Sutherland, M., Yang, Z., 2010. Capturing “trial-to-trial” variations in human brain activity: from laboratory to real world. *Funct. Significance Neuronal Var.* doi:10.1093/acprof:oso/9780195393798.003.0009
- Tang, A.C., Sutherland, M.T., Sun, P., Zhang, Y., Nakazawa, M., Korzekwa, A., Yang, Z., Ding, M., 2007. Top-down versus bottom-up processing in the human brain: distinct directional influences revealed by integrating SOBI and granger causality, in: *Independent Component Analysis and Signal Separation*. Springer, pp. 802–809.
- Van Boxtel, G.J., van der Molen, M.W., Jennings, J.R., Brunia, C.H., 2001. A psychophysiological analysis of inhibitory motor control in the stop-signal paradigm. *Biol. Psychol.* 58, 229–262.
- Van Dijk H., Van der Werf, J., Mazaheri, A., Medendorp, W.P., Jensen, O., 2010. Modulations in oscillatory activity with amplitude asymmetry can produce cognitively relevant event-related responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 107, 900–905. doi:10.1073/pnas.0908821107.
- Van Veen, B.D., van Drongelen, W., Yuchtman, M., Suzuki, A., 1997. Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *Biomed. Eng. IEEE Trans. On* 44, 867–880.
- Vigário, R., Särelä, J., Jousmäki, V., Hämäläinen, M., Oja, E., 2000. Independent component approach to the analysis of EEG and MEG recordings. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 47, 589–593. doi:10.1109/10.841330
- Wagner, M., Fuchs, M., Kastner, J., 2004. Evaluation of sLORETA in the presence of noise and multiple sources. *Brain Topogr.* 16, 277–280.

Zhang Y, Tang AC, Zhou X (2014): Synchronized network activity as the origin of a P300
component in a facial attractiveness judgment task. *Psychophysiology* 51, 285–289.
doi:10.1111/psyp.12153

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure legends

Figure 1: *Why should we go beyond the N2 component?* **A-** The N2 component as assessed with standard ERP analysis. The evoked potential is usually taken from a region of interest or a single electrode within the frontocentral region. The N2 peaks negatively around 270 ms. This timing is not consistent with a direct role in response inhibition, which is supposed to prevent fast automatic responses that occur within shorter delays. **B-** Unreliability of N2 localization, as estimated from the cumulative literature (data taken from the references displayed in Table 1). Each dot represents one single estimated location. The green dots represent data obtained after low-resolution EEG ICA decomposition (Kropotov et al., 2009, 2011). **C-** Decomposition of the N2 based on advanced blind source separation of high-resolution EEG using SOS-based gICA. Five different independent EEG components show significant differences between nogo and go conditions, i.e., account for the N2 waveform. (taken from Albares et al., 2014 dataset). **D-** Localization and respective contribution of the different sources contributing to the N2. The N2 is composed of mixed sources originating from synchronized activity of multiple distant regions of the brain, i.e., likely reflects the involvement of various processes involved in perceptual decisions and preparation of late responses subsequent to the actual inhibition of automatic responses. (taken from Albares et al., 2014 dataset).

Figure 2: **A-** *Why should we go beyond the N2 component?* The dominant psychological model of response inhibition cannot reveal all possible inhibitory mechanisms in a go/nogo task. According to the standard model, response inhibition is selectively triggered by the stimulus subjects must explicitly refrain from reacting to. **B-** *How can we go beyond the N2 component?* A more recent model proposes that response inhibition might also rely on

1 non-selective, context-dependent mechanisms (any stimulus presented in an uncertain
2 context involves automatic response inhibition to prevent erroneous responses). This
3 assumption calls for amending classical experimental designs in order to allow the
4 recording of all possible substantial brain activities. In particular, the model suggests that
5 the N2 is not an appropriate marker of response inhibition because the critical inhibitory
6 activity is assumed to take place both in the nogo and go conditions. The inclusion in the
7 experimental design of a control condition for which response inhibition is definitely
8 absent (no uncertainty about upcoming stimuli) is mandatory to reveal both the behavioural
9 effects and the associated electrophysiological activity.
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

Figure 3: *How can we go beyond the N2 component?* **A-** Without BSS, the scalp topography at 170 ms post-stimulus is strongly influenced by the powerful visual activity. At this point in time, no significant difference can be obtained from the different contrasts assessing respectively selective inhibitory processes ([go/nogo vs. go]) and automatic, non-selective inhibitory processes ([go vs. go_control] and/or [nogo vs. go_control]). **B-** With advanced BSS, the analyses can be performed separately for each independent component. This approach allows identification of critical components that are masked by the powerful visual activity that occurs during the same time-window. The activity of one single component, localized within the dorsomedial frontal cortex (supplementary motor area - SMA-), accounts for automatic inhibition of automatic responses. When subjects do not need to refrain from reacting, an early (170 ms) evoked potential is observed that most likely pinpoints SMA automatic motor activation. In situations that require automatic inhibition, a burst in alpha power (a marker of inhibitory activity) is observed, and the evoked potential is suppressed for every stimulus. The power of alpha activity predicts go RT at the single trial level (trials are sorted according to RT, black line): the larger the

alpha power, the stronger the automatic inhibition, the more delayed the subsequent controlled, long latency response. (see Albares et al., 2014 for detailed description).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table legends

Table 1: Meta-analysis of EEG studies assessing the N2 component in go/nogo tasks. We searched the Web of Science database using the keywords ‘N2’ and ‘nogo’ (and all variants of these terminologies). The inclusion/exclusion criteria for this meta-analysis were as follows: Studies using event-related potentials were included, provided that the N2 characteristics were presented. Studies with patients that did not provide separate results for the control group were excluded. Studies with children only were excluded. N2 localization results inferred from fMRI data were not presented. We selected the 50 most cited and the 50 most recent articles (plus one of our papers not recorded in the database at the time of writing). We assessed: 1) Go mean reaction time (Go RT, ms), 2) N2 peak time (N2 PT, ms), 3) the effective use of a proper control condition to assess non-selective, context-dependent inhibitory mechanisms (Control condition), 4) the use of a source separation method to analyze independent components (Source S.)*, 5) the use of spectral analyses, 6) 1) the use of single trial analyses, 7) the use of a source localization method (N2 Localization).

* Methods using ICA to reject artifacts only were not considered. Methods using Principal Component Analyses (PCA) were not considered as BSS because power-driven methods cannot decompose the mixed signals of many cortical sources in neurophysiologically meaningful components (Makeig et al., 1996).

	First Author	Year	Technique	Go mean RT	N2 PT	Control	Blind Source Sep.*	Spectral analysis	Single trial analysis	N2 localization	
										ERP	IC
1	Albares	2014	EEG	396	300	x	UW SOBI			(sLORETA) ACC, mTG, Cuneus, dmFC, Occipital lobe	
2	Albert	2010	EEG	333	319						
3	Albert	2012	EEG	416	286					(sLORETA) ACC	
4	Albert	2013	EEG	340	277						
5	Barry	2013	EEG	303	252						
6	Bekker	2004	EEG	408							
7	Bekker	2005	EEG	412	274					(BESA) ACC	
8	Benikos	2013	EEG	363	273						
9	Benikos	2013	EEG		267						
10	Beste	2009	EEG	345	215						
11	Beste	2010	EEG	340							
12	Beste	2010	EEG	280	239						
13	Beste	2011	EEG					x			
14	Beste	2013	EEG	403	265						
15	Bokura	2001	EEG	347	265					(LORETA) right OFC, ACC	
16	Bokura	2005	EEG	439	285						
17	Boulinguez	2009	EEG	360	307	x					
18	Bruin	2001	EEG	415	200						
19	Bruin	2002	EEG	403	270	x					

20	Brydges	2013	EEG	408	314	(BESA) ACC
21	Burle	2004	EEG	391	335	
22	Covey	2013	EEG	370		
23	De blasio	2013	EEG	289	217	x
24	De blasio	2013	EEG		209	x
25	De neys	2011	EEG		278	
26	Dhar	2010	EEG			
27	Dietrich	2004	EEG	531	270	
28	Dockree	2005	EEG		316	
29	Dong	2010	EEG	298	191	
30	Eimer	1993	EEG	353		
31	Fajkowska	2011	EEG		252	
32	Falkenstein	1995	EEG	354	300	
33	Falkenstein	1999	EEG	360	215	
34	Fernandez	2013	EEG	596		
35	Filipovic	2000	EEG	262		
(LORETA)						
36	Fisher	2011	EEG	362	231	ACC mFG iFG
37	Fox	2000	EEG	545		
38	Freitas	2009	EEG	413		
39	Fu	2013	EEG			
40	Gajewski	2013	EEG	335	265	
41	Gonzalez-Rosa	2013	EEG	465	314	x
42	Grossheinrich	2013	EEG/rTMS	306	242	
43	Gut	2012	EEG			
44	Häemmerer	2010	EEG	298	241	
45	Helenius	2010	EEG/MEG	419	387	

46	Huster	2011	EEG/fMRI	354		
47	Jonkman	2003	EEG	397		
48	Jonkman	2006	EEG	415		
49	Jonkman	2007	EEG	256		(BESA) ACC
50	Kaiser	2003	EEG	255		
51	Kam	2012	EEG	486	392	
52	Karch	2010	EEG/fMRI	405		
53	Kato	2009	EEG	299	290	
54	Kim	2007	EEG	241	308	
55	Kirmizi-Aslan	2006	EEG	356	230	x
56	Kok	2004	EEG	430	250	
57	Kopp	1996	EEG	357		
58	Krämer	2013	EEG	404		x
(sLORETA) SMA ACC left AG						
59	Kropotov	2009	EEG	403	260	ICA
(sLORETA) SMA ACC temporal areas						
60	Kropotov	2011	EEG	403	250	ICA
61	Ladouceur	2007	EEG	406	305	(BESA) ACC
62	Lavric	2004	EEG	547	262	(LORETA) right v/PPFC right dlPPFC
63	Lavric	2011	EEG/fMRI		310	ICA x
64	Lenz	2008	EEG	496	250	x

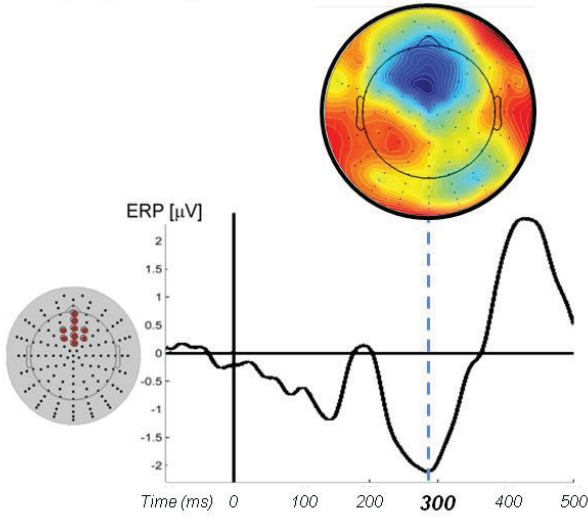
65	Leue	2013	EEG		270			
66	Lucci	2013	EEG	451	280			
67	Luijten	2011	EEG					
68	Maguire	2009	EEG					
69	Mathalon	2003	EEG/IRMF	300	300			
70	Mecklinger	2009	EEG	511				
71	Munro	2007	EEG	360	250			
72	Nieuwenhuis	2004	EEG	332				
(sLORETA)								
73	Ocklenburg	2011	EEG	364	295	x		<i>left sPC</i>
								<i>left iPC</i>
								<i>pre-SMA</i>
								<i>mFG</i>
								<i>ACC</i>
(sLORETA)								
74	Pandey	2012	EEG	324	244			<i>ACC</i>
75	Randall	2011	EEG	389	269			
76	Rentrop	2011	EEG	427		x	x	
77	Righi	2009	EEG	344				
78	Roche	2004	EEG	348		x		
79	Roche	2005	EEG	279	300			
80	Ruchsow	2008	EEG	230	241,3			
81	Schmiedt-Fehr	2011	EEG	448	270	x		
82	Schröger	1993	EEG	385	279			
83	Sehlmeyer	2010	EEG	287				
84	Smith	2006	EEG	381	202			
85	Smith	2007	EEG	358	221			
86	Smith	2008	EEG		218			
87	Smith	2010	EEG		260			
88	Smith	2011	EEG					
89	Smith	2011	EEG					

90	Smith	2013	EEG/IRMF	653	320								
91	Tachibana	1997	EEG	602	355	x							
92	Thomas	2009	EEG		254								
93	Tian	2008	EEG	483	325								(LORETA) FEF
94	Van 't Ent	1999	EEG		247								
95	Van 't Ent	2002	EEG	387	313								
96	Wascher	2011	EEG		340								
97	Weisbrod	2000	EEG		260								
98	Woltering	2013	EEG	312	213								
99	Yuan	2012	EEG	467	234								
100	Zhang	2012	EEG	385									
101	Zhang	2012	EEG		287								
				Go mean RT	N2 PT	Control	Blind Source Sep.*	Spectral analysis	Single trial analysis	N2 localization	ERP	IC	
				Mean (SD)	271 41	5/101	4/101	10/101	2/101	11/101	11/101	3/101	
				388 81									

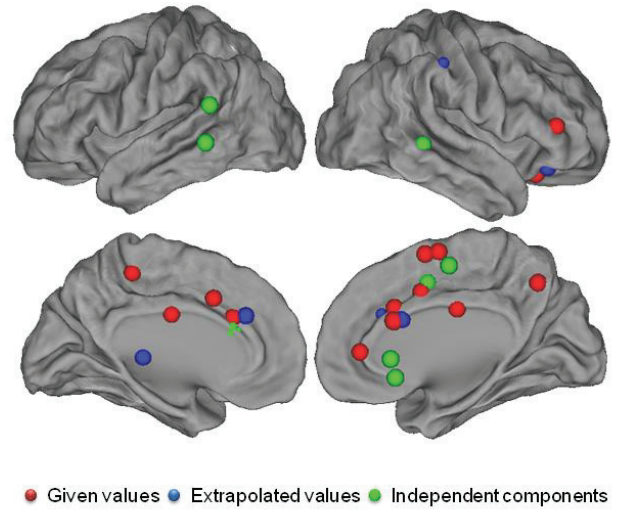
BESA: Brain Electric Source Analysis; LORETA: low resolution brain electromagnetic tomography; sLORETA: standardized low resolution brain electromagnetic tomography; UW-SOBI: uniformly weighted-Second-order blind identification. ACC: anterior cingulate cortex; AG: angular gyrus; dIPFC: dorsolateral prefrontal cortex; dmFC: dorsomedial frontal cortex; FEF: Frontal Eye Field; iFG: Inferior Frontal gyrus; iPC: inferior parietal cortex; mFG: medial frontal gyrus; mTG: middle temporal gyrus; OFC: orbitofrontal cortex; pre-SMA: pre-supplementary motor area; SMA: supplementary motor area; sPC: superior parietal cortex; vIPFC: ventrolateral prefrontal cortex.

Figure 1
[Click here to download high resolution image](#)

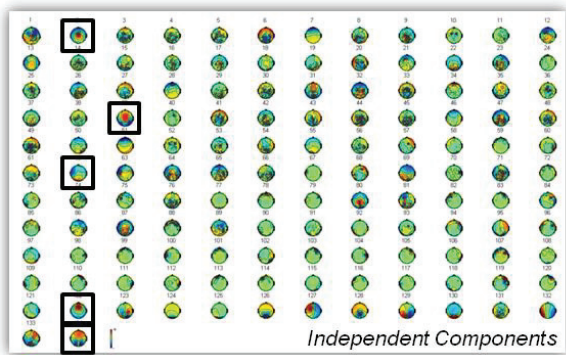
A- THE N2 ERP
 [Nogo – Go]



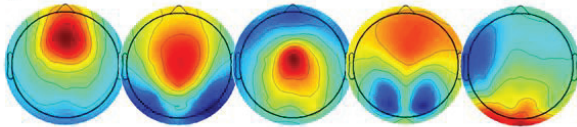
B- N2 LOCALIZATION
 (as estimated from the cumulative literature)



C- DECOMPOSITION OF THE N2
 (based on advanced blind source separation)



Significant sources



D- LOCALIZATION AND RESPECTIVE CONTRIBUTION OF THE DIFFERENT SOURCES OF THE N2
 (as estimated after advanced blind source separation)

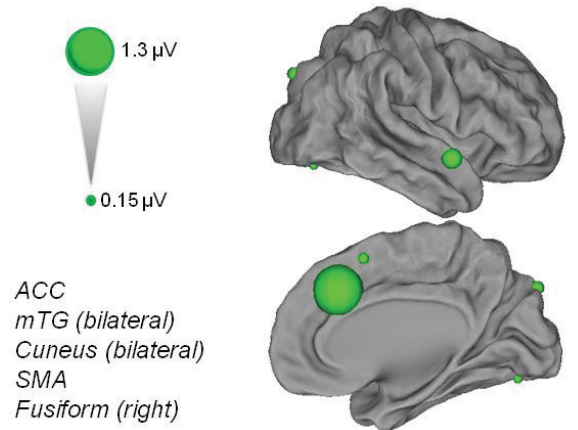


Figure 2
[Click here to download high resolution image](#)

A- MODEL OF SELECTIVE INHIBITION



B- MODEL OF NON-SELECTIVE, CONTEXT-DEPENDENT, INHIBITION

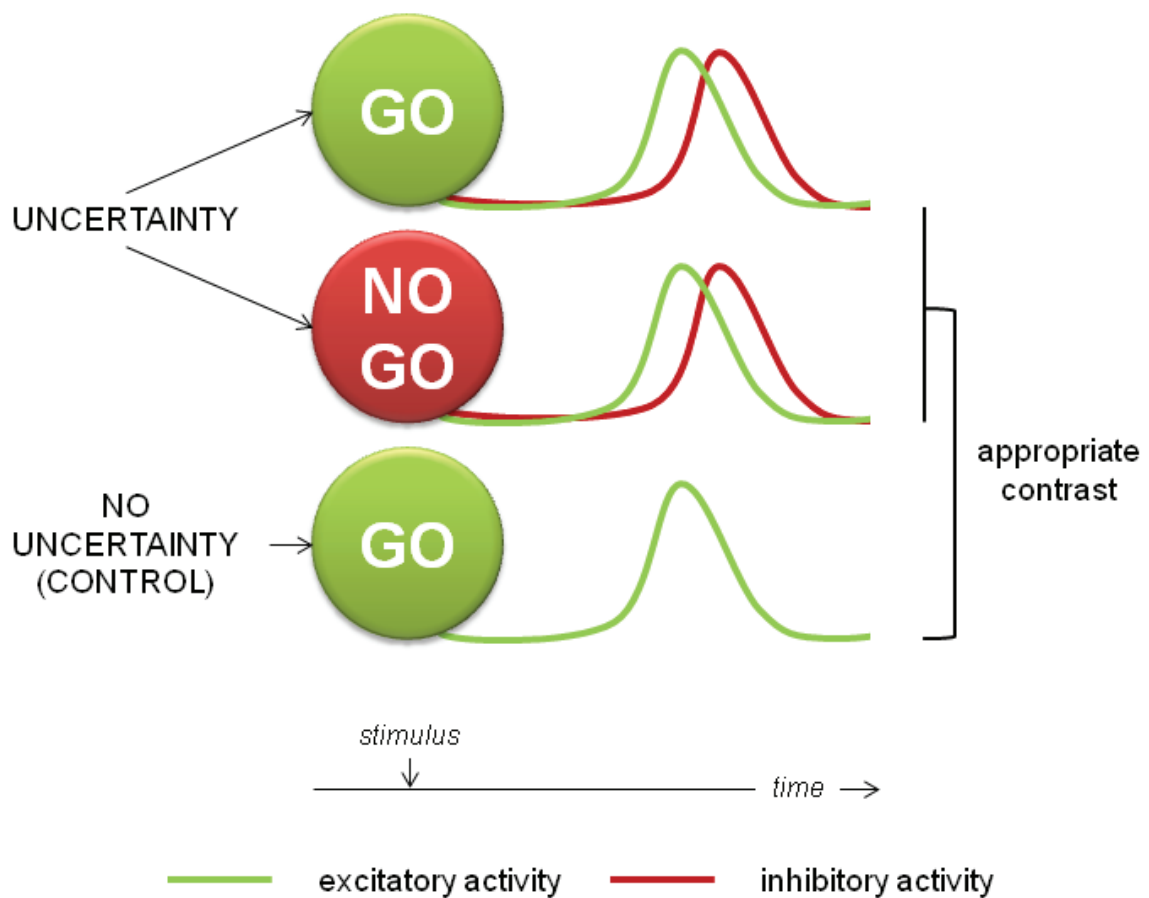
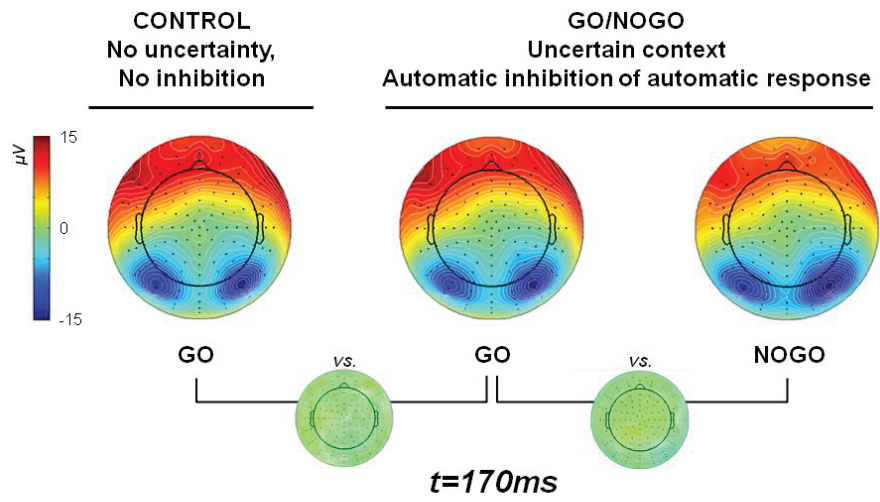
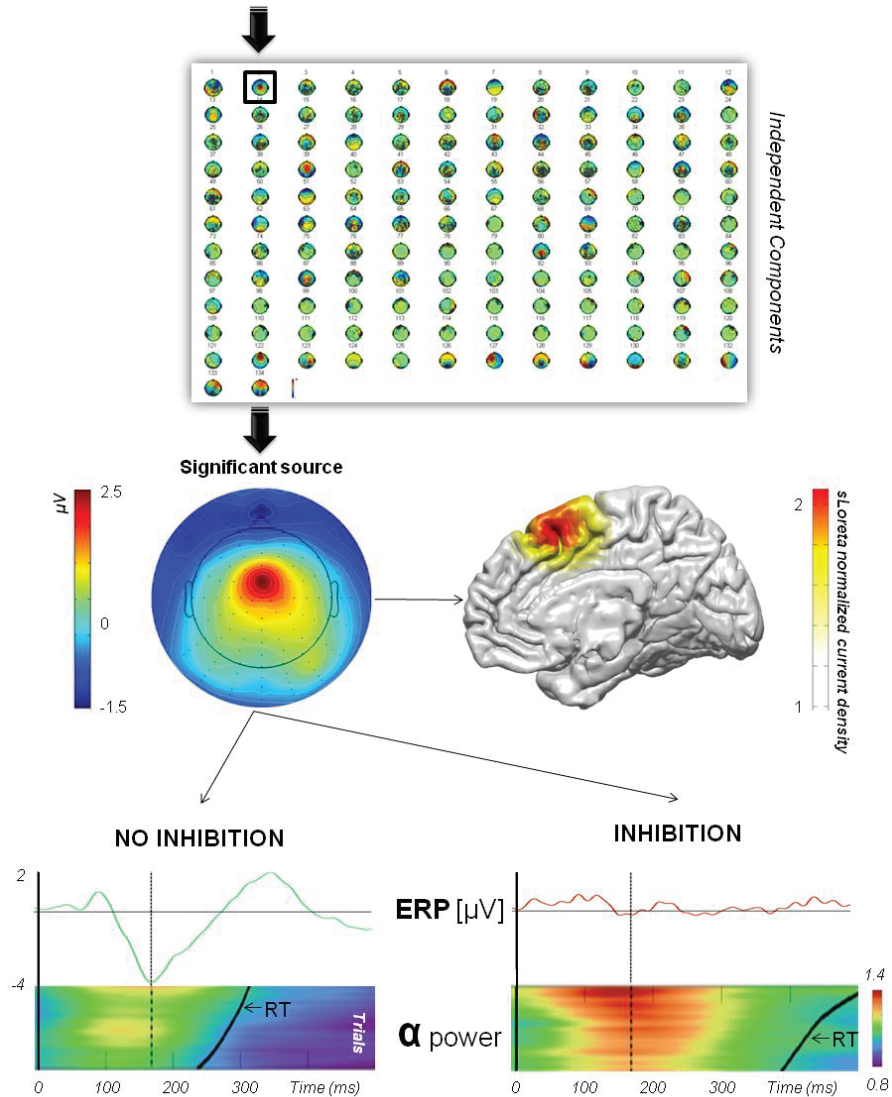


Figure 3
[Click here to download high resolution image](#)

A- NO SOURCE SEPARATION



B- BLIND SOURCE SEPARATION



2.3 Synthèse et perspectives

Le premier point clef, révélé par notre méta-analyse, concerne les caractéristiques temporelles de la N2. Sa latence (270 ms en moyenne) est trop tardive pour indexer réellement les processus inhibiteurs réactifs qu'elle est supposée marquer. En effet, le timing des processus moteurs automatiques, classiquement sondés au moyen de tâches de TR simples, est inférieur à cette valeur. Comment est-il alors possible d'envisager qu'un processus chargé d'abolir la réponse motrice intervienne après l'exécution de celle-ci ? Il semble plus plausible que la N2 joue un rôle dans des processus plus tardifs que l'inhibition. Selon le modèle de l'inhibition réactive non-sélective, la prise de décision est précisément précédée par les processus d'inhibition de réponse (Frank et al., 2007). Même si l'hypothèse qui suit n'a pas été évoquée dans le cadre du modèle non-sélectif, il a été suggéré que la N2 pourrait également indexer la gestion du conflit ou bien la prise de décision perceptive (Albert et al., 2013; Azizian et al., 2006; Donkers et Van Boxtel, 2004; Enriquez-Geppert et al., 2010). Nos données vont dans le sens de cette interprétation de la N2, mais suggèrent que ce marqueur ne confond pas les processus d'inhibition et de décision, elle n'indexerait que les processus liés à la prise de décision indispensable à l'initiation des mouvements volontaires, contrôlés, de longue latence. En d'autres termes, les marqueurs EEG de l'inhibition de réponse restent à identifier...

Le second point clef de notre étude repose sur la revue systématique des méthodes employées. Il en ressort qu'aucun des travaux recensés ne combine les différents critères qui doivent être mis en œuvre de façon concomitante pour espérer identifier la dynamique et l'anatomie fonctionnelle des processus inhibiteurs. Très peu de travaux (5/101) utilisent une condition de contrôle susceptible de révéler les mécanismes non sélectifs. En ce qui concerne les méthodes de traitement du signal EEG utilisées, très peu de travaux mettent en œuvre les techniques de séparation de sources pourtant indispensables (4/101), les techniques d'analyse

de la variabilité intra-individuelle (2/101), les méthodes d'analyse spectrale (10/101), ou les techniques existantes de localisation de sources (14/101). En d'autres termes, les marqueurs EEG de l'inhibition de réponse restent à identifier...

Les perspectives issues de ce travail sont donc claires. Nous proposons de revisiter les modèles d'inhibition de réponse en respectant cinq précautions méthodologiques: 1/ Créer des protocoles expérimentaux adaptés, permettant de tester en même temps les différents modèles d'inhibition, 2/ utiliser des méthodes de séparation aveugle de sources, permettant de démêler les différentes activités neurologiques (Lio et Boulinguez., 2013), 3/ réaliser des analyses en essai par essai, permettant de comprendre une grande part de la variabilité du signal EEG et de la référer à la variabilité du comportement, 4/ procéder à des analyses temps/fréquences, qui renseignent sur la nature de l'activité observée, et 5/ localiser les sources cérébrales responsables de l'activité d'intérêt. Il est important d'insister sur le fait qu'il est nécessaire de coupler ces différentes techniques, qui sont complémentaires et interdépendantes.

De nombreux obstacles méthodologiques non contournés par les travaux recensés, y compris les plus influents, ont été identifiés. Ils invitent à rejeter l'idée selon laquelle la N2 est un marqueur des processus d'inhibition de réponse, et permettent de dresser le cahier des charges des études EEG destinées à revisiter les mécanismes d'inhibition de réponse.

Chapitre 3 : L'inhibition automatique des réponses automatiques : un mécanisme élémentaire du contrôle exécutif ?

L'hypothèse d'un mode d'inhibition de réponse réactif et non-sélectif est peu étayée par les données empiriques de la littérature. La première raison est que relativement peu de travaux ont questionné le modèle dominant. La seconde raison est que les protocoles expérimentaux standards ne permettent pas de révéler, même fortuitement, cette activité, que ce soit au niveau comportemental ou cérébral. Les travaux qui échappent à ces limitations et suggèrent la mise en jeu de mécanismes réactifs et non-sélectifs les considèrent plutôt comme des processus intrinsèques des processus de sélection de réponse et de préparation motrice (Duque et al., 2010, 2012; Frank et al., 2007).

3.1 Les mécanismes inhibiteurs non-sélectifs : un rôle plus important qu'actuellement admis ?

Un certain nombre d'indices convergent vers l'idée que ces mécanismes non-sélectifs d'inhibition de la réponse motrice pourraient jouer un rôle plus important, et ne pas être limités aux situations dans lesquelles un choix entre des réponses concurrentes doit être fait. Ces indices sont issus des études qui ont utilisé des tâches de temps de réaction simple dans lesquelles les mécanismes de sélection de réponse ne sont pas sollicités, et les mécanismes de préparation neutralisés (e.g., Boulinguez et al., 2008, 2009; Criaud et al., 2012). Malheureusement, ces travaux ne s'appuient que sur des données comportementales (Criaud

et al., 2012) ou électromyographiques (Boulinguez et al., 2008). Les travaux qui s'appuient sur des données électroencéphalographiques (Boulinguez et al., 2009) sont pour leur part éminemment critiquables puisqu'ils sont basés sur l'analyse de la N2.

Envisager l'existence d'une fonction générale destinée à bloquer de façon aveugle le déclenchement de réponses motrices dès lors que le contexte événementiel est incertain n'est pas trivial. La portée d'une telle fonction dépasserait largement le cadre des modèles actuels de l'inhibition de réponse, dont on s'accorde aujourd'hui à penser qu'ils s'appliquent aux situations particulières dans lesquelles on demande explicitement au sujet de ne pas répondre ou dans lesquelles on demande de choisir entre deux « bonnes » options. Si un mode d'inhibition de réponse non-sélectif, automatique, dépendant du contexte existait, cela supposerait que cette fonction est généralisable à toutes les formes d'interactions sensorimotrices. Cette fonction serait donc susceptible de rendre compte d'une très grande variété de comportements, et pas uniquement des capacités d'inhibition de réponse dans des tâches explicites d'inhibition de réponse.

Pour tester cette hypothèse, nous avons choisi d'adapter une tâche de go/nogo et d'utiliser l'outil EEG selon les préconisations du Chapitre 2. Nous avons choisi d'adjoindre des enregistrements IRMf dans le but d'établir le lien avec la littérature décrivant les réseaux de l'inhibition de réponse. Mais, cette mise en correspondance n'est pas envisagée de la même façon que dans la plupart des enregistrements combinés, où les données IRMf ont tendance à être jugées fiables et à être utilisées pour guider les analyses EEG. La fiabilité des données IRMf dans les études de l'inhibition étant toute relative (Criaud et Boulinguez, 2013), nous nous plaçons plutôt ici dans une perspective d'interprétation du signal BOLD au moyen des données EEG, après application des contrastes adaptés évidemment.

3.2 Partie expérimentale 1 : Mise en évidence au moyen d'études combinées EEG & IRMf.

Article 2: The Dorsal Medial Frontal Cortex Mediates Automatic Motor Inhibition in uncertain Contexts: Evidence from Combined fMRI and EEG Studies. Human Brain Mapping, in press.

The Dorsal Medial Frontal Cortex Mediates Automatic Motor Inhibition in Uncertain Contexts: Evidence from Combined fMRI and EEG Studies

Marion Albares,^{1,2,3} Guillaume Lio,^{1,2,3} Marion Criaud,^{1,2,3} Jean-Luc Anton,⁴
Michel Desmurget,^{1,2,3} and Philippe Boulinguez^{1,2,3*}

¹Université de Lyon, 69622 Lyon, France

²Université Lyon 1, Villeurbanne, France

³CNRS UMR5229, Centre de Neurosciences Cognitive, Bron, France

⁴Centre IRMf de Marseille, Institut de Neurosciences de la Timone, CNRS UMR7289 and Aix-Marseille Université, Marseille, France

Abstract: Response inhibition is commonly thought to rely on voluntary, reactive, selective, and relatively slow prefrontal mechanisms. In contrast, we suggest here that response inhibition is achieved automatically, nonselectively, within very short delays in uncertain environments. We modified a classical go/nogo protocol to probe context-dependent inhibitory mechanisms. Because no single neuroimaging method can definitely disentangle neural excitation and inhibition, we combined fMRI and EEG recordings in healthy humans. Any stimulus (go or nogo) presented in an uncertain context requiring action restraint was found to evoke activity changes in the supplementary motor complex (SMC) with respect to a control condition in which no response inhibition was required. These changes included: (1) An increase in event-related BOLD activity, (2) an attenuation of the early (170 ms) event related potential generated by a single, consistent source isolated by advanced blind source separation, and (3) an increase in the evoked-EEG Alpha power of this source. Considered together, these results suggest that the BOLD signal evoked by any stimulus in the SMC when the situation is unpredictable can be driven by automatic, nonselective, context-dependent inhibitory activities. This finding reveals the paradoxical mechanisms by which voluntary control of action may be achieved. The ability to provide controlled responses in unpredictable environments would require setting-up the automatic self-inhibitory circuitry within the SMC. Conversely, enabling automatic behavior when the environment becomes predictable would require top-down control to deactivate anticipatorily and temporarily the inhibitory set. *Hum Brain Mapp* 00:000–000, 2014. © 2014 Wiley Periodicals, Inc.

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Marion Albares and Guillaume Lio contributed equally to this work.

Contract grant sponsor: ANR; Contract grant number(s): MNPS-039-01; Contract grant sponsor: A Grant Institut de France/Fondation NRJ and a grant Labex CORTEX.; Contract grant sponsor: ANR; Contract grant number: ANR-12-BSV4-0018-01

*Correspondence to: **Philippe Boulinguez**; CNC, ISC, 67 Bd Pinel, 69675 BRON Cedex, France. E-mail: pboulinguez@isc.cnrs.fr

Received for publication 27 August 2013; Revised 1 May 2014; Accepted 3 June 2014.

DOI: 10.1002/hbm.22567

Published online 00 Month 2014 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

Key words: executive control; response inhibition; go/nogo; fMRI; EEG; Alpha oscillations; automaticity; task setting

INTRODUCTION

Inhibition of prepotent behavioral impulses is a key component of executive functions [Hofmann et al., 2012]. However, it is a significant challenge to assess brain-behavior relationships when the function under scrutiny is precisely intended to suppress overt measurable behaviors. The challenge is all the more complex that brain imaging techniques are not very powerful at unravelling the time course of concurrent excitatory and inhibitory mechanisms. This limitation relates to the physiological nature of the signal [e.g., Logothetis, 2008], the necessary compromise for spatio-temporal resolution [e.g., Babiloni et al., 2009], and the technical aspects of data processing [e.g., Lio and Boulinguez, 2013].

Response inhibition is usually tested by means of reaction time (RT) tasks in which subjects are asked to provide a motor response to one stimulus and to withhold their response to another, like in the classical go/nogo paradigm [Chambers et al., 2009]. Although standard chronometric paradigms do not provide behavioral markers for identifying successfully inhibited responses, functional neuroimaging studies have reported a large distributed network of cortical and subcortical regions activated by nogo stimuli [Swick et al., 2011]. However, these nogo activations are by no means direct markers of response inhibition mechanisms. As recently demonstrated in a series of meta-analyses, most of the regions forming the “nogo” network are inconsistently activated across studies and most of the BOLD modulations typically elicited by nogo signals are actually driven by the engagement of high attentional resources, not by inhibitory processes *per se* [Criaud and Boulinguez, 2013]. Based on the high temporal resolution of electroencephalography (EEG), numerous studies [recently reviewed by Huster et al., 2013] used psychophysiological measures to try to identify the specific processes underlying behavioral inhibition. Unfortunately, it seems that none of the standard EEG-derived measures can be considered an unambiguous indicator of a proper inhibitory process either [Huster et al., 2013].

From a theoretical point of view, this high level of inconclusiveness is not totally surprising for at least two reasons. First, neuroimaging studies that rely on blood oxygenation level-dependant (BOLD) signals are unable to distinguish between neural excitation and inhibition [Buzsáki et al., 2007; Logothetis, 2008], whereas most EEG studies on behavioral inhibition have not convincingly solved the problem of source signal mixing at scalp electrodes to identify unequivocally the EEG components contributing to the averaged event-related potentials (ERPs)

[Huster et al., 2013]. Second, the psychological models that have guided neuroimaging protocols and analyses rely on the disputed assumption that inhibitory processes are selectively¹ triggered by the external stimulus one must refrain from reacting to [see Criaud and Boulinguez, 2013 for critical review]. Converging evidence now indicates that: (1) nonselective inhibitory mechanisms may operate to prevent actions from being emitted prematurely [Duque and Ivry, 2009; Duque et al., 2010, 2012; Frank, 2006; Frank et al., 2007; Jaffard et al., 2007], and (2) action restraint may apply by default, before any stimulus is presented in an uncertain environment. This type of processing is commonly designated “proactive control” [Boulinguez et al., 2008, 2009; Boy et al., 2010c; Chen et al., 2010; Criaud et al., 2012; Forstmann et al., 2008, 2010; Jaffard et al., 2007, 2008; Lo et al., 2009; Stuphorn et al., 2010; Zandbelt et al., 2013]. It is thus possible that, when facing potential conflict, inhibition of response applies early on to any stimulus rather than specifically to the inappropriate stimulus after it has been identified. Evaluating this possibility cannot be done with standard go/nogo protocols which do not allow to disentangle between the hypothesis of a late, selective, inhibition of the erroneous response and the existence of an early, nonselective, inhibition of all possible responses (Fig. 1).

Two elements would be necessary to address the shortcomings above. (i) The inclusion in the experimental design of a control condition for which response inhibition is definitely absent. In this case, for instance, on some trials, the subjects would be provided with advance information that there will be no conflict for the upcoming stimulation and hence no need to refrain from reacting (Fig. 1). This idea is reminiscent of recent behavioral findings suggesting that an executive setting is required for the manifestation of automatic response inhibition [Chiu and Aron, 2014]. (ii) The use, in addition of fMRI, of EEG techniques able to probe inhibitory neural response with high temporal resolution. Indeed, provided that proper separation of the different sources of interest from a set of mixed signals contributing to the overall electrical activity recorded on the scalp has been performed [Makeig and

¹Here, selectivity does not refer to the selection between alternative movements (as it often does in studies using choice RT tasks). It rather refers to the perceptual decision mechanisms that involve the detection, discrimination, or identification of sensory stimuli [Gold and Ding, 2013]. This point is central because studies interested in response inhibition have, in compliance with the implicit dynamics of the dominant models assuming selective, reactive processing, focused on the cascade of events specifically launched by information derived from nogo stimuli with respect to go stimuli.

Onton, 2009; Lio and Boulinguez, 2013], EEG frequency-specific signals may generate more detailed information than corresponding measures based on the BOLD fMRI signal [Huster et al., 2013; Siegel et al., 2012]. In particular, it has been suggested that Alpha and Beta oscillations might play a substantial role in response inhibition. Starting with Alpha oscillations, it has been hypothesized that they would partly stem from rhythmic fluctuations of GABAergic inhibitory interneurons [see Jones et al., 2000 and Lorincz et al., 2009 for physiological and computa-

tional accounts] and would drive neuronal spike timing and firing rate [see Haegens et al., 2011 for demonstration that Alpha power is negatively correlated with spiking rate in the monkey premotor and motor cortex during sensorimotor tasks]. As a consequence, it has been proposed that Alpha oscillations might index an active inhibitory mechanism that modulates cortical excitability or contributes to information gating within a given region [Hindriks and Van Putten, 2013; Jensen and Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007; Klimesch, 2012; Mathewson et al., 2011].

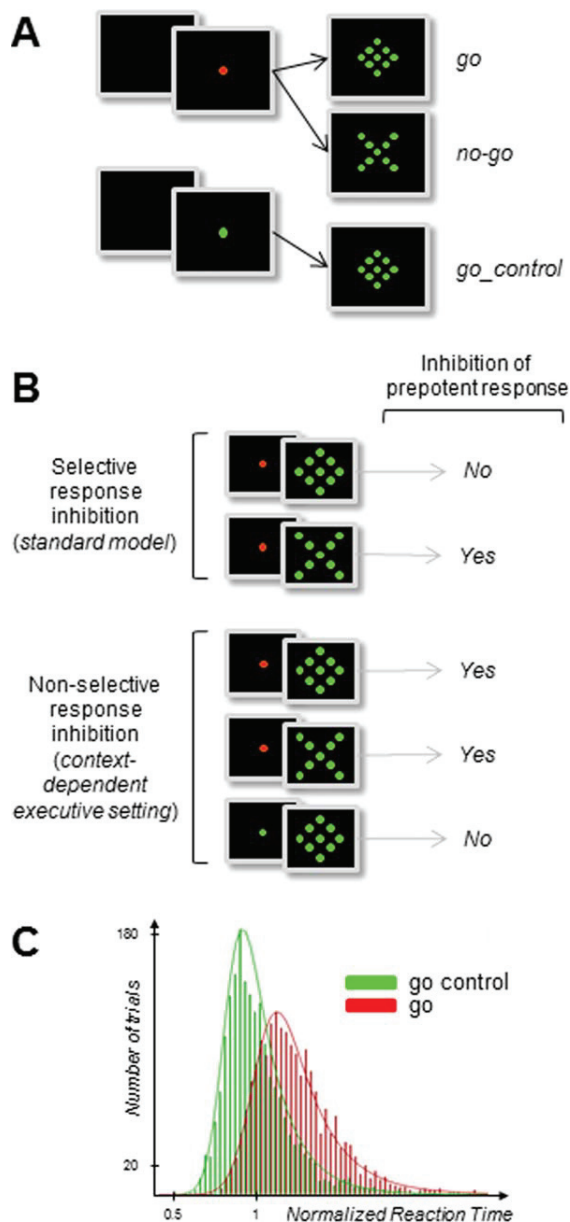


Figure 1.

Protocol (A), models' predictions (B), and behavioral results (C). (A) Subjects were asked to react as fast as possible to a go stimulus (diamond) by means of a button press with the right thumb, and to withhold responses to an equiprobable nogo stimulus (X). In a control condition requiring no hypothetical inhibitory setting, only go stimuli were presented (go_control). In classical go/nogo tasks, go and nogo signals are scrambled within the same block of trials (standard mixed block design), assuming classically that inhibition is triggered by the nogo but not by the go stimulus. In contrast, an alternative view suggests that both stimuli induce automatic response inhibition in order to prevent premature responding. In other words, the usual nogo vs. go contrast would be incomplete to evidence all response inhibition mechanisms. To this aim, a control condition in which response inhibition is definitely not involved would be necessary (go trials for which subjects know in advance that there is no need to refrain from reacting). In the present experiment, this control condition was set by manipulating the color of the central fixation point (FP) of the display. A green FP indicated that not any nogo stimulus would be presented, enabling subjects to react automatically to any upcoming event (go_control condition). Conversely, a red FP was not informative of the identity of the upcoming target. (B) Strong, specific, predictions are attached to each hypothesis. The late, selective, account predicts that stimuli that have to be withheld (nogo) should induce specific brain activations with respect to stimuli that require a motor response (go). Conversely, the early, nonselective, account predicts that all stimuli presented in a context of uncertainty (both nogo and go) should induce inhibition-related brain activations with respect to stimuli presented in a predictable environment (go_control). At the behavioral level, the standard model does not predict RT differences between go and go_control conditions. Conversely, the alternative model predicts that inhibition of automatic responses to any visual stimulus should lengthen RT in the red FP with respect to the green FP condition [e.g., Criaud et al., 2012]. (C) Normalized RT for go and go_control trials, pooled for all subjects. Distributions are best fitted by ex-Gaussian functions. The RT difference between go and go_control trials reflects the effect of fast automatic response inhibition, a prerequisite for giving appropriate slow volitional response. Consistent with recent investigations using comparable methods and providing similar data and conclusions [Chiu and Aron, 2014], this major behavioral result fits the predictions of the automatic, nonselective, account of response inhibition.

Figure 1.

(See legend on the following page.)

Beta band oscillations have also been associated with GABAergic activity and sensorimotor processing, and with the idea that these oscillations could be associated with the functional inhibition of sensorimotor cortical regions [Jensen et al., 2005; Gaetz et al., 2011]. However, the exact role of Beta oscillations in sensorimotor transmission still needs to be specified. It is assumed to relate to the maintenance of the current sensorimotor state [Engel and Fries, 2010] and, more generally, to large-scale communication between sensorimotor and nonsensorimotor areas [Kilavik et al., 2013].

In the present study, we combined fMRI and high-resolution EEG recordings (with spectral analyses performed at the source level) in a go/nogo paradigm that was amended in accordance with the methodological principles described above (Fig. 1).

MATERIALS AND METHODS

Subjects

fMRI experiment

Twenty naïve right-handed subjects (ages: 25 ± 5.1 , 7 females) with normal or corrected-to-normal vision, and without history of psychiatric or neurological disease, participated in the experiment.

EEG experiment

Twenty naïve right-handed subjects (whole group mean age: 26 ± 5.3 , 12 females) with normal or corrected-to-normal vision and without history of psychiatric or neurological disease, participated in the EEG experiment. Thirteen of the twenty subjects who participated in the fMRI experiment also participated in the EEG experiment. For these subjects, the two experiments were performed within a single day. Seven subjects participated in the fMRI experiment in the morning while the EEG experiment was performed in the afternoon, and vice versa for the other six subjects. Both experiments were performed in compliance with the code of ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) and the protocol was preapproved by the appropriate ethics committee in Biomedical Research (CPP sud-est IV, N°11/025). All subjects gave written informed consent and were paid 50€ for their participation in each experiment.

Behavioral Testing Procedures

We used a go/nogo task inspired by our recent work [Criaud et al., 2012] (Fig. 1A). Subjects were asked to react as fast as possible to go stimuli by pressing a button with the right thumb while refraining from reacting to nogo stimuli. At the beginning of a trial, the visual fixation point could turn either red or green, randomly. A red fixation point indicated that a go stimulus, a nogo stimulus or

no stimulus at all could occur, go and nogo events being equiprobable. In a control condition, no inhibition was required: A green fixation point indicated that no nogo stimulus would be presented. This condition enabled subjects to react automatically to any upcoming event.

Apparatus

A panel equipped with light-emitting diodes (LEDs – $\varnothing 5$ mm, 8,800 mcd) was used to present the visual stimuli. One LED was placed in the centre of the panel and set at the subject's eye level. It served as a fixation point for the eyes. The target stimulus (go) was composed of eight other LEDs surrounding the central fixation point and forming a diamond (3.44° of visual angle). Stimuli were presented and behavioral data were acquired using a real-time acquisition system (ADwin-Pro, Keithley Instruments, Cleveland, OH) controlled by laboratory-made software (Docometre) by courtesy of Franck Buloup (Institut des Sciences du Mouvement, Marseille).

The appearance of the fixation point indicated the beginning of a trial and lasted until the end of the trial. Prestimulus delays (time between the beginning of a trial and stimulus presentation) varied randomly from 2 to 6 s in steps of 500 ms. The inter-trial interval was fixed to 1 s in the EEG experiment, but varied randomly and exponentially from two to six seconds in the fMRI experiment. Subjects were asked to react as fast as possible to target presentation (100 ms duration) by pressing a button with their right thumb. In a control condition (go_control trials), the visual fixation point was green indicating that only targets could be presented. Subjects were then able to react automatically to any upcoming event. In another condition (go and nogo trials), the fixation point turned red, indicating that a go stimulus or a nogo stimulus could occur with equal probability. The nogo stimulus was composed of eight LEDs forming a X of 3.44° of visual angle centered on the fixation point (100 ms duration). Subjects were asked to refrain from reacting to these nogo signals. Catch trials (no stimulus after the appearance of the fixation point) were added (25% of all trials). Subjects were instructed to comply with a maximum error rate (false alarms and omissions) of 10% of all trials.

Procedure

In the fMRI experiment, the visual display was projected onto a screen located 56 cm from the subject's eyes (the screen was viewed through a mirror). Subjects were holding an amagnetic handle mounted with a highly sensitive button in the right hand positioned below the sternum. The experiment was divided into four acquisition sessions. Each session was composed of 20 go trials, 20 nogo trials, 20 go_control trials, and 20 catch trials, randomly presented, for a total of 80 trials/condition of interest.

The EEG experiment took place in a dedicated room within the fMRI center. Subjects were seated in a

darkened, shielded room in front of the panel set at 50 cm from their eyes. Ten blocks of forty trials each were performed by each subject. Each block was composed of 10 go trials, 10 nogo trials, 10 go_control trials and 10 catch trials, randomly presented, for a total of 100 trials/condition of interest.

Behavioral analyses

Typically, inhibitory performance in go/nogo tasks is estimated using the percent of responses to nogo stimuli. However, provided that suitable executive setting conditions are controlled in the experimental design, RT of trials for which an appropriate motor response was given might offer a reliable dependent variable indexing the involvement of response inhibition mechanisms [e.g., Boulinguez et al., 2008; Criaud et al., 2012; Jaffard et al., 2007; see Fig. 1 legend for detailed description]. Indeed, although RT differences between go trials in the uncertain versus the control conditions are multifactorial (involving especially different requirements with respect to visual identification mechanisms), they are conditioned on the implementation of an inhibitory setting [Chiu and Aron, 2014; Marini et al., 2013]. For each subject and each trial, RT was normalized with respect to the subject's mean value of the control condition (go_control) [Boulinguez et al., 2008]. Through this computation, all individual RTs are distributed around the value 1, which represents the individual mean RT of the control condition. The mode of each individual distribution was used for group statistical analysis. This was intended to avoid potential biases due to interindividual variability and non-Gaussian distributions of individual RT. A Wilcoxon's test was applied to compare go and go_control conditions.

Event-Related fMRI

Data acquisition

Images were acquired on a 3-T MEDSPEC 30/80 AVANCE whole-body imager (Bruker, Ettlingen, Germany), equipped with a circular polarized head coil. For each participant, we acquired a high-resolution structural T1-weighted image (MPRAGE sequence, resolution $1 \times 0.75 \times 1.22$ mm) in sagittal orientation, covering the whole brain. For functional imaging, we used a T2*-weighted echoplanar sequence, covering the whole brain with 36 interleaved 3-mm-thick/0-mm-gap axial slices (repetition time = 1,867 ms, echo time = 30 ms, flip angle = 77° , field of view = 19.2×19.2 cm, 64×64 matrix of 3×3 mm voxels). We acquired 337 functional volumes per session during four sessions, for a total of 1,348 volumes per subject.

fMRI preprocessing

Data were processed using SPM8 software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), according to the general

linear model [Friston et al., 1995]. The first six functional volumes of each session were removed to eliminate nonequilibrium effects of magnetization. The remaining 331 images were corrected for differences in slice acquisition time. The images were then corrected for head movements by realigning all the images with the first image using rigid body transformations, and unwrapped according to the fieldmap recording. Spatial normalization was improved using the DARTEL toolbox on an MNI template. Data were spatially smoothed with an isotropic Gaussian filter (8 mm full width at half maximum).

Event-related analysis of BOLD signal changes

In the statistical analysis, 12 event types were defined at the first level, including 10 effects of interest (2 periods—Prestimulus and poststimulus—For 5 types of trial - go_control, go, nogo, catch_control, catch) and two effects of no interest (intertrial interval, short prestimulus delays). The events were time-locked to the onset of the target, modeled according to their onset and their duration, and convolved with a canonical hemodynamic response function (HRF). Poststimulus regressors were built on the basis of the onset of the stimulus convolved with the standard canonical HRF. Prestimulus regressors were built on the basis of the onset of the cue, and the variable duration of the cue-stimulus period was used to define the duration of the event for convolution with the HRF. Since pre- and poststimulus were disjointed by a jittered delay comprised between 2 and 6 s, the different regressors were easily defined and separated. Data were highpass filtered at 128 s and summarized into one contrast per subject.

We performed two contrasts to assess, respectively, the activity specifically triggered by nogo stimuli with respect to go stimuli, and the activity evoked by any stimulus when the context is uncertain with respect to when the context is predictable. For each participant, the difference in stimulus evoked activity between the nogo and go conditions was assessed by a one sample *t* test applied to the contrast [(nogo)-(go)]. The difference in stimulus evoked activity between the two conditions of uncertainty was assessed by a one sample *t* test applied to the contrast [(nogo + go) - go_control]. The contrast was balanced by weighting the go_control condition ($\times 2$) to compensate for the unequal number of trials in the red fixation point and green fixation point conditions. The SPM group maps were generated with a random-effects model. The resulting individual statistical maps were entered into one sample *t* tests. Clusters displayed on statistical parametric maps were thresholded at a corrected cluster level of $P < 0.05$ using a voxel level threshold of $P < 0.0001$ uncorrected for multiple comparisons (and a cluster extent of more than 30 contiguous voxels).

We used a region of interest (ROI)-based analysis approach, with the label function of the WFU pickAtlas program [Maldjian et al., 2003, 2004] to include all the regions which might play a role in response inhibition in

go/nogo tasks [according to the review and meta-analysis from Swick et al. 2011]. The selected regions were the Anterior Cingulate Cortex, the Inferior Frontal Gyrus, the Superior Frontal Gyrus, the Medial Frontal Gyrus, the Middle Frontal Gyrus, the Inferior Parietal Lobule, and the Insula.

EEG

Data acquisition

The BiosemiTM ActiveTwo Mk2 system (31.25 nV resolution) was used to record EEG data from 128 electrodes mounted in an elastic cap at BiosemiTM ABC system standard locations. Six additional external electrodes were added: Four temporal electrodes (Biosemi spherical coordinates: Phi -103.5 Theta $-18 -36$, and Phi 103.5 Theta $18 36$), and two electrodes attached to the outer canthi of the left and right eyes (Phi $103.5 -103.5$ Theta $81 -81$). The CMS active electrode and the DRL passive electrode of the ActiveTwo system were used instead of classical ground electrodes of conventional systems (these two electrodes form a feedback loop driving the average potential of the subject—The common mode voltage—As close as possible to the analogue-to-digital reference voltage in the AD box). All electrode offsets were kept below 20 mV. EEG data were recorded at a sampling rate of 2,048 Hz. Offline, data were high-pass filtered above 1 Hz, low-pass filtered at 95 Hz, notch filtered at 50 Hz, and downsampled to 1,024 Hz. Then, data were epoched from 200 ms before stimulus onset to 1,000 ms after stimulus onset.

EEG preprocessing

For each subject, corrupted epochs and artifacts (blinks, eye movements, ballistocardiac noise, and other electrical noises) were automatically detected and rejected using a first ICA dedicated only to EEG preprocessing. We used an higher order statistics (HOS)-based blind source separation (BSS) algorithm [Infomax ICA; Bell and Sejnowski, 1995] with EEGLAB [Delorme and Makeig, 2004] and the FASTER toolbox [Nolan et al., 2010]. A total of 5,834 trials (corresponding to the concatenation of individual trials obtained from our 20 participants) were acquired after trials rejection. Only trials with RT distant from no more than the distribution mode ± 2 standard deviations were included in the group independent component analysis (gICA) (4,251 trials).

Advanced processing was performed on the basis of recent methodological developments. First, we applied BSS. Indeed, as recently reviewed by Huster et al. [2013], classical ERPs (N2/P3) are not reliable markers of inhibitory processes because they likely involve several mechanisms confounded with proper inhibitory processes, like conflict-related and evaluative processing stages. One likely reason is that the overall electrical activity recorded on the scalp is composed of a set of mixed signals. To

address this problem, we first used a robust second-order statistics (SOS)-based algorithm to unmix this set of signals. To optimize separation, UW-SOBI [Belouchrani et al., 1997; Yeredor, 2000] was privileged over more popular but less robust higher order statistics-based algorithms [Lio and Boulinguez, 2013]. Then, in a second step, we applied group independent component analysis (gICA). This approach offers a straightforward and computationally tractable solution to the problem of multisubject analysis by creating aggregate data containing observations from all subjects. By providing a single estimation of the mixing and the demixing matrices for the whole group, gICA allows direct estimation of the components that are consistently expressed in the population [see Eichele et al., 2011 for discussion of the broad interest of using this method] and, hence, more efficient source separation and localization of these components [Lio and Boulinguez, 2013].

The UW-SOBI algorithm is an adaptation of the well known SOBI algorithm [Tang et al., 2005] reformulated as an uniformly weighted nonlinear least squares problem to avoid the common “whitening” phase which is known to limit the performance of BSS/ICA algorithms in noisy conditions [Cardoso, 1994, 1998]. One hundred time-delayed covariance matrices, with time delays from 1/1,024s to 100/1,024s were calculated on each of the 4,251 remaining epochs. Then the 100 averaged time-delayed covariance matrices were approximately joint diagonalized with the UWEDGE algorithm [Tichavsky and Yeredor, 2009], leading to the identification of 134 independent components (ICs).

Methodological principals of event-related analyses of EEG signal changes

We took advantage of our unique design offering a psychophysical marker of the motor output (RT) both in the condition requiring inhibition of automatic responses and in the control condition. Indeed, the introduction of a go_control condition not only allows comparison of inhibition-related brain activations generated in nogo and go trials with an appropriate reference condition, it also gives the opportunity to assess quantitative behavioral markers of automatic response inhibition by contrasting go with go_control RTs (Fig. 1C). This alternate approach is based on the following rationale: The more powerful the inhibitory activity, the more the response to go with respect to go_control trials should be delayed, bearing in mind that attentional modulations are also likely to contribute to the overall effect [Marini et al., 2013]. Primarily, we selected the relevant sources among the 134 ICs for further analysis by tracking over time, for each component, the significant activity changes between the go and go_control conditions. The critical (i.e., earliest) sources coming out from this blind test were further submitted to a first coarse-grained analysis consisting in the comparison of the ERPs evoked within each single source by the nogo, the go and the go_control stimuli, respectively. Then, a

more fine-grained assay was performed, based on supplementary analyses guided by the behavioral data on a single-trial basis.

Selection of relevant sources/detection of the earliest electrophysiological indices of response inhibition

In order to track the earliest activity evoked by reactive inhibitory processes, a multiple hypothesis testing procedure was designed. For each IC, the mean evoked activity was estimated both for the go and the go_control conditions in height time-periods of 25 ms, from 50 to 250 ms after stimulus onset. A Wilcoxon's test ($P < 0.05$, Bonferroni's corrected) was used to test differences between go and the go_control conditions for each IC and each time period. Since we found only one IC showing significant early differences (Supporting Information Fig. S1), the next processing steps were applied only to this component (Fig. 2).

Analyses of relevant sources activity

IC source localization. The 3D distribution of the selected source current densities was estimated by means of the sLoreta software [Pascual-Marqui, 2002]. The head model used for this analysis was obtained by applying the BEM method to the MNI152 template [Mazziotta et al., 2001]. The 3D solution space was restricted to cortical gray matter and was partitioned into 6,239 voxels with a spatial resolution of 5 mm. Then, the sLoreta solution of the inverse problem was computed using an amount of Tikhonov regularization optimized for an estimated Signal/Noise Ratio of 100. Four sets of analyses were performed.

Coarse-grained analysis: Event-related potentials. The ERPs respectively evoked by the nogo, the go and the go_control stimuli were assessed. For each trial the voltage at peak amplitude ($t = 168$ ms) was recorded. Comparisons between the three conditions were performed by means of Wilcoxon's tests.

Fine-grained analysis: Psychophysiological correlations. In order to assess the relation between the behavioral and electrophysiological markers of response inhibition at a more detailed level, all trials for which an appropriate motor response was provided (go and go_control distributions) were merged for refined single-trial analyses. The relation between RT and the amplitude of the evoked component of the selected source was assessed by means of Pearson correlations. These calculations were applied after Vincentization of RT data. The 3,926 artifact free trials were partitioned in 9 classes: $RT < 5th < 10th < 20th < 40th < 60th < 80th < 90th < 95th < 100th$ percentile of the RT distribution.

Fine-grained analysis: Event-related spectral power analysis. We assessed how the different frequency bands contribute to the ERPs by means of fast Fourier transforms. Then, we calculated stimulus-induced (time locked) power changes of ongoing oscillations of the selected source [see Nikulin

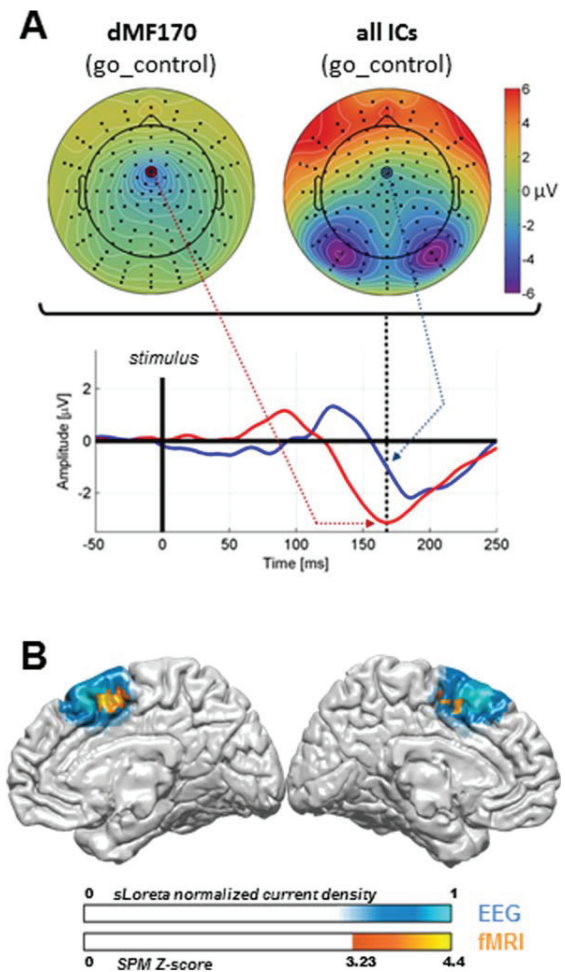


Figure 2.

(A) Topographic mapping of dMF170 activity at peak time, back-projected on the scalp after source separation (upper left side), as compared with topographic mapping of all mixed components before source separation (upper right side). Time-series of the net activity at C23 are presented for each condition (lower part; red: dMF170; blue: overall activity). The whole topography is strongly influenced by powerful visual activity around 170 ms to the extent that the dMF170 component remains invisible without filtering all interferent sources by means of advanced source separation. (B) Source localization of the dMF170 component with sLoreta. The probability map is presented on the MNI atlas. It extends across the SMC. Combined fMRI results are superimposed. BOLD imaging reveals an overlapping region that is more activated by the stimulus when the situation requires response inhibition (go and nogo conditions pooled together for analysis) than when it does not (go_control condition).

et al., 2007; Van Dijk et al., 2010 for discussion] in order to estimate how these changes modulate the evoked response. These modulations were assessed by means of

single-trial analyses. Further data preprocessing was performed in order to get optimal time/frequency resolution within delta/theta (1.5–7.5 Hz), Alpha (7.5–13.5 Hz), Beta 1–2 (13.5–19.5 Hz), Beta 3 (19.5–30.5 Hz), low Gamma (30.5–44.5 Hz), and high Gamma (57.5–77.5) band activities. Six elliptic infinite impulse response (IIR) bandpass filters were designed with the Matlab™ signal processing toolbox. Relatively large pass band widths were set to get optimal time resolution, i.e., optimal estimation of the temporal dynamics of the frequency bands of interest at the single-trial level. The filters used the following specifications:

- Filter 1 (Delta/Theta power): High pass frequency: 1.5 Hz; Low pass frequency: 7.5 Hz; Transition band width: 1 Hz; Attenuation: 80 dB; Order: 18; sections: 9.
- Filter 2 (Alpha power): High pass frequency: 7.5 Hz; Low pass frequency: 13.5 Hz; Transition band width: 1 Hz; Attenuation: 80 dB; Order: 16; sections: 8.
- Filter 3 (Beta 1–2 power): High pass frequency: 13.5 Hz; Low pass frequency : 19.5 Hz; Transition band width: 1 Hz; Attenuation: 80 dB; Order: 16; sections: 8.
- Filter 4 (Beta 3 power): High pass frequency: 19.5 Hz; Low pass frequency: 30.5 Hz; Transition band width: 1 Hz; Attenuation: 80 dB; Order: 20; sections: 10.
- Filter 5 (Low Gamma power): High pass frequency: 30.5 Hz; Low pass frequency: 44.5 Hz; Transition band width: 1 Hz; Attenuation: 80 dB; Order: 20; sections: 10.
- Filter 6 (High Gamma power): high pass frequency: 57.5 Hz ; low pass frequency: 77.5 Hz ; transition band width: 5 Hz ; attenuation: 80 dB; order: 14; sections: 7.

Then, the activity of the selected component was extracted from the recorded scalp activity of the 3,926 artifact free trials (re-epoching from 1,500 ms before to 1,000 ms after the stimulus onset). In order to quantify the power (the scalp contribution) of the component, the source activity was back transformed to the electrode space, and displayed on the electrode that mostly contributes to the source variance (C23/Fcz for the dm170 component). Then, to analyze the temporal dynamics of the signal within each frequency band of interest, the following method was implemented: First, each trial was filtered with the corresponding filter in both forward and reverse directions to insure zero-phase distortion. Second, the complex analytic signal of each filtered trial was derived by the Hilbert transform (Matlab™ Hilbert function). Third, the instantaneous amplitude envelopes of the filtered trials were computed by taking the absolute magnitude of the complex waveform. Then, the studied time range was restricted to 200 ms pre- to 800 ms post-stimulus in order to avoid edge effects/transient responses of digital filters. Finally, for visualization only, a trial moving average smoothing was applied (windows length: 400).

Fine-grained analysis: ERP/evoked power correlations. The relationship between the amplitude of the evoked component and the power within each frequency band at component peak time was assessed by means of Pearson's correlations, as described above (psychophysiological correlations).

RESULTS

Behavioral Data

The false alarm rate (number of responses to nogo signals/number of nogo signals) was low both in the EEG (0.082 ± 0.076) and in the fMRI (0.12 ± 0.089) experiments, indicating good inhibitory performance.

Go RT normalized with respect to the mean go_control RT was found to be significantly longer than go_control normalized RT in both the EEG (1.24 vs. 1, $P < 0.001$) and the fMRI (1.3 vs. 1, $P < 0.001$) experiments. Considering that the go_control condition involves no inhibitory control, this result is consistent with the hypothesis that a certain level of inhibitory control is involved in the go condition (Fig. 1).

fMRI Data

We first contrasted the nogo and go conditions to assess the specificity of response inhibition activations in uncertain environments. We found no significant difference, suggesting that response inhibition is not triggered differently by nogo and go signals. Thus, both conditions were collapsed for further analysis.

We then contrasted the condition with uncertainty (red fixation point condition, nogo and go conditions merged) with the condition without uncertainty (green fixation point condition, go_control condition). This contrast is prone to reveal the brain regions supporting nonselective response inhibition that are more activated by any stimulus when the context is uncertain. Only one region (cluster size: 99 voxels) returned a significant difference. This area was localized in the medial frontal gyrus (BA 6). Response peaks were observed both in the SMA-proper ($[-6, -6, 63]$, z score: 4.45; $[3, -3, 54]$, z score: 4.65) and in the pre-SMA ($[6, 9, 57]$, z score: 4.97).

EEG Data

Selection of relevant sources/detection of the earliest electrophysiological indices of response inhibition

We searched for the components that significantly accounted for the RT difference between the conditions with and without uncertainty. In order to focus on relevant inhibitory activity, we performed this analysis within an early 0–250 ms poststimulus time window. We found only one component showing early significant difference in activity between the conditions with and without

uncertainty (within an early 125–175 ms time window with respect to stimulus onset, Supporting Information Fig. S1). Consistent with the fMRI data, this component was localized in the dorsal medial frontal cortex (Fig. 2), with a probability map covering the supplementary and presupplementary motor areas (supplementary motor complex, SMC). The other EEG components for which significant differences were found between the conditions with and without uncertainty reported late, nonoverlapping changes in activity, starting around 200 ms and lasting beyond 250 ms (Supporting Information Fig. S1). These late components were generated within the cuneus, the precuneus and the anterior cingulate cortex (ACC), whose combined activities more likely account for the classical ERPs N2 and P3 (Supporting Information Fig. S2). As a consequence, only the relevant early dorsomedial frontal component was selected for further analysis.

Coarse-grained analysis

The corresponding event-related potential peaked negatively at 168 ms. Its amplitude was not different between go and nogo trials ($P > 0.82$). Yet, it was greater in the condition without uncertainty (go_control) than in the conditions with uncertainty (go or nogo trials) (-3.12 vs. -2.58 and -2.63 μV , respectively, $P_s < 0.01$, Fig. 3).

Fine-grained analyses

Refined analyses showed that the amplitude of the event-related potential is a linear function of RT (Pearson's correlation = 0.99; $P < 0.001$). Spectral analyses performed at the source level revealed that delta/theta and Alpha bands show a burst of activity evoked by the stimulus. However, only the Alpha band power evoked modulations are consistent with the BOLD increase observed within the same region (more powerful evoked activity for longer RT) (Fig. 4A). Consistently, the amplitude of the ERP is negatively correlated with Alpha power measured at ERP peak time (Pearson's correlation = 0.90; $P < 0.01$) (Fig. 4B).

Theoretically, groupBSS estimates sources that are group/task related and maximally similar across space/time and subjects [Lio and Boulinguez, 2013]. As a consequence, to observe the full effect size across the whole group RT distribution, the ERPs for each class of RT have been calculated directly from the single trial analysis. In this case it cannot be precisely determined whether each subject contributes equally to each class. To control for this possible source of inaccuracy, we performed complementary, more conventional group level (second level) analyses on the basis of single subject (first level) analyses. These supplementary analyses are presented in the Supporting information file (2. Supplementary analyses). They provide similar results than the groupBSS analyses, strengthening the validity of our initial approach and demonstrating the contribution of most subjects to the overall group result.

DISCUSSION

It is problematical to distinguish critical brain activity from redundant brain activity in inhibitory tasks on the basis of BOLD analyses [e.g., Chambers et al., 2009], especially when the methods rely on complex designs [Criaud and Boulinguez, 2013]. Consequently, while fMRI studies have repeatedly found a large number of structures, the interpretation of brain activations in go/nogo tasks is often questionable. In the present fMRI study, we found no evidence for specific activations induced by the stimuli that had to be withheld with respect to those requiring a motor response. In other words, we found no evidence for the involvement of selective response inhibition in the present go/nogo task. The difference between the classical reports and ours likely relies on the fact that we used a simple, refined, task design preventing from potential confounds with the numerous cognitive processes involved in the complex tasks typically used to probe response inhibition. Consistent with this interpretation, a critical review of fMRI investigations of response inhibition based on repeated meta-analyses of typical go/nogo experiments has recently suggested that most of the activity specifically elicited by stimuli requiring action restraint is actually driven by the engagement of high attentional or working memory resources, not by inhibitory processes *per se* [Criaud and Boulinguez, 2013]. Obviously, there is too much evidence from clinical [e.g., Nachev et al., 2008; Picton et al., 2007; Sumner et al., 2007], stimulation [e.g., Chen et al., 2009; Duque et al., 2013; Juan and Muggleton, 2012; Obeso et al., 2013], and animal [e.g., Chen et al., 2010; Isoda and Hikosaka, 2007] studies to infer from this result that the most expected brain region, the SMC, does not play a direct role in response inhibition. This result rather suggests that, in this type of task which does not require selection between alternative responses, the critical inhibitory process is not selective, i.e., is not specific to the processing of nogo signals. As discussed below, the critical inhibitory process would rather be context-dependent. It would consist in blindly suppressing *any* automatic response when the situation is potentially conflicting in order to allow deliberate, long latency responses.

Bursts in Alpha Power Evoked by Unpredictable Stimuli are Related to Increases in BOLD and Suppression of Early ERP in the SMA

Using an approach that manipulated stimulus uncertainty, we show that, in unpredictable contexts, any stimulus triggers an increase in BOLD activity in the supplementary motor complex (SMC) (Fig. 2B). Theoretically, this enhancement is not straightforward to interpret. It can reflect early inhibition of automatic responses, preparation of long latency volitional responses, conflict resolution or action selection, reminding how complex the functional attributes of this region can be [Nachev et al.,

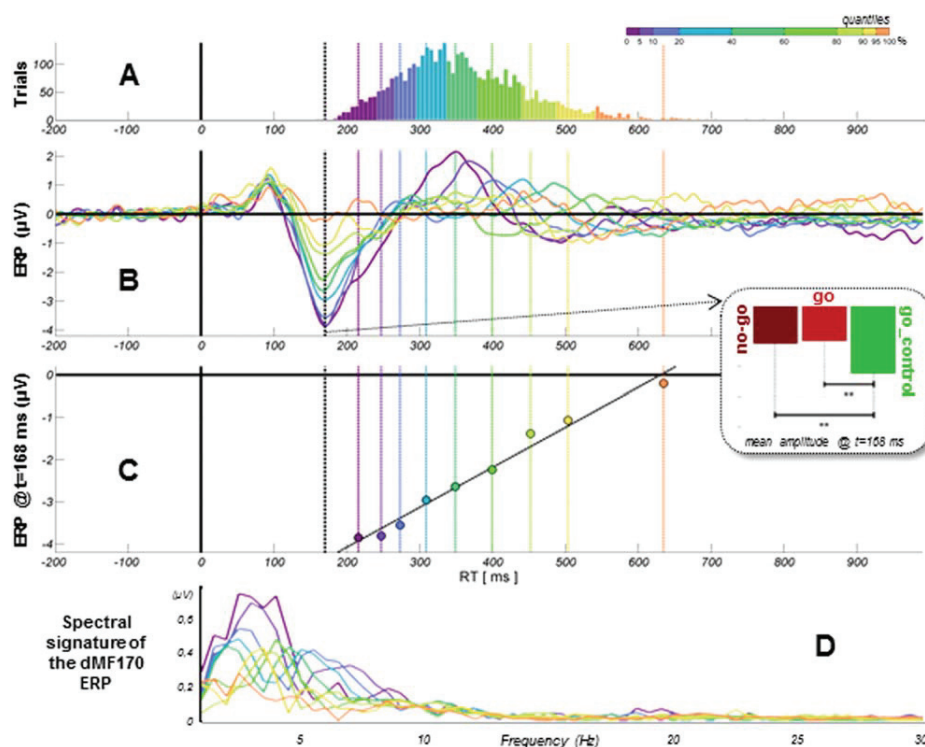


Figure 3.

Psychophysiological characteristics of the dMF170 component. **(A)** Cumulated distributions of RT (go and go_control trials merged for analysis). Data are Vincitized with unequal-sized subsets to compensate for RT distribution inhomogeneity in order to better assess what accounts for these differences in RT (quantiles are displayed with color code). **(B)** Time series of dMF170 activity (back-projected on electrode C23/Fcz) (t_0 = target presenta-

tion). The component peaks negatively approximately 170 ms after stimulus presentation, identically for go and nogo trials (means), but shows larger amplitude for the go_control condition. The mean evoked potential is displayed for each quantile. **(C)** The mean evoked potential for each quantile is referred to the corresponding mean RT. The amplitude of the dMF170 closely predicts RT. **(D)** Fast Fourier transform of the dMF170 ERP.

2008; Rushworth et al., 2005]. EEG signals provide relevant data to evaluate the validity of each of these possibilities. As reported in the results, advanced blind source separation revealed that the only source showing early amplitude differences between the conditions with and without uncertainty was consistently located in the SMC (Fig. 2).²

²Longer latency effects were found in the ACC and the visual system, starting about 200 ms (Supporting Information Fig. S1), which is also the timing of the fastest automatic responses of the control condition (Fig. 3). These activity changes are consistent with a different level of involvement of visual attention in the two conditions, but do not seem critical for response inhibition with regard to their timing since inhibitory processes are expected to be active before the temporal window during which fast automatic motor responses are triggered (Supporting Information Fig. S1). This activity of the cingulate/visual regions might rather be associated with subsequent processes critical for producing long latency responses (Supporting Information Fig. S2), like mismatch and conflict detection, perceptual decision or response program updating (e.g., Gonzalez-Rosa et al., 2013; Huster et al., 2011, 2013; Kropotov et al., 2011).

Consistent with the model assuming context dependent executive setting, the amplitude of this single source (hereinafter referred to as the “dMF170”) was identical for the nogo and go trials, but different in the go_control condition (Fig. 3). Interestingly, spectral analyses of the dMF170 uncovered only one frequency band showing power evoked modulations consistent with the BOLD increase observed within the same region (Fig. 4). The fact that this activity was observed in the Alpha band strongly suggests, according to recent studies, that the BOLD signal evoked by any stimulus when the situation was unpredictable was driven by inhibitory activity [Haegens et al., 2011; Hindriks and Van Putten, 2013; Jensen and Bonnefond, 2013; Jensen and Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007; Klimesch, 2012; Mazaheri et al., 2009; Mathewson et al., 2011]. Supporting this interpretation, the efficiency of automatic inhibitory mechanisms has been related to GABA concentration in the SMA as measured with magnetic resonance spectroscopy, and attributed to the involvement of local inhibitory interneurons [Boy et al., 2010a].

The DMF170 Component as a Physiological Marker of Both Automatic Response Activation and Concurrent Automatic Inhibition

The evoked potential of the dMF170 component was found to peak around 170 ms poststimulus (Figs. 2–4), well before the standard N2/P3 ERP markers of response

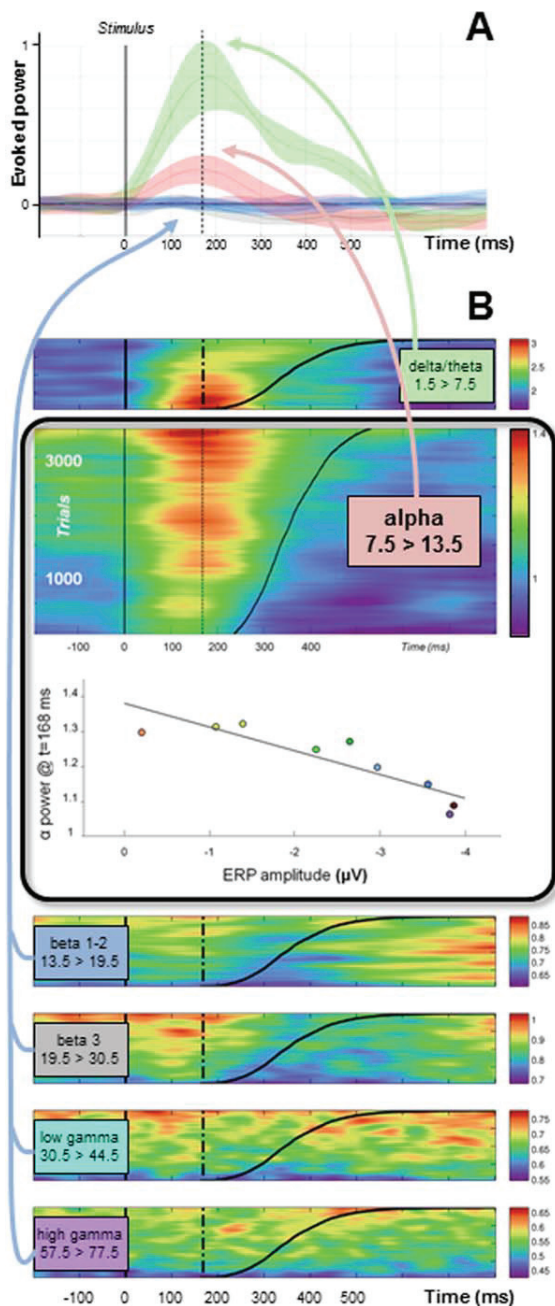


Figure 4.
(See legend on the following page.)

inhibition (Supporting Information Fig. S1 and Fig. S2). This supports the idea that early, automatic, inhibitory mechanisms within the SMC are involved in action control [Boy et al., 2010a–c; Sumner et al., 2007]. Importantly, the amplitude of the dMF170 was predictive of RT in trials for which a response was required: large negative amplitudes were observed for fast responses in predictable situations, but peak amplitude was gradually suppressed as RT increased (Fig. 3). In other words, the amplitude of the evoked potential of the dMF170 was attenuated when the response had to be withheld. Importantly, this attenuation of the ERP is unequivocally attributable to the burst in Alpha power. Indeed, the burst of Alpha power is time locked to the ERP but evolves in the opposite direction (Fig. 4). Thus, the burst of Alpha power cannot be just the spectral representation of the ERP, which is rather accounted for by delta/theta activity (Fig. 3D; see also Supporting Information analyses). In this respect, the pattern of activity observed within the lowest frequency band in the present study (Fig. 4) is partly reminiscent of previous reports associating the low-theta burst preceding rapid motor responses to the disinhibition of impulsive motor responses [Delorme et al., 2007]. Taken together, these findings suggest that: (i) automatic inhibition is self-generated within the supplementary motor system and (ii) automatic inhibition develops concurrently with any automatic motor activation, not selectively in response to undesired automatic motor activation.

These findings could not have been derived from standard psychophysical, fMRI, or ERP approaches. Although some clues about the involvement of nonselective inhibitory mechanisms have been provided separately by former fMRI [Jaffard et al., 2008] and EEG [Boulinguez et al., 2009] studies, only the use of advanced methods allowing proper separation of the numerous sources mixed in the EEG signal allowed identification of the involvement of the early dMF170 component (Fig. 2). This masked component likely provides the missing link in the framework of

Figure 4.

Spectral analyses of the “dMF170” component. (A) Mean evoked activity within each frequency band of interest (power is normalized with respect to the prestimulus period). Only delta/theta and Alpha bands show evoked activity. (B) Single-trial modulations in spectral power within each frequency band of interest. Trials are sorted according to RT (black line). Only the Alpha band shows power evoked modulations consistent with the BOLD increase observed within the same region (more powerful evoked activity for longer RT). Correlation analysis shows that the higher the Alpha power at peak time, the smaller the amplitude of the dMF170. In contrast, the delta/theta band shows less powerful evoked activity for longer RT, reflecting possibly the evoked excitatory activity driving SMC efference (more powerful evoked activity for shorter RT, i.e., for noninhibited responses). No activity evoked by the stimulus is observed in upper frequency bands.

the electroencephalography of response inhibition, supporting the idea that none of the standard EEG-derived measures (see Supporting Information Fig. S2) can provide an unambiguous indicator of functional inhibition [Huster et al., 2013]. Nevertheless, due to the intimate nature of the EEG signal, some caution should be exerted when interpreting these data. Indeed, the basis of the EEG signal is formed of spatiotemporally summed postsynaptic potentials, and strongly relates to the input a region generates, not necessarily to its output. As a consequence, if the dMF170 ERP evoked by any stimulus likely reflects transient automatic activation of motor processes, it does not necessarily reflect the output of the SMC. Assuming, in light of the existing literature (see “Introduction”), that Alpha oscillations actually index an active inhibitory mechanism that gates information processing within a given region [Hindriks and Van Putten, 2013; Jensen and Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007; Klimesch, 2012; Mathewson et al., 2011], what can be inferred from the present data is that integrative processes in the SMC are likely suppressed when action restraint is required, with consequent suppression of short latency responses at the behavioral level. Yet, recent evidence that Alpha power is negatively correlated with spiking rate in monkeys premotor cortex [Haegens et al., 2011] makes it tempting to further speculate about the possible role of Alpha oscillations in driving neuronal spiking in human SMC as well.

Based on these observations, we propose that the dMF170 component likely provides a reliable biomarker of both automatic response activation and concurrent automatic inhibition. While the ERP would index the strength of automatic motor activations, the burst of Alpha power time-locked to the stimulus might provide a direct, real time, physiological correlate of activation of local, automatic, self-inhibitory networks that gates information within the SMC.

Controlling Automatic Inhibition of Automatic Responses as a Basic Executive Mechanism?

As suggested by its flexible functioning (whether or not the situation is potentially conflicting), the SMC appears to play a central role in task setting [Forstmann et al., 2008, 2010; Nachev et al., 2008; Rushworth et al., 2004; Vallesi et al., 2009]. Yet, dissociating the nearly indistinguishable roles of the SMC in response inhibition and switching during executive control is far from trivial [e.g., Kenner et al., 2010]. Previous findings support the hypothesis that a contextual activation of inhibitory networks within the SMC via proactive control might play a critical role in executive functions [e.g., Obeso et al., 2013]. Depending on their expectations of upcoming events, subjects could switch anticipatorily from one mode of control to another, i.e., from automatic inhibition of response to automatic processing of sensorimotor information, and reciprocally. This mechanism could be achieved by activating/deactivating

local inhibitory circuitry within SMC with consequent attenuation/enhancement of SMC early, reactive, automatic activity. These findings are partly reminiscent of pioneer electrophysiological studies in monkeys [Isoda and Hikosaka, 2007]. They reveal, in humans, the complex, flexible, and paradoxical mechanisms by which voluntary control of action may be achieved [Braver et al., 2009; Haggard, 2008; McBride et al., 2012; Verbruggen and Logan, 2008, 2009]. Yet controversy remains regarding which part of the SMC precisely supports this elementary form of functional inhibition [Wardak, 2011], and which brain regions provide the control signals for the generation of the inhibitory set within the SMC [Brass and Haggard, 2007; Braver et al., 2009; Filevich et al., 2012; Jaffard et al., 2007, 2008; Kuhn et al., 2009]. The concept of proactive control [effects of foreknowledge on inhibition-related neurocognitive processes: Aron, 2011; Braver et al., 2009; Chen et al., 2010; Criaud et al., 2012; Criaud and Boulinguez, 2013; Jaffard et al., 2007, 2008; Jahfari et al., 2010, 2012; Lo et al., 2009; Zandbelt and Vink, 2010; Zandbelt et al., 2013] combined with the methodological advances provided by EEG-based spectral analyses [e.g., Bengson et al., 2012; Mazaheri et al., 2009] provide a powerful framework for further investigation.

Relevance to More General Models of Action Control

The control mechanism proposed above is reminiscent of some processes described in former models. Our model resembles the “dual-route” model of interference [e.g., Forstmann et al., 2008; Eimer, 1995; Kornblum et al., 1990; Ridderinkhof, 2002] in the sense that the controlled process of response activation is paralleled by a direct response capture route that requires inhibition to prevent erroneous responses. Yet, the dual route model assumes a selective inhibition of inappropriate automatic activations, while our model assumes inhibition of any automatic response whether inappropriate or not. In this respect, our model resembles more closely the “hold your horses” model of decision making [Franck, 2006; Franck et al., 2007] which assumes that preventing premature responding is achieved by the generation of a “global nogo” signal in the cortico-basal ganglia loops, acting on suppression of all responses rather than modulating the execution of any particular response. Yet, the “hold your horses” model is assumed to apply to high-conflict win/win decisions in complex choice tasks involving concurrent responses (i.e., decision about which action to execute). The present data do not only identify a physiological marker of the “global nogo” signal, they also extend the concept to simple situations for which only the decision whether to execute an action or not is concerned. At a more general level, the basic control mechanism inferred from the present results is also partly reminiscent of some processes described in the impulse control model of movement preparation

[Duque and Ivry, 2009; Duque et al., 2010, 2012], in the sense that a nonselective inhibitory mechanism can be directed at an already selected response in order to control when this response is executed. Of particular interest for that purpose is certainly the integrative “What, When, Whether” model of intentional action proposed by Brass and Haggard [2008]. This model clearly separates the mechanisms related to the decision about which action to execute from the mechanisms related to the decision about whether to execute an action or not, and when to initiate it. Although this issue remains to be further explored, the elementary inhibitory mechanism inferred from the present findings might represent a basic function common to all these actions whether simple or complex.

CONCLUSION

In summary, the present data provide empirical support for the claim that response inhibition is not necessarily a control process intended to override a prepotent response tendency, but can also be itself a prepotent response tendency which has to be temporarily controlled [Jasinska, 2013]. We suggest that an early, automatic, nonselective self-inhibitory mechanism of the SMC is involved in response control when the context is uncertain, and is released when the situation becomes predictable. It is not too speculative to suggest that automatic inhibition of automatic motor responses probably has a pivotal role in the numerous functions supported by the SMC [Nachev et al., 2008]. These results open-up new clinical perspectives since impairments in the ability to implement or release this form of inhibitory setting would be devastating in different psychiatric and neurologic conditions. Such executive dysfunctions may account for various motor and cognitive disorders, as might obviously be the case for impulsivity [Ballanger et al., 2009] but also for opposing symptoms like akinesia [e.g., Favre et al., 2013].

ACKNOWLEDGMENTS

The authors declare no competing financial interests. We express our thanks to the Centre Hospitalier St Jean de Dieu for promoting this research program, and to Antoine Boulinguez for constructive discussion during the revision of the manuscript.

REFERENCES

- Aron AR (2011): From reactive to proactive and selective control: Developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry* 69:e55–e68.
- Babiloni C, Pizzella V, Gratta CD, Ferretti A, Romani GL (2009): Fundamentals of electroencefalography, magnetoencefalography, and functional magnetic resonance imaging. *Int Rev Neurobiol* 86:67–80.
- Ballanger B, van Eimeren T, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Boulinguez P, Pellecchia G, Houle S, Poon YY, Lang AE, Strafella AP (2009): Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: Release your horses. *Ann Neurol* 66:817–824.
- Bell AJ, Sejnowski TJ (1995): An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput* 7:1129–1159.
- Bengson JJ, Mangun GR, Mazaheri A (2012): The neural markers of an imminent failure of response inhibition. *NeuroImage* 59: 1534–1539.
- Belouchrani A, A-Meraim K, Cardoso JF, Moulines E (1997): A blind source separation technique using second order statistics. *IEEE Trans Signal Process* 45:434–444.
- Boulinguez P, Ballanger B, Granjon L, Benraiss A (2009): The paradoxical effect of warning on reaction time: Demonstrating proactive response inhibition with event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 120:730–737.
- Boulinguez P, Jaffard M, Granjon L, Benraiss A (2008): Warning signals induce automatic EMG activations and proactive volitional inhibition: Evidence from analysis of error distribution in simple RT. *J Neurophysiol* 99:1572–1578.
- Boy F, Evans CJ, Edden RAE, Singh KD, Husain M, Sumner P (2010a): Individual differences in subconscious motor control predicted by GABA concentration in SMA. *Curr Biol* 20:1779–1785.
- Boy F, Husain M, Singh KD, Sumner P (2010b): Supplementary motor area activations in unconscious inhibition of voluntary action. *Exp Brain Res* 206:441–448.
- Boy F, Husain M, Sumner P (2010c): Unconscious inhibition separates two forms of cognitive control. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:11134–11139.
- Brass M, Haggard P (2007): To do or not to do: The neural signature of self-control. *J Neurosci* 27:9141–9145.
- Brass M, Haggard P (2008): The what, when, whether model of intentional action. *Neuroscientist* 14:319–325.
- Braver TS, Paxton JL, Locke HS, Barch DM (2009): Flexible neural mechanisms of cognitive control within human prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:7351–7356.
- Buzsáki G, Kaila K, Raichle M (2007): Inhibition and brain work. *Neuron* 56:771–783.
- Cardoso JF (1994): On the performance of orthogonal source separation algorithms. In: *Proceedings of EUSIPCO-94, VII European Signal Processing Conference, Edinburgh, UK, September 13–16, 1994*. pp 776–779.
- Cardoso JF (1998): Blind signal separation: Statistical principles. *Proc IEEE* 86:2009–2025.
- Chambers CD, Garavan H, Bellgrove MA (2009): Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev* 33:631–646.
- Chen CY, Muggleton NG, Tzeng OJL, Hung DL, Juan CH (2009): Control of prepotent responses by the superior medial frontal cortex. *NeuroImage* 44:537–545.
- Chen X, Scangos KW, Stuphorn V (2010): Supplementary motor area exerts proactive and reactive control of arm movements. *J Neurosci* 30:14657–14675.
- Chiu YC, Aron AR (2014): Unconsciously triggered response inhibition requires an executive setting. *J Exp Psychol* 143:56–61.
- Criaud M, Boulinguez P (2013): Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/nogo tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 37:11–23.
- Criaud M, Wardak C, Ben Hamed S, Ballanger B, Boulinguez P (2012): Proactive inhibitory control of response as the default state of executive control. *Front Psychol* 3:59.

- Delorme A, Makeig S (2004): EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 134:9–21.
- Delorme A, Westerfield M, Makeig S (2007): Medial prefrontal theta bursts precede rapid motor responses during visual selective attention. *J Neurosci* 27:11949–11959.
- Duque J, Ivry RB (2009): Role of corticospinal suppression during motor preparation. *Cereb Cortex* 19:2013–2024.
- Duque J, Labruna L, Verset S, Olivier E, Ivry RB (2012): Dissociating the role of prefrontal and premotor cortices in controlling inhibitory mechanisms during motor preparation. *J Neurosci* 32:806–816.
- Duque J, Lew D, Mazzocchio R, Olivier E, Ivry RB (2010): Evidence for two concurrent inhibitory mechanisms during response preparation. *J Neurosci* 30:3793–3802.
- Duque J, Olivier E, Rushworth M (2013): Top-down inhibitory control exerted by the medial frontal cortex during action selection under conflict. *J Cogn Neurosci* 25:1634–1648.
- Eichele T, Rachakonda S, Brakedal B, Eikeland R, Calhoun VD (2011): EEGIFT: Group independent component analysis for event-related EEG data. *Comput Intell Neurosci* 2011:129365.
- Eimer M (1995): Stimulus–response compatibility and automatic response activation: Evidence from psychophysiological studies. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 21:837–854.
- Engel AK, Fries P (2010): Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol* 20:156–165.
- Favre E, Ballanger B, Thobois S, Broussolle E, Boulinguez P (2013): Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus, but not dopaminergic medication, improves proactive inhibitory control of movement initiation in Parkinson’s disease. *Neurotherapeutics* 10:154–167.
- Filevich E, Kühn S, Haggard P (2012): Intentional inhibition in human action: The power of “no”. *Neurosci Biobehav Rev* 36:1107–1118.
- Forstmann BU, Anwander A, Schäfer A, Neumann J, Brown S, Wagenmakers E-J, Bogacz R, Turner R (2010): Cortico-striatal connections predict control over speed and accuracy in perceptual decision making. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:15916–15920.
- Forstmann BU, Dutilh G, Brown S, Neumann J, von Cramon DY, Ridderinkhof KR, Wagenmakers EJ (2008): Striatum and pre-SMA facilitate decision-making under time pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:17538–17542.
- Frank MJ (2006): Hold your horses: A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw* 19:1120–1136.
- Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ (2007): Hold your horses: Impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 318:1309–1312.
- Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, Turner R (1995): Analysis of fMRI time-series revisited. *NeuroImage* 2:45–53.
- Gaetz W, Edgar JC, Wang DJ, Roberts TPL (2011): Relating MEG measured motor cortical oscillations to resting γ -aminobutyric acid (GABA) concentration. *NeuroImage* 55:616–621.
- Gold JL, Ding L (2013): How mechanisms of perceptual decision-making affect the psychometric function. *Prog Neurobiol* 103:98–114.
- Gonzalez-Rosa JJ, Inuggi A, Blasi V, Cursi M, Annovazzi P, Comi G, Falini A, Leocani L (2013): Response competition and response inhibition during different choice-discrimination tasks: Evidence from ERP measured inside MRI scanner. *Int J Psychophysiol* 89:37–47.
- Haegens S, Nacher V, Luna R, Romo R, Jensen O (2011): α -Oscillations in the monkey sensorimotor network influence discrimination performance by rhythmical inhibition of neuronal spiking. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:19377–19382.
- Haggard P (2008): Human volition: Towards a neuroscience of will. *Nat Rev Neurosci* 9:934–946.
- Hindriks R, Van Putten MJAM (2013): Thalamo-cortical mechanisms underlying changes in amplitude and frequency of human alpha oscillations. *NeuroImage* 70:150–163.
- Hofmann W, Schmeichel BJ, Baddeley AD (2012): Executive functions and self-regulation. *Trends Cogn Sci* 16:174–180.
- Huster RJ, Enriquez-Geppert S, Lavallee CF, Falkenstein M, Herrmann CS (2013): Electroencephalography of response inhibition tasks: Functional networks and cognitive contributions. *Int J Psychophysiol* 87:217–233.
- Huster RJ, Eichele T, Enriquez-Geppert S, Wollbrink A, Kugel H, Konrad C, Pantev C (2011): Multimodal imaging of functional networks and event-related potentials in performance monitoring. *NeuroImage* 56:1588–1597.
- Isoda M, Hikosaka O (2007): Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nat Neurosci* 10:240–248.
- Jaffard M, Benraiss A, Longcamp M, Velay J-L, Boulinguez P (2007): Cueing method biases in visual detection studies. *Brain Res* 1179:106–118.
- Jaffard M, Longcamp M, Velay J-L, Anton J-L, Roth M, Nazarian B, Boulinguez P (2008): Proactive inhibitory control of movement assessed by event-related fMRI. *NeuroImage* 42:1196–1206.
- Jahfari S, Stinear CM, Claffey M, Verbruggen F, Aron AR (2010): Responding with restraint: What are the neurocognitive mechanisms? *J Cogn Neurosci* 22:1479–1492.
- Jahfari S, Verbruggen F, Frank MJ, Waldorp LJ, Colzato L, Ridderinkhof KR, Forstmann BU (2012): How preparation changes the need for top-down control of the basal ganglia when inhibiting premature actions. *J Neurosci* 32:10870–10878.
- Jasinska AJ (2013): Automatic inhibition and habitual control: Alternative views in neuroscience research on response inhibition and inhibitory control. *Front Behav Neurosci* 7:25.
- Jensen O, Goel P, Kopell N, Pohja M, Hari R, Ermentrout B (2005): On the human sensorimotor-cortex beta rhythm: Sources and modeling. *NeuroImage* 26:347–355.
- Jensen O, Bonnefond M (2013): Prefrontal alpha- and beta-band oscillations are involved in rule selection. *Trends Cogn Sci* 17:10–12.
- Jensen O, Mazaheri A (2010): Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: Gating by inhibition. *Front Hum Neurosci* 4:186.
- Jones SR, Pinto DJ, Kaper TJ, Kopell N (2000): Alpha-frequency rhythms desynchronize over long cortical distances: A modeling study. *J Comput Neurosci* 9:271–291.
- Juan CH, Muggleton NG (2012): Brain stimulation and inhibitory control. *Brain Stimul* 5:63–69.
- Kenner NM, Mumford JA, Hommer RE, Skup M, Leibenluft E, Poldrack RA (2010): Inhibitory motor control in response stopping and response switching. *J Neurosci* 30:8512–8518.
- Kilavik BE, Zaepffel M, Brovelli A, MacKay WA, Riehle A (2013): The ups and downs of β oscillations in sensorimotor cortex. *Exp Neurol* 245:15–26.
- Klimesch W (2012): α -band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn Sci* 16:606–617.

- Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S (2007): EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev* 53:63–88.
- Kornblum S, Hasbroucq T, Osman A (1990): Dimensional overlap: Cognitive basis for stimulus–response compatibility—A model and taxonomy. *Psychol Rev* 97:253–270.
- Kropotov JD, Ponomarev VA, Hollup S, Mueller A (2011): Dissociating action inhibition, conflict monitoring and sensory mismatch into independent components of event related potentials in GO/NOGO task. *NeuroImage* 57:565–575.
- Kuhn S, Haggard P, Brass M (2009): Intentional inhibition: How the “veto-area” exerts control. *Hum Brain Mapp* 30:2834–2843.
- Lio G, Boulinguez P (2013): Greater robustness of second order statistics than higher order statistics algorithms to distortions of the mixing matrix in blind source separation of human EEG: Implications for single-subject and group analyses. *NeuroImage* 67:137–152.
- Lo CC, Boucher L, Paré M, Schall JD, Wang XJ (2009): Proactive inhibitory control and attractor dynamics in countermanning action: A spiking neural circuit model. *J Neurosci* 29:9059–9071.
- Logothetis NK (2008): What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 453:869–878.
- Lorincz ML, Kekesi KA, Juhasz G, Crunelli V, Hughes SW (2009): Temporal framing of thalamic relay mode firing by phasic inhibition during the alpha rhythm. *Neuron* 63:683–696.
- Makeig S, Onton J (2009): ERP features and EEG dynamics: An ICA perspective. In: Luck S, Kappenman E, editors. *Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. New York, NY: Oxford University Press. pp 51–87.
- Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JH (2004): Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas. *NeuroImage* 21:450–455.
- Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH (2003): An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage* 19:1233–1239.
- Marini F, Chelazzi L, Maravita A (2013): The costly filtering of potential distraction: Evidence for a supramodal mechanism. *J Exp Psychol Gen* 142:906–922.
- Mathewson KE, Lleras A, Beck DM, Fabiani M, Ro T, Gratton G (2011): Pulsed out of awareness: EEG alpha oscillations represent a pulsed-inhibition of ongoing cortical processing. *Front Psychol* 19:2–99.
- Mazaheri A, Nieuwenhuis ILC, Van Dijk H, Jensen O (2009): Pre-stimulus alpha and mu activity predicts failure to inhibit motor responses. *Hum Brain Mapp* 30:1791–1800.
- Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, Woods R, Paus T, Simpson G, Pike B, Holmes C, Collins L, Thompson P, MacDonald D, Iacoboni M, Schormann T, Amunts K, Palomero-Gallagher N, Geyer S, Parsons L, Narr K, Kabani N, Le Goualher G, Boomsma D, Cannon T, Kawashima R, Mazoyer B (2001): A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356:1293–1322.
- McBride J, Boy F, Husain M, Sumner P (2012): Automatic motor activation in the executive control of action. *Front Hum Neurosci* 6:82.
- Nachev P, Kennard C, Husain M (2008): Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci* 9:856–869.
- Nikulin VV, Linkenkaer-Hansen K, Nolte G, Lemm S, Müller KR, Ilmoniemi RJ, Curio G (2007): A novel mechanism for evoked responses in the human brain. *Eur J Neurosci* 25:3146–3154.
- Nolan H, Whelan R, Reilly RB (2010): FASTER: Fully automated statistical thresholding for EEG artifact rejection. *J Neurosci Methods* 192:152–162.
- Obeso I, Robles N, Marrón EM, Redolar-Ripoll D (2013): Dissociating the role of the pre-SMA in response inhibition and switching: A combined online and offline TMS approach. *Front Hum Neurosci* 7:150.
- Pascual-Marqui RD (2002): Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): Technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 24:5–12.
- Picton TW, Stuss DT, Alexander MP, Shallice T, Binns MA, Gillingham S (2007): Effects of focal frontal lesions on response inhibition. *Cereb Cortex* 17:826–838.
- Ridderinkhof KR (2002): Micro- and macro-adjustments of task set: Activation and suppression in conflict tasks. *Psychol Res* 66:312–323.
- Rushworth MFS, Kennerley SW, Walton ME (2005): Cognitive neuroscience: Resolving conflict in and over the medial frontal cortex. *Curr Biol* 15:54–56.
- Rushworth MFS, Walton ME, Kennerley SW, Bannerman DM (2004): Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 8:410–417.
- Siegel M, Donner TH, Engel AK (2012): Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat Rev Neurosci* 13:121–134.
- Stuphorn V, Brown JW, Schall JD (2010): Role of supplementary eye field in saccade initiation: Executive, not direct, control. *J Neurophysiol* 103:801–816.
- Sumner P, Nachev P, Morris P, Peters AM, Jackson SR, Kennard C, Husain M (2007): Human medial frontal cortex mediates unconscious inhibition of voluntary action. *Neuron* 54:697–711.
- Swick D, Ashley V, Turken U (2011): Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *NeuroImage* 56:1655–1665.
- Tang AC, Sutherland MT, McKinney CJ (2005): Validation of SOBI components from high-density EEG. *NeuroImage* 25:539–553.
- Tichavsky P, Yeredor A (2009): Fast approximate joint diagonalization incorporating weight matrices. *Trans Sig Proc* 57:878–891.
- Vallesi A, McIntosh AR, Alexander MP, Stuss DT (2009): fMRI evidence of a functional network setting the criteria for withholding a response. *NeuroImage* 45:537–548.
- Van Dijk H, van der Werf J, Mazaheri A, Medendorp WP, Jensen O (2010): Modulations in oscillatory activity with amplitude asymmetry can produce cognitively relevant event-related responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:900–905.
- Verbruggen F, Logan GD (2008): Automatic and controlled response inhibition: Associative learning in the go/nogo and stop-signal paradigms. *J Exp Psychol Gen* 137:649–672.
- Verbruggen F, Logan GD (2009): Automaticity of cognitive control: Goal priming in response-inhibition paradigms. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 35:1381–1388.
- Wardak C (2011): The role of the supplementary motor area in inhibitory control in monkeys and humans. *J Neurosci* 31:5181–5183.
- Yeredor A (2000): Blind separation of Gaussian sources via second-order statistics with asymptotically optimal weighting. *IEEE Signal Process Lett* 7:197–200.
- Zandbelt BB, Bloemendaal M, Neggers SF, Kahn RS, Vink M (2013): Expectations and violations: Delineating the neural network of proactive inhibitory control. *Hum Brain Mapp* 34:2015–2024.
- Zandbelt BB, Vink M (2010): On the role of the striatum in response inhibition. *PLoS One* 5:e13848.

The dorsal medial frontal cortex mediates automatic motor inhibition in uncertain contexts: evidence from combined fMRI & EEG studies - Supplementary Material

Albares M, Lio G, Criaud M, Anton JL, Desmurget M, Boulinguez P

Contents:

1. Supplementary figures	p1
2. Supplementary analyses	p3
3. Supplementary references	p7

1. Supplementary figures

Figure S1: Detection of early electrophysiological indices of response inhibition. In order to track the earliest activity evoked by reactive inhibitory processes, a multiple hypothesis testing procedure was designed. For each one of the 134 independent components (IC), the mean evoked activity was estimated both for the go and the go_control conditions in height time-periods of 25ms, from 50ms to 250ms after stimulus onset. A Wilcoxon test ($p < 0.05$, Bonferroni corrected) was used to test differences between go and the go_control conditions for each IC and each time period (boxes are filled out when significant). This blind test reports only one component showing early significant differences between the conditions with and without uncertainty (the dMF170 within the SMC). Later, non-overlapping effects are generated within the cuneus, the precuneus and the anterior cingulate cortex (ACC), whose activities more likely account for the classical ERPs N2 and P3 (see Fig. S2).

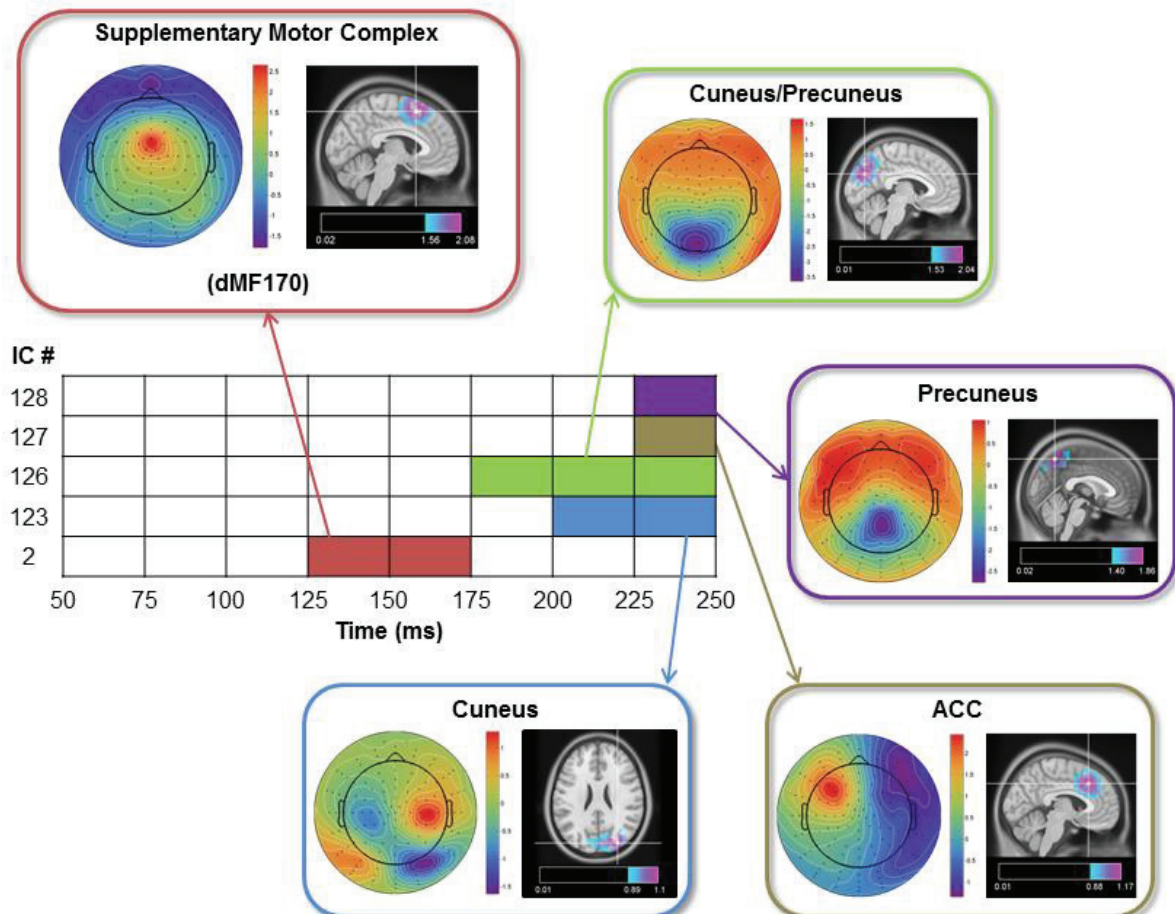
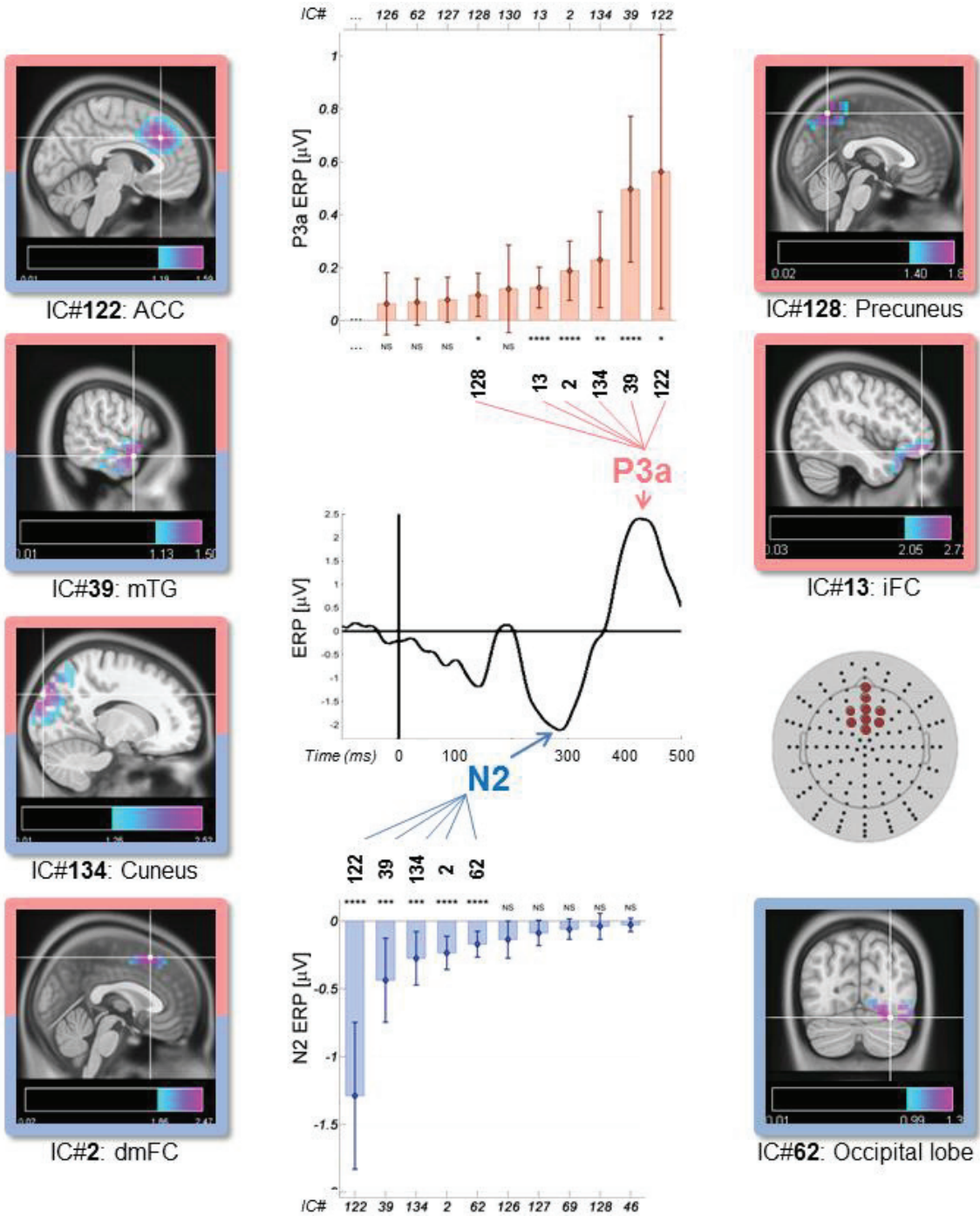


Figure S2: Sources contributing to the N2 and P3, as assessed with the standard [Nogo – Go] contrast.

Two main conclusions emerge from this analysis. First, it strongly supports the view that the N2 and the P3 are not unambiguous markers of response inhibition (Huster et al., 2013). The N2 and the P3 are complex ERPs composed of mixed sources of activity originating from synchronized activity of multiple regions ranging from anterior (iFG) to posterior (occipital) parts of the brain (see also Zhang et al., 2014 for similar data). Second, the N2 and the P3 peak relatively late in the timeline of the sensorimotor processes (300 and 440 ms after stimulus onset, respectively, which is 130 and 270 ms after the dMF170). In other words, consistent with the above mentioned studies, it seems unlikely that these ERPs pinpoint actual inhibitory mechanisms because they fall outside the temporal window inside which fast automatic motor responses are triggered (i.e., before which response inhibition must occur). The N2 could rather index the detection of perceptual mismatch or attentional processes in the visual modality (ibid), i.e., some processes possibly involved in perceptual decisions and the triggering of late responses but definitely subsequent to the inhibition of automatic responses. The P3 could for its part index attentional processes involved in the evaluation of a given stimulus in working memory with respect to expectations and task demands, and the updating of stimulus representations (i.e., for adapting cognitive control for the next trial). (see also for instance Gonzalez-Rosa et al., 2013; Huster et al., 2011; Kropotov et al., 2011).



2. Supplementary analyses

a. Objective

Inherent in group BSS analyses, the linear regressions presented in the main text compare the average effect with respect to the inter-trial variability. This may include a bias because the ERPs for each class of RT have been calculated without the assurance that each subject contributes equally to each class. To control for this possible bias, we performed complementary correlational analyses *i)* at the individual level by using linear regressions comparing each single-subject average effect with respect to its inter-trial variability, and *ii)* at the group level by using linear regressions comparing the group average effect with respect to its inter-individual variability. These analyses were applied to the dMF170 ERP/RT correlation in order to assess more thoroughly the relation between the main behavioral and electrophysiological markers of response initiation control. They were also applied to the meaningful spectral data (ERP/delta-thêta power and ERP/alpha power) in order to assess more thoroughly the positive relation between delta-thêta activity and the amplitude of the dMF170, and the negative relation between alpha activity and the amplitude of the dMF170. For these spectral analyses, we considered separately the time-locked and the phase-locked activities of the dMF170 to ensure that, at the individual level, the burst of alpha power is not just the spectral representation of the ERP but that the ERP is rather accounted for by delta/theta activity as suggested by the group BSS analyses.

However, switching from group BSS analyses to single-subject analyses requires substantial amendments of data processing methods.

b. Methods

Spatial filtering of the dMF170 component.

Group BSS (gBSS) spatial filters are obviously optimized for group level analyses, not for single subject analyses which are more sensitive to outlier trials. Indeed, gBSS spatial filters extract the source signal of interest at the identified location while filtering interfering sources estimated at the group level. To switch from gBSS spatial filter to single subject filter, an appropriate strategy consists in creating a spatial filter that extracts the signal from the same location, but can estimate interfering sources at the trial level. This can be done by using Linearly Constrained Minimum Variance (LCMV, Van Veen et al, 1997) and Synthetic Aperture Magnetometry (SAM, Robinson and Vrba, 1998) beamformer techniques in combination with the spatial information estimated at the group level in the gBSS mixing matrix (Fig. S3):

Given the classical linear mixing model in BSS:

$$x = A \cdot s \quad (\text{equ. 1})$$

where $x = [x_1 x_2 \dots x_m]$ m-channel scalp EEG signals are generated by the linear mixing of m independent sources $s = [s_1 s_2 \dots s_m]$ and A is the mixing matrix.

gBSS estimates one unmixing matrix W and m-sources such as:

$$\hat{s} = W \cdot x \quad (\text{equ. 2})$$

and (where the upper script + denotes the Moore-Penrose pseudo inverse):

$$\hat{A} = W^+ \quad (\text{equ. 3})$$

Each row of W is a spatial filter for estimating a source / an independent component and each column of the estimated mixing matrix \hat{A} can be considered as a spatial projection of a source.

Considering one component i, with the mixing vector \hat{A}_i and the group spatial filter W_i , the gBSS spatial filter W_i is optimized for group level analyses, but is not optimal for individual analyses especially because interfering sources are estimated blindly at the group level. For individual analyses, we estimated the interfering sources at the trial level by means of LCMV/SAM beamformer techniques to recompute the spatial filter W_i at each trial j:

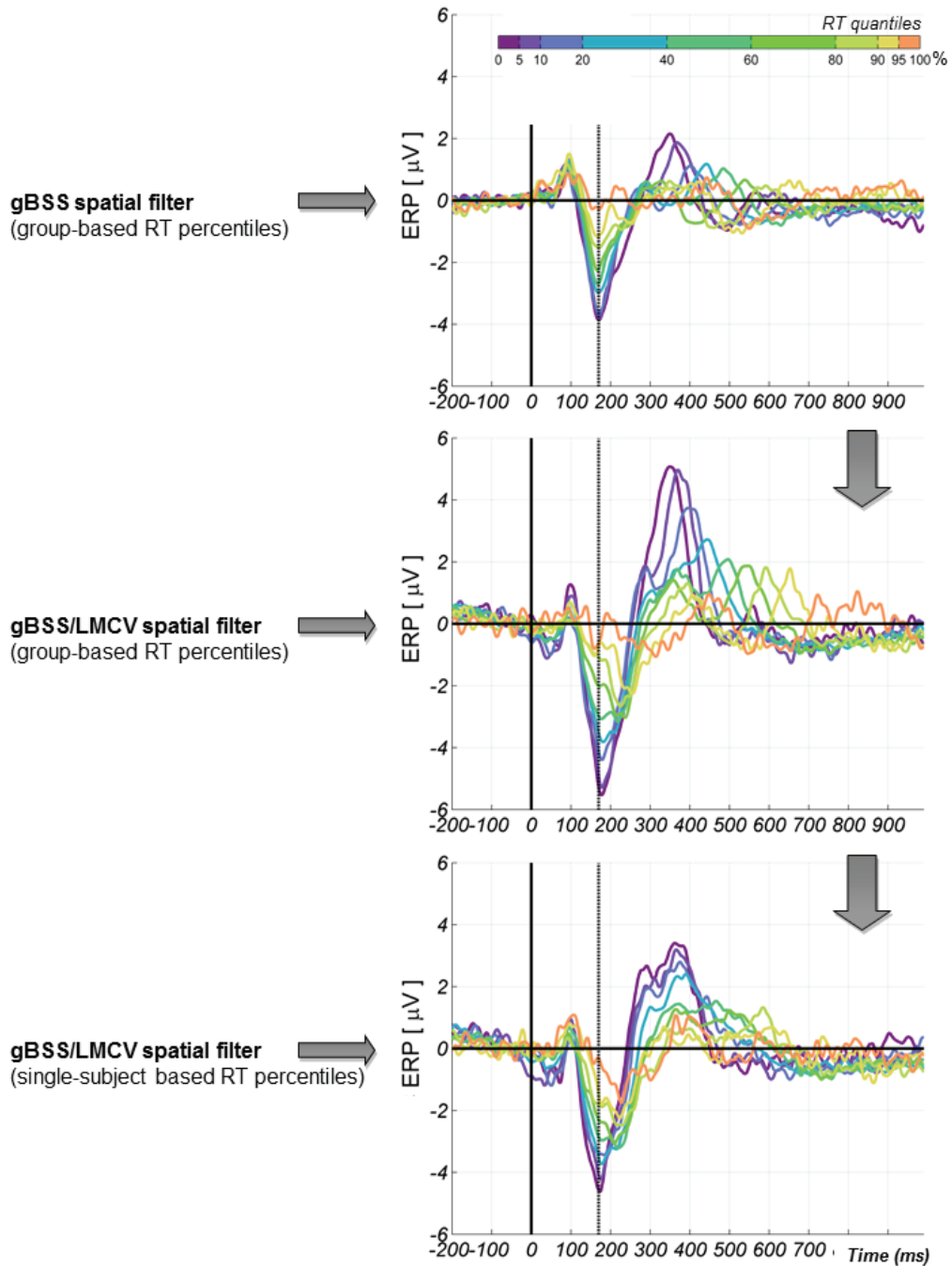
$$W_i(j) = Cr_j^{-1}A_i[A_i^T Cr_j^{-1}A_i]^{-1} \quad (\text{equ. 4})$$

where Cr_j is the regularized data covariance matrix, computed for the trial j :

$$Cr_j = C_j + \mu \cdot \text{diag}(C_j) \quad (\text{equ. 5})$$

where C_j is the data covariance matrix computed for the trial j , μ the Backus-Gilbert regularization parameter (=10) and $\text{diag}(C_j)$ the matrix of the diagonal elements of C_j (the diagonal matrix of sensor noise).

Figure S3: dMF170 ERPs back-transformed to the electrode space and averaged on channel C23/Fcz after optimization of spatial filtering for individual analyses



The resulting spatial filter extracts the signal at the same cortical location, oriented in the same direction as the gBSS spatial filter. Yet, interferences are filtered at the trial level, leading to more accurate results for the single subject analyses. These spatially filtered data were back projected to the electrode space, and displayed on the electrode that mostly contributes to the source variance (C23/Fcz, Fig. S3).

Single trial estimation of the dMF170 time-locked and phase-locked delta-theta and alpha power

Spatially filtered data were band pass filtered in the delta/theta (1.5-7.5 Hz) and alpha (7.5-13.5 Hz) bands using the zero-phase Elliptic Infinite Impulse Response (IIR) filters designed for the main gBSS study.

In order to estimate the time-locked spectral power, 170 ms after stimulus onset, the complex analytic signal of each filtered trial was derived by the Hilbert transform (Matlab™ hilbert function) and the instantaneous amplitude envelope was computed by taking the absolute magnitude of the complex waveform. Then, estimated power values at t=170ms were averaged.

In order to estimate the phase-locked spectral power, band-pass filtered data were first averaged across trials, removing all out-of-phase activities. Then, the complex analytic signals of the averaged signals were derived by the Hilbert transform and the instantaneous amplitude envelopes were computed by taking the absolute magnitude of the complex waveforms. The resulting signals represent the amount of power in the filtered frequency band that contributes to the ERP.

Single-subject correlation analyses

The relation between RT and the amplitude of the different signals extracted from the dMF170 (ERP, Time-Locked and Phase-Locked spectral activities) were assessed by means of Pearson correlations. These calculations have been applied after Vincentization of RT data based, for each subject, on its own RT distribution. Trials with an appropriate motor response were partitioned into 9 classes (RT < 5th < 10th < 20th < 40th < 60th < 80th < 90th < 95th < 100th percentile of the subject RT distribution) and averaged. The linear relationship between RT and the cortical activity under scrutiny was tested with a one-tailed Pearson correlation test, the a priori sign of the correlation being determined by the results of the original gBSS study.

Group analyses

Linear regressions comparing the group average effect with respect to its inter-individual variability were performed. Single subject data were Z-transformed to ensure equal contribution of all subjects. Then, data were averaged for each class of RT. Finally, the linear relationship between the subject relative Z-transformed activity and the RT-classes was tested by means of a one-tailed Pearson correlation test, the a priori sign of the correlation being determined by the results of the original group BSS study.

c. Results

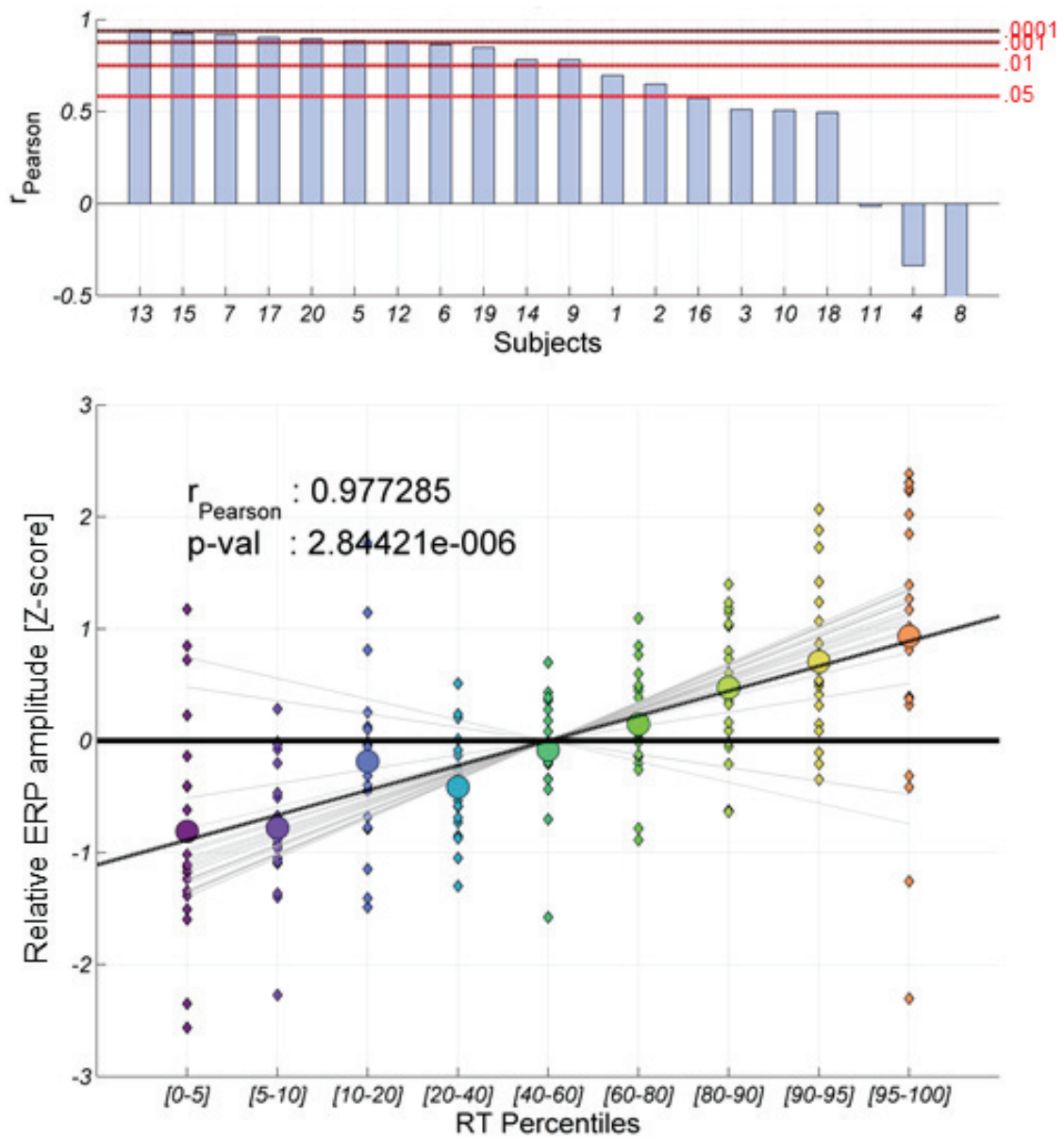
dMF170 ERP/RT correlations

Results are displayed in Fig. S4.

Group analysis: Pearson correlation=0.97, $p < .001$

Single-subject analyses: Coherent Pearson correlation for 17/20 subjects, significant for 13 subjects

Figure S4: Individual correlations of dMF170 ERP amplitude and RT. Individual linear regressions are presented in grey in the lower part of the graph. The group linear regression based on inter-individual variability is represented in black. Individual r and p values are presented in the upper part.



dMF170 time-locked spectral activity/RT correlations

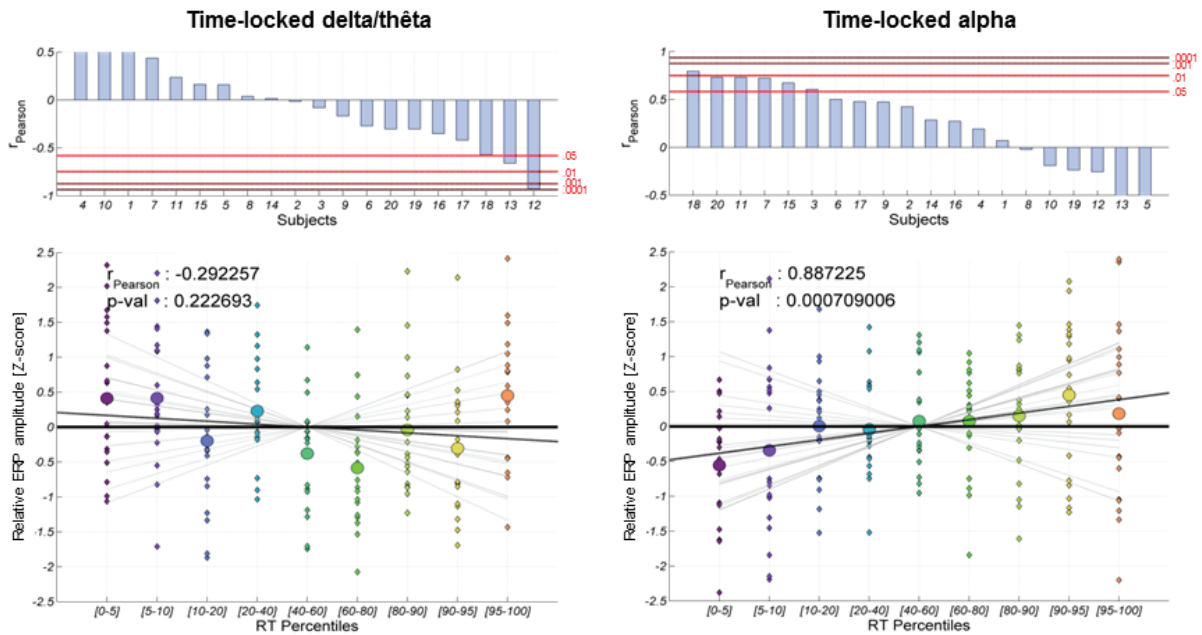
Delta/Thêta

Group analysis: not significant
 Single-subject analyses: Significant for 2/20 subjects

Alpha

Group analysis: Pearson correlation=0.88, $p < .001$
 Single-subject analyses: Coherent Pearson correlation for 14/20 subjects, significant for 6 subjects

Figure S5: Individual correlations of time-locked spectral power and RT. Individual linear regressions are presented in grey in the lower part of the graph. The group linear regression based on inter-individual variability is represented in black. Individual r and p values are presented in the upper part.



dMF170 phase-locked spectral activity/RT correlations

Delta/Thêta

Group analysis: Pearson correlation=-0.9, $p < .001$

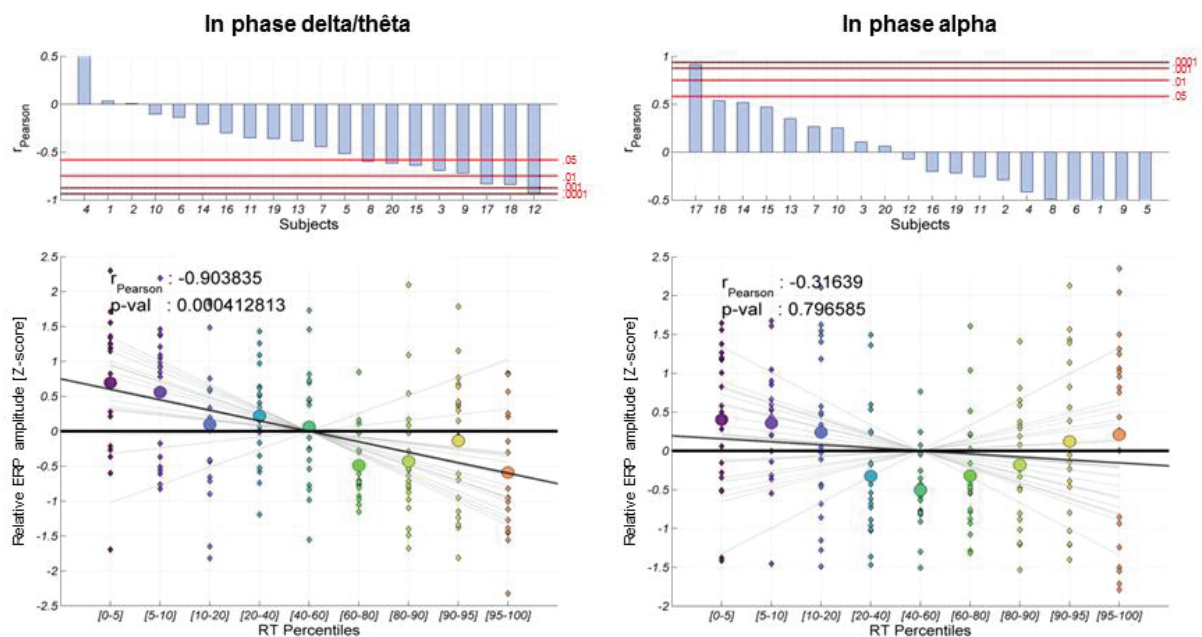
Single-subject analyses: Coherent Pearson correlation for 17/20 subjects, significant for 8 subjects

Alpha

Group analysis: not significant

Single-subject analyses: Significant for 1/20 subjects

Figure S6: Individual correlations of phase-locked spectral power and RT. Individual linear regressions are presented in grey in the lower part of the graph. The group linear regression based on inter-individual variability is represented in black. Individual r and p values are presented in the upper part.



d. Conclusion

The group linear regression based on the inter-individual variability shows that the dMF170 ERP amplitude predicts RT as well as the main gBSS analysis provided in the main text. At the Individual level, a coherent pattern is observed for 17/20 subjects.

Similar group analyses of the spectral properties of the dMF170 confirm that time-locked, not phase-locked, alpha power predicts RT, with coherent individual patterns observed for 14/20 subjects. Conversely, phase -locked, not time -locked, delta/thêta power correlates with RT (negative correlation, with a coherent pattern observed for 17/20 subjects).

The dMF170 ERP is accounted for by delta/theta activity. Its amplitude predicts RT. The attenuation of the ERP is unequivocally attributable to the burst in alpha power.

3. Supplementary references

- Gonzalez-Rosa JJ, Inuggi A, Blasi V, Cursi M, Annovazzi P, Comi G, Falini A, Leocani L (2013): Response competition and response inhibition during different choice-discrimination tasks: evidence from ERP measured inside MRI scanner. *Int J Psychophysiol* 89:37–47.
- Huster RJ, Eichele T, Enriquez-Geppert S, Wollbrink A, Kugel H, Konrad C, Pantev C (2011): Multimodal imaging of functional networks and event-related potentials in performance monitoring. *NeuroImage* 56:1588–1597.
- Huster RJ, Enriquez-Geppert S, Lavalée CF, Falkenstein M, Herrmann CS (2013): Electroencephalography of response inhibition tasks: functional networks and cognitive contributions. *Int J Psychophysiol* 87:217–233.
- Kropotov JD, Ponomarev VA, Hollup S, Mueller A (2011): Dissociating action inhibition, conflict monitoring and sensory mismatch into independent components of event related potentials in GO/NOGO task. *NeuroImage* 57:565–575.
- Robinson SE, Vrba J (1999): Functional neuroimaging by synthetic aperture magnetometry (SAM), In *Recent Advances in Biomagnetism*, Yoshimoto T, Kotani M, Kuriki S, Karibe H, Nakasato N (editors), p302-305, Sendai, Japan, 1999.
- Van Veen BD, Van Drongelen W, Yuchtman M, Suzuki A (1997): Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Trans Biomed Eng* 44:867–880.
- Zhang Y, Tang AC, Zhou X (2014): Synchronized network activity as the origin of a P300 component in a facial attractiveness judgment task. *Psychophysiology* 51:285–289.

3.3 Synthèse et perspectives

Il est très probable qu'un mode d'inhibition de réponse non-sélectif, automatique, de très courte latence, opère dès lors que le contexte événementiel est incertain. Nos résultats montrent que tous les stimuli présentés lors d'un contexte d'incertitude évoquent une activation précoce du cortex moteur supplémentaire (CMS = SMA + pré-SMA), par rapport à une condition de contrôle qui ne requiert pas d'inhibition. Cette activation prend la forme multifacette: 1/ d'une augmentation de l'activité BOLD évoquée, 2/ d'une atténuation du PE par la source EEG localisée dans la même région, et 3/ d'une augmentation de l'activité EEG évoquée dans la bande de fréquence alpha de cette même source. Ce patron de résultats suggère que la bouffée d'activité alpha, marqueur physiologique de l'activité inhibitrice, a pour fonction d'atténuer le PE, probable marqueur de l'activité automatique du SMC. Il suggère également que les données BOLD s'expliquent ici plus par l'activation des réseaux locaux inhibiteurs du SMC que par son activation excitatrice. Cette interprétation est renforcée par le fait que les données EEG prédisent très précisément les données comportementales sur une base essais par essais.

Ces résultats n'auraient pas pu être obtenus sans la combinaison de méthodes que nous avons employée. En effet, le révélateur de ce mécanisme d'inhibition non-sélective prend la forme d'une composante indépendante (dmF170) impossible à détecter autrement. La cause ne tient pas uniquement aux designs expérimentaux standards qui ne permettent pas d'isoler l'activité non-sélective, elle tient aussi au fait que l'activité de cette composante est contemporaine de l'activité visuelle. Or, cette activité visuelle est tellement puissante et diffuse à la surface du scalp qu'elle masque complètement l'activité précoce (début d'activité significative à 125 ms et pic à 170 ms) et automatique de la dmF170. Seule une séparation de sources efficace permet l'identification de cette composante majeure (Lio et Boulinguez, 2013).

Si la mise en évidence de ce mode de contrôle réactif et non-sélectif représente une avancée importante, l'implication du CMS n'est que peu surprenante au regard des indices issus d'études cliniques (Jahanshahi et al., 1995; Nachev et al., 2008; Sumner et al., 2007) et animales (Chen et al., 2010; Isoda et Hikosaka, 2007) (pour revue, Bari et Robbins., 2013a; Nachev et al., 2008). Mais nos données n'apportent d'évidence que pour le rôle du CMS. Elles sont pourtant issues d'analyses aveugles appliquées sur le cerveau entier, ce qui représente une procédure inhabituelle mais plus objective par rapport aux travaux localisant les sources EEG sur la base d'a priori anatomo-fonctionnels (voire sur la base de données IRMf!). Bien que nous ne négligions pas le risque de faux négatifs, cette observation a tendance à aller dans le sens de l'idée selon laquelle peu de régions corticales seraient directement impliquées dans l'inhibition de réponse, les structures habituellement mises en évidence étant plus probablement impliquées dans des processus connexes (attention, sélection de réponse, détection de conflit... (Brass et al., 2005; Sharp et al., 2010)).

En ce qui concerne les régions sous-corticales difficilement accessibles en EEG, on ne peut bien sûr pas exclure le rôle prépondérant des ganglions de la base, et en particulier celui du striatum et du NST. Les données IRMf d'activation sous-corticale n'ont pas été présentées dans l'article car le but était d'établir les correspondances entre activités EEG et IRMf. La figure 13 représente les résultats du contraste $[(\text{nogo} + \text{go}) - (\text{go_contrôle})]$ appliqué à une ROI centrée sur les ganglions de la base. Une activité significative est observée dans le striatum dorsal. Si cette localisation et la nature phasique de l'activité semblent en partie consistantes avec la littérature (Aron and Poldrack 2006; Boehler et al. 2010; Forstmann et al. 2008; Ghahremani et al., 2012; Jaffard et al. 2008; Jahfari et al. 2010; Li et al. 2008; Vink et al. 2005; Zandbelt and Vink, 2010) et le modèle général des GB (Nambu et al., 2002), on peut toutefois s'étonner de l'absence d'activité significative dans le NST, dont la connectivité anatomique et fonctionnelle avec le CMS est pourtant avérée (Nachev et al., 2008; Nambu et

al., 1996). En effet, le modèle computationnel de Frank (Frank et al., 2007) affirme que le NST joue le rôle clef dans l'inhibition réactive non-sélective. Nos données ne nous permettent pas de savoir si nos analyses sont restées aveugles à l'activité de la petite structure que représente le NST, si son action supposée dans les tâches décisionnelles complexes des travaux de Frank et collaborateurs est spécifique des mécanismes décisionnels complexes, ou encore si son pattern critique d'activité n'est pas phasique et réactif. Cette question est centrale pour comprendre l'anatomie fonctionnelle de l'inhibition de réponse, et appelle d'autres investigations utilisant un cadre théorique élargi et des méthodes complémentaires (e.g., de stimulation directe par exemple).

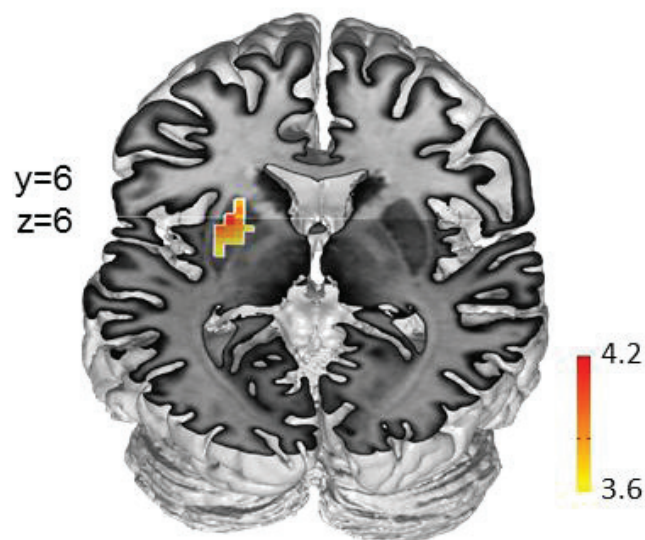


Figure 13 : Analyse IRMf du contrôle inhibiteur réactif non-sélectif. Le contraste appliqué (incertitude – condition de contrôle) révèle l'activation du striatum dorsal au travers d'une analyse en ROI.

Cette mise en évidence de mécanismes inhibiteurs réactifs non-sélectifs appelle trois autres grandes questions. La première concerne la façon dont ils sont implémentés. Ils sont en effet automatiques et non-sélectifs, mais ils sont dépendants du contexte d'incertitude événementielle. En d'autres termes, ils font forcément l'objet d'un contrôle exécutif en amont qui potentialise leur action inhibitrice automatique, ou au contraire la prévient lorsque la situation autorise la réactivité sensorimotrice (Criaud et al., 2012). L'identification de ce

contrôle nécessite l'analyse de l'activité qui précède la présentation des stimuli. Elle nous ramène donc inévitablement à la notion de contrôle proactif. Ce point fera l'objet du Chapitre 4. La deuxième grande question concerne la généralisation à l'ensemble des fonctions sensorimotrices. Ce mécanisme n'est en effet pas du tout spécifique des situations dans lesquelles on demande explicitement au sujet de ne pas répondre ou de rattraper une réponse en cours d'exécution. Il est susceptible d'être impliqué dans toutes les formes d'interactions sensorimotrices. Il s'agirait plus globalement d'un modèle de « contrôle des modes de contrôle sensorimoteur », permettant de commuter d'un mode d'action automatique à un mode contrôlé et réciproquement, au sens où l'ont préalablement entendu Isoda et Hikosaka dans leurs travaux sur le contrôle oculomoteur en électrophysiologie chez le singe (Isoda et Hikosaka, 2007). Ce point fera l'objet du chapitre suivant et d'une partie du Chapitre 5. La troisième question que nous évoquent ces résultats concerne les implications cliniques de l'identification de ce mécanisme. Il s'agit de revisiter, dans le cadre de ce nouveau modèle théorique, la signification des divers symptômes impliquant des troubles du contrôle de l'action, tels que l'akinésie (Favre et al., 2013) ou l'impulsivité (Ballanger et al., 2009) dans la maladie de Parkinson, mais aussi dans le syndrome de Gilles de la Tourette ou les TICs (troubles involontaires convulsifs) par exemple (Singer, 2010). Ce point fera l'objet de la seconde partie du Chapitre 5.

Les marqueurs psychophysologiques de mécanismes inhibiteurs précoces, automatiques et non-sélectifs prenant leur source dans le cortex moteur supplémentaire, ont pour la première fois pu être identifiés. Mais la question du contrôle et de l'implémentation de cette fonction reste posée.

Chapitre 4: Comment le contrôle de l'inhibition automatique est-il implémenté ?

4.1 La véritable fonction des mécanismes proactifs ?

Comprendre la signification de l'activité cérébrale qui précède les stimulations et les traitements sensorimoteurs qu'elles génèrent suscite un intérêt croissant (Aron, 2011; Chikazoe et al., 2009; Criaud et al., 2012; Jaffard et al., 2007, 2008; Jahfari et al., 2010, 2012; Lo et al., 2009; Verbruggen et al., 2014). Les interprétations de cette activité proactive sont diverses. Elles font état d'une préparation à stopper (Jahfari et al., 2010) ou d'une simple modulation attentionnelle (Mazaheri et al., 2009), ou encore d'un verrouillage des mécanismes de déclenchement du mouvement (Jaffard et al., 2007, 2008). Cette dernière hypothèse était jusqu'alors la seule proposant un modèle global de contrôle de l'action basé sur l'inhibition non-sélective de réponse. Il est important de préciser que ce modèle prédit que le verrouillage des mécanismes d'initiation de l'action ne nécessite pas la suppression des activations réactives phasiques du cortex moteur. En d'autres termes, le modèle proactif non-sélectif suggère que les automatismes sensorimoteurs corticaux n'ont pas à être réprimés, mais qu'il suffit de verrouiller la fonction de commande d'initiation d'un programme moteur (Jaffard et al., 2008), possiblement via le cortex pariétal inférieur gauche (voir également De Jong et al., 1999, 2001; Garavan et al., 1999; Rubia et al., 2003). Les observations du chapitre précédent s'opposent à cette hypothèse. Elles suggèrent en effet fortement l'atténuation des activations automatiques du SMC lorsque le contexte est incertain. La question de la véritable fonction de l'activité proactive enregistrée est donc posée. La nouvelle hypothèse que nous formulons est que cette activité pourrait avoir comme finalité de moduler l'activité ou l'excitabilité des réseaux locaux auto-inhibiteurs du SMC.

Pour tester cette hypothèse, nous avons utilisé le jeu de données du chapitre précédent et analysé l'activité tonique qui précède la présentation des stimuli en fonction du contexte événementiel. Notre objectif était d'isoler et de localiser les sources dont l'activité proactive est prédite par le modèle proactif non-sélectif (Fig. 11), et de tester au travers d'une analyse en essai par essai si la puissance de cette activité proactive prédit la puissance de l'activité inhibitrice réactive de la composante dmF170. La stratégie de traitement utilisée est conforme à celle du précédent chapitre. De façon à éviter les biais de sélection, nous avons continué à raisonner en aveugle sur l'ensemble des sources décomposées et sur l'ensemble des bandes de fréquences isolées.

4.2 Partie expérimentale 2 : « *La dynamique oscillatoire du contrôle inhibiteur proactif* »

4.2.1 Matériels et méthodes

4.2.1.1 Procédure générale

De fait, les sujets inclus dans cette partie expérimentale, la tâche utilisée, le nombre d'essais inclus dans les analyses, les prétraitements EEG ainsi que les méthodes de séparation et de localisation de sources sont strictement identiques à ceux du chapitre 3, et ne seront donc pas détaillés à nouveau ici. La seule différence concerne les époques d'intérêt qui vont ici de -1.5 s à + 1s. Nous avons élaboré une stratégie de traitement en cascade permettant de répondre progressivement aux questions posées, directement inspirée des recommandations issues du Chapitre 2.

4.2.1.2 Sélection des sources reproductibles

La technique de séparation de sources (UW-SOBI) employée précédemment fourni au final autant de sources que d'électrodes utilisées pour acquérir le signal, soit 134 dans notre cas. En revanche, cette méthode étant par définition aveugle, c.à.d. sans aucun a priori sur les caractéristiques spatiales et non-spatiales des sources, seule une minorité de ces 134 sources sont en réalité neurologiques, fiables et reproductibles (Hyvärinen, 2011). Il s'agit donc de trouver le moyen d'identifier les quelques sources qui sont l'objet de modulations induites par la tâche expérimentale. Nous avons utilisé une méthode de test/retest (Groppe et al., 2009) dans le but de ne sélectionner que les sources les plus reproductibles (voir Fig. 14). Cette approche consiste à diviser la population testée en deux groupes équivalents, et à ne conserver que les sources indépendantes qui sont retrouvées de manière consistante et reproductible dans les deux groupes de sujets.

-Etape 1 : Division de la population en deux groupes comportementalement équivalents.

Les paramètres d'intérêt pour la création de nos sous-groupes étaient, pour chaque sujet : 1/ le TR moyen associé à la condition de go_contrôle; 2/ le TR moyen associé aux essais go de la condition d'incertitude; et 3/ le pourcentage d'erreurs de commissions aux nogo. Afin de donner un poids équivalent à ces 3 variables, ces dernières ont été normalisées (moyenne = 0 : écart-type = 1). Pour toutes les combinaisons possibles, le niveau de similarité inter-groupe est évalué par rapport à la distance euclidienne entre les moyennes des sujets des 2 groupes⁴.

⁴ Ainsi, la probabilité d'obtenir deux groupes de 10 sujets plus similaires que le résultat obtenu est pour notre étude, de l'ordre de $p < 1.10^{-5}$

-Etape 2 : Séparations de sources, et regroupement des sources similaires.

Trois séparations de sources distinctes ont été réalisées, afin d'estimer les 134 sources issues de notre population (groupe de 20 sujets), ainsi que celles propres aux deux sous-groupes (gICA, voir partie méthodologique de l'article précédent). Chacune de ces 134 sources a été classée selon un ordre croissant de variance expliquée. Le but étant d'identifier les sources les plus reproductibles, les poids de chacune des matrices de mélange ont été statistiquement comparés. Il s'agissait d'apparier, au moyen d'une analyse de corrélation, chacune des composantes obtenues dans le « groupe entier » avec une composante issue du « sous-groupe 1 » et « sous-groupe 2 », et ce, pour chacune des 134 sources. Des triplets d'appariement ont alors été obtenus.

-Etape 3 : Sélection des regroupements statistiquement significatifs.

Pour chacun des 134 triplets, une analyse de corrélation a été réalisée afin d'estimer un pourcentage de reproductibilité (valeur absolue de la corrélation entre les poids des matrices de mélanges x 100), ainsi qu'une valeur statistique de p associée à chaque appariement. Nous avons sélectionné les triplets $\geq 80\%$ de reproductibilité avec un $p < 0.001$, soit 11 sources.

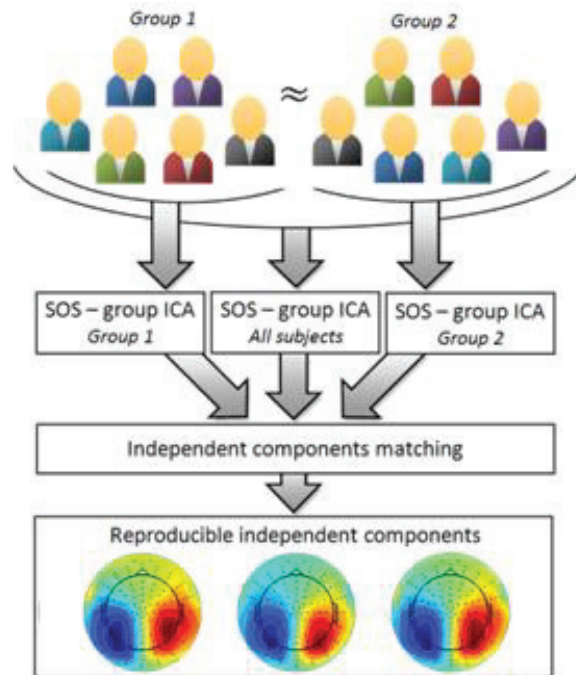


Figure 14 : Schématisation de la méthode de sélection de sources par l'appariement des triplets reproductibles. 1/ Division de la population en deux groupes comportementalement équivalents, 2/ Séparations de sources, et regroupement des sources similaires et 3/ Sélection des regroupements statistiquement significatifs.

4.2.1.3 Analyses spectrales, essai par essai, source par source

Dans un second temps, nous avons réalisé une analyse essai par essai, au sein de chacune des 11 sources sélectionnées, sur tous les essais ayant impliqué une réponse motrice, soit 4251 essais au total (assemblage des réponses aux go_contrôle et aux go du groupe de 20 sujets, voir p.6 de l'article issu du chapitre 3.2). Ces analyses ont été réalisées en aveugle au sein de chacune des 5 bandes de fréquence utilisées dans le chapitre précédent, soit : delta/thêta (2 à 7 Hz), alpha (8 à 13 Hz), bêta 1-2 (13 à 19 Hz), bêta 3 (20 à 30 Hz) et gamma bas (30 à 44 Hz). La variation de la puissance essai par essai, dans chaque bande de fréquence d'intérêt, a été déterminée par la combinaison de filtres passe bande et d'une transformée de Hilbert (voir article précédent pour le détail des filtres).

Modélisation de l'activité proactive

L'activité tonique contrôlant ou subissant les effets de l'inhibition est susceptible de se traduire par une activité synchronisée dans des bandes de fréquences spécifiques, identifiable par l'augmentation de la puissance dans ces bandes de fréquences. Cette augmentation dans les périodes pré-stimulus est censée s'observer pour les essais dans lesquels l'inhibition est requise (i.e., pour lesquels le contexte est incertain, go), par rapport à la condition de référence dans laquelle les sujets n'ont pas besoin d'implémenter ce contrôle (go_contrôle). Puisque le déverrouillage est indispensable à l'initiation de l'action, le modèle prédit que cette activité devrait se désynchroniser suite à l'apparition du stimulus go.

Pour réaliser l'analyse en essai par essai, les essais ont été classés selon leur TR, du plus rapide au plus lent (Fig. 15). Afin d'optimiser le ratio signal sur bruit, nous avons divisé les essais en 2 catégories sur la base de l'analyse des distributions de TR⁵. Un premier groupe d'essais a été constitué dans la tranche inférieure des TR. Le seuil de TR a été fixé de façon à s'assurer que ce groupe d'essais était constitué d'au moins 95% d'essais de la condition go_contrôle (792 essais). Un second groupe d'essais a été constitué dans la tranche supérieure des TR. Le seuil de TR a été fixé de façon à s'assurer de conserver le symétrique en nombre d'essais (792).

⁵ Les essais go et go_contrôle présentent des TR significativement différents, mais leurs distributions se chevauchent (Fig. 1 Albares et al., 2014). Plusieurs explications peuvent être avancées : la variabilité des différents processus mis en jeu, évidemment, mais également le fait que les consignes données au moyen de la couleur du point de fixation aient pu être ignorées sur un certain nombre d'essais compte tenu de la difficulté de la tâche.

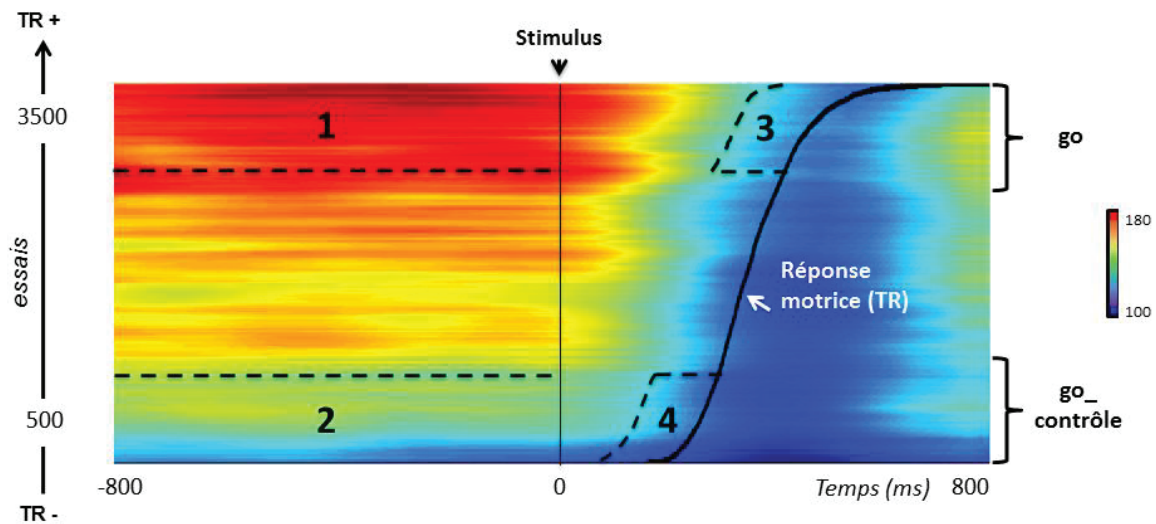


Figure 15 : Illustration de l'analyse statistique en essai par essai réalisée au sein de chacune de sources sélectionnées, et pour chaque bande de fréquence d'intérêt. (Illustration ici de la puissance de l'activité du précunéus dans la bande de fréquence alpha).

L'analyse a porté sur une période pré-stimulus allant de -800 à 0 ms et une période post-stimulus calée sur les 100 ms précédant la réponse motrice. Afin de caractériser statistiquement les différences prédites par le modèle, des tests de Kruskal-Wallis ($p < 0.05$) ont été appliqués pour comparer les puissances moyennes observées dans chacun des groupes d'essais ainsi constitués (go/pré-stimulus -1- ; go_contrôle/pré-stimulus -2- ; go/post-stimulus -3- ; go_contrôle/post-stimulus -4-), et ce dans toutes les bandes de fréquences pour les 11 sources les plus reproductibles. Une activité tonique, présente uniquement dans les essais go, et qui se désynchronise après la présentation du stimulus pour retrouver un niveau basal avant de pouvoir déclencher la réponse suppose le pattern statistique suivant $3 = 4 \leq 2 < 1$ (Fig. 15).

4.2.1.4 Analyses des corrélations entre activité proactive et activité réactive

Cette dernière analyse a pour but de tester l'hypothèse selon laquelle l'activité proactive prédit l'amplitude du PE de la dmF170 (voir figure 3 p.10 Albares et al., 2014). Pour analyser la variabilité des TR, nous nous sommes inspirés de la méthode utilisée pour l'étude de la

composante réactive : nous avons scindé la distribution des TR en 9 quantiles (p.7 Albares et al., 2014). Un test de Pearson ($p < 0.001$) a été utilisé pour estimer la relation entre la puissance de l'activité proactive (dans chacune des bandes de fréquences et pour chacune des sources sélectionnées) et l'amplitude du PE, i.e., pour savoir si cette relation prédit le comportement.

4.2.2 Résultats

4.2.2.1 Résultats comportementaux

Les TR normalisés associés aux essais go sont significativement plus lents que ceux associés aux essais go_contrôles (1.24 vs 1, $p < 0.001$)⁶. (voir Fig. 1C Albares et al., 2014)

4.2.2.2 Résultats EEG

Quatre sources cérébrales présentent le pattern de résultats prédit par le modèle, dans 3 bandes de fréquences (Fig. 16). Pour chaque source, la puissance dans la bande de fréquence considérée est significativement corrélée à l'amplitude de la dmF170, et prédit le comportement ($p < 0.001$).

La première source identifiée est localisée à la jonction entre le cortex cingulaire antérieur (ACC) et l'aire motrice supplémentaire (SMA) [$x = -5$; $y = 25$; $z = 40$]. Cette source réagit aux prédictions du modèle dans la bande de fréquence alpha (8-12Hz) uniquement ($r = 0.96$, $p < 0.001$). Les deuxième et troisième sources sont toutes deux localisées dans le précunéus [$x = 0$; $y = -75$; $z = 35$ et $x = -5$; $y = -55$; $z = 55$]. Une de ces sources régit en alpha uniquement ($r = 0.93$, $p < 0.001$), la seconde en alpha et bêta bas (14-19Hz) ($r = 0.96$, $p < 0.001$ et $r = 0.93$, $p < 0.001$, respectivement). La quatrième source est localisée au niveau de la SMA

⁶ Se référer à l'article précédent pour plus de détails (p. 8 de l'article présenté en chapitre 3.2)

[x=0 ; y=20 ; z=55] et montre une activité significative dans la bande haute bêta seulement (20 à 30 Hz) ($r=0.91$, $p<0.001$).

4.3 Discussion

Un point important de notre démarche repose sur le caractère aveugle de nos analyses. Que ce soit pour la séparation des sources, leur localisation ou les analyses spectrales, nous ne nous sommes appuyés sur aucun a priori relatif à la forme de l'onde des sources, l'anatomie des réseaux supposés ou les bandes de fréquences dans lesquelles on pouvait s'attendre à observer des effets. Le seul critère retenu était l'adéquation à la dynamique de l'activité prédite par le modèle proactif, et à ses modulations par les effets de contexte. Les résultats ont révélé la mise en jeu d'un réseau médial fronto-cingulo-pariétal dont l'activité s'exprime dans les bandes de fréquences attendues alpha (Jensen et Mazaheri, 2010; Klimesh et al., 2007) et beta (Jensen et al., 2005; Gaetz et al., 2011).

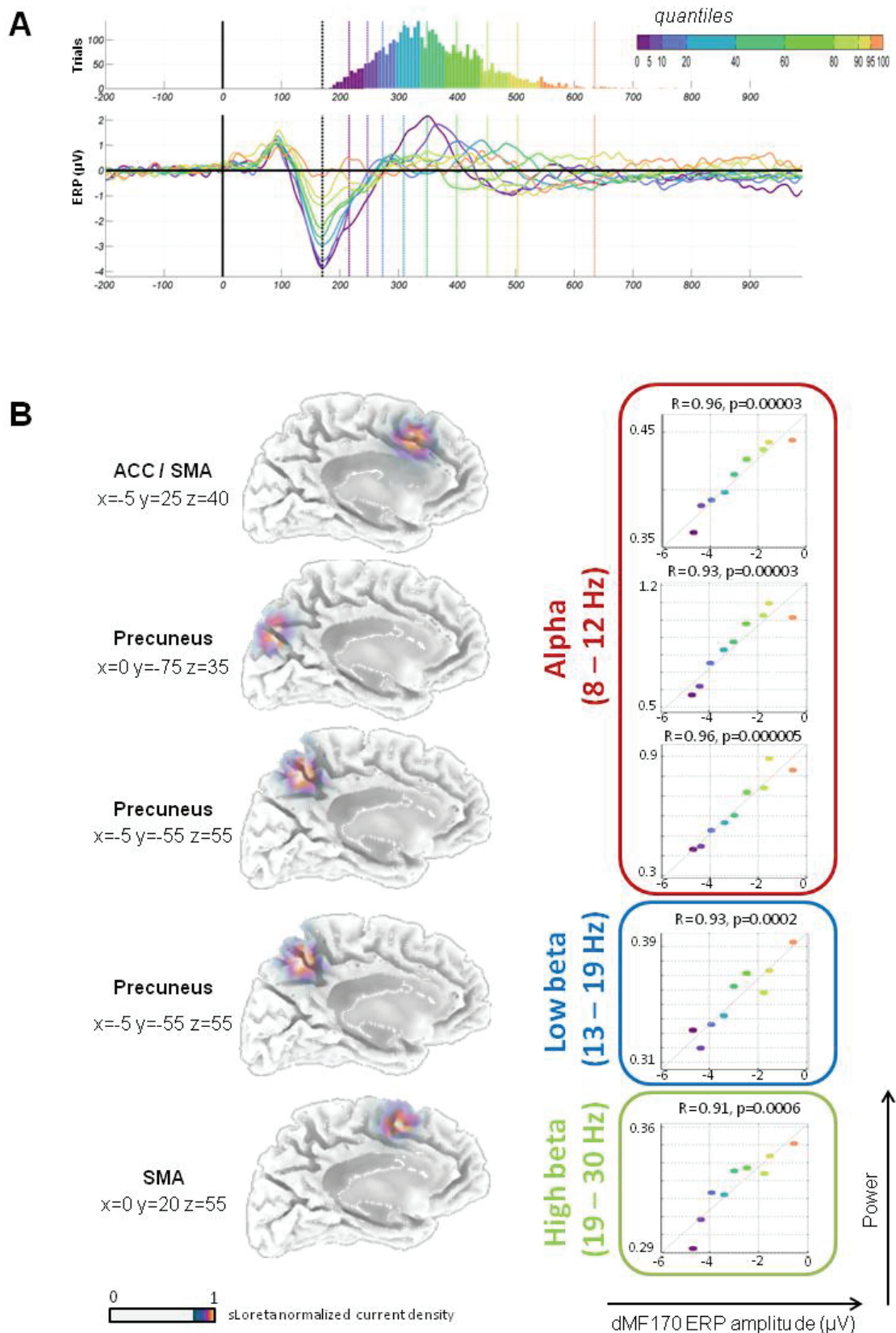


Figure 16: Résultats de l'analyse spectrale. A) Partie supérieure: Distribution des TR (go et go_contrôles fusionnés). Les données sont viciées par des sous-ensembles (quantiles) de tailles inégales afin de compenser l'inhomogénéité de la distribution. Partie inférieure: Activité de la composante dmF170 (re-projetée sur l'électrode C23/Fcz) (t_0 =présentation du stimulus). Cette composante négative a son pic d'activité à 170ms. Le PE moyen est représenté pour chaque quantile (Tiré de Albares et al., 2014). B) : Sources cérébrales présentant le pattern d'inhibition proactive prédit par le modèle (figure 15). La partie droite illustre les corrélations entre puissance de l'activité proactive dans la bande de fréquence considérée et amplitude du de l'ERP de la composante dmF170, en fonction des temps de réaction.

Corrélation entre activité électroencéphalographique et comportement

De façon notable, l'activité proactive de chacune des sources identifiées prédit à la fois l'activité réactive de la dmF170 et le comportement (Fig. 16). Plus la puissance de la source proactive est importante, plus l'ERP de la dmF170 est atténué, et plus le temps de réaction est retardé. Il convient d'admettre que ces relations ne sont pas nécessairement causales. Cependant, les bandes de fréquences dans lesquelles s'observent les effets permettent d'émettre quelques hypothèses.

De nombreuses études suggèrent que la bande de fréquences alpha exprimerait une activité inhibitrice de larges populations d'interneurones GABAergiques (Boy et al., 2010c; Haegens et al., 2011; Hindriks et Van Putten, 2013; Jensen et Bonnefond, 2013; Jones et al., 2000; Klimesh et al., 2007; Lorincz et al., 2009; Mazaheri et al., 2009). En d'autres termes, la puissance dans cette bande de fréquences marquerait l'activité inhibitrice qui s'applique sur la source. Selon cette interprétation de l'activité alpha, deux régions peuvent être suspectées de voir leur activité atténuée ou bloquée pendant la période pré-stimulus : une chevauchant l'ACC et la SMA, et une localisée dans le précuneus (regroupant les activités de deux sources distinctes).

Bien qu'ayant également été associée à l'activité cérébrale GABAergique (Jensen et al., 2005), la bande de fréquences beta est pour sa part plus souvent interprétée comme jouant un rôle dans la genèse et la transmission d'un signal de contrôle entre aires sensorimotrices et non-sensorimotrices (Engel et Fries, 2010; Kilavik et al., 2013). Les modulations de son activité ont souvent été mises en relation avec l'initiation du mouvement (Kühn et al., 2004; Swann et al., 2009; Zhang et al., 2008) dans les boucles motrices entre le cortex et les ganglions de la base (Benis et al., 2014; Brown, 2006; Oswal et al., 2013; Stein et Bar-Gad, 2013). En d'autres termes, l'activité dans cette bande de fréquences dans notre contexte rendrait plus probablement compte des structures qui génèrent ou relaient le signal de

commande du contrôle inhibiteur. Selon cette interprétation de l'activité beta, deux régions seulement peuvent être suspectées de piloter ou de véhiculer la commande inhibitrice: La SMA et le précuneus.

La SMA, source d'une inhibition auto-générée?

L'activité alpha évoquée par la cible au sein de la composante dmF170 (voir Fig. 4 Albares et al., 2014) suggère la mise en jeu de réseaux locaux auto-inhibiteurs. Leur fonction supposée est d'atténuer l'activité automatique du CMS. Les données relatives à l'activité proactive abordées dans ce chapitre apportent un argument supplémentaire important. En effet, l'activité beta observée dans la SMA provient de la même source. En d'autres termes, la dmF170 pourrait générer le signal qui module de façon anticipée l'excitabilité de ses propres réseaux locaux auto-inhibiteurs. La SMA serait à la fois source et objet de l'inhibition. Cette observation permet de faire le lien entre les fonctions liées à la préparation et l'exécution motrice (Tanji et Mushiake, 1996; Wang et al., 2007) et les fonctions de contrôle (Boy et al., 2010b; Chen et al., 2009 ; Kühn et al., 2009 ; Wardak, 2011) maintes fois attribuées à cette région. Elle permet également d'illustrer la difficulté d'étude de cette aire multifonctionnelle complexe (e.g., Nachev et al., 2008).

Quel(s) rôle(s) pour le précuneus?

Plus étonnante, à première vue, est l'identification d'une activité beta dans le précuneus. En effet, il est couramment admis que les fonctions exécutives sont supportées par le cortex frontal (Aron et al., 2004; Miyake et al., 2000). Il est donc difficilement envisageable que le précuneus puisse être le siège du contrôle inhibiteur. Néanmoins, même si son rôle n'est pas clair, l'activité du précuneus a déjà été observée dans des tâches d'inhibition (Jaffard et al., 2007; Zhang et Li, 2012), ou sa morphométrie associée aux capacités d'inhibition (Fuentes et al., 2012). Il est à noter que dans ces travaux, les patterns

d'activité correspondent plutôt à un rôle indirect, et sont interprétés en ce sens par les auteurs. Une option probable est que le précuneus pourrait relayer une commande de contrôle corollaire destinée à atténuer l'excitabilité des voies visuelles. Cette interprétation attentionnelle trouve de nombreux supports dans la littérature. Tout d'abord le précuneus est un noeud qui connecte les régions postérieures latérales (Cavanna et Trimble, 2006), et est lui-même connecté aux régions médiales frontales via le faisceau cingulaire (Cavanna et Trimble, 2006; Leichnetz, 2001). Ensuite, son activité est tout à fait compatible avec l'idée que le contrôle proactif confondrait des mécanismes attentionnels et inhibiteurs (Erika-Florence et al., 2014; Mazaheri et al., 2009). D'ailleurs, le précuneus est connu pour être impliqué dans l'attention (Castellanos et al., 2008; Nagahama et al., 1999). Le parallèle est remarquable avec la SMA. La symétrie entre les deux régions n'est pas qu'anatomique. En effet, on observe à la fois des effets dans les bandes de fréquence alpha et beta pour une même composante indépendante. Ceci suggère que le précuneus pourrait être à la fois un relai de la commande et une cible de l'inhibition.

L'ACC, cible plutôt que source de l'inhibition ?

La majorité des travaux implique l'ACC dans le monitoring et de la résolution de conflits (Carter et Van Veen, 2007; Ollat, 2005; Van Veen et Carter, 2002). Ceci signifie que l'on attribue généralement un rôle essentiel à l'ACC dans le sens où son activité est censée déclencher la cascade d'événements qui aboutit à l'inhibition de réponse. Les données des deux précédents chapitres vont à l'encontre de cette idée, et ne lui accordent pas de rôle clef dans l'inhibition réactive. De façon surprenante, les présentes données suggèrent au contraire que la région subit une inhibition tonique, proactive lorsque le contexte invite à la retenue.

Cependant, nous laisserons cette question en suspens car bien que le barycentre de notre carte de probabilité de localisation de la source soit localisé dans l'ACC, la zone s'étend sur différents territoires de l'ACC ainsi que la SMA. Si la source s'avérait plutôt localisée dans la

SMA, ce résultat serait consistant avec les travaux IRMf de Jaffard et collaborateurs (2008) suggérant que l'inhibition proactive a pour effet une atténuation tonique de l'activité de la SMA. Mais d'autres travaux sont nécessaires pour répondre de façon moins spéculative à cette question.

4.4 Conclusion

Les résultats de ces travaux EEG ne sont que partiellement consistants avec les travaux IRMf ayant révélé le réseau du contrôle inhibiteur proactif (Jaffard et al., 2007, 2008). Ils attribuent tous deux un rôle majeur à la SMA et au précuneus/cingulaire postérieur dans le contrôle proactif. Ils divergent quant au rôle du cortex médial préfrontal (BA 9/10) et du cortex pariétal inférieur. Les données EEG ne mettent pas en évidence l'activité de ces structures, alors que les données IRMf leur attribuaient respectivement un rôle clef dans la commande de l'inhibition et les mécanismes de déclenchement de l'action. Ce dernier point est d'importance car, en accord avec l'observation que l'activité proactive prédit l'activité réactive dans le CMS, il ne corrobore pas l'idée que le contrôle inhibiteur proactif opèrerait par verrouillage des mécanismes de déclenchement d'un programme moteur.

Le contrôle de l'initiation de l'action se manifeste par une activité tonique, proactive, contextuelle, dans un large réseau médial fronto-pariétal. Cette activité proactive prédit l'activité inhibitrice automatique, réactive et non-sélective du CMS.

Chapitre 5 : Amendement des modèles d'inhibition de réponse : Synthèse et perspectives

Le travail présenté dans les quatre premiers chapitres a permis de montrer que l'initiation d'une simple réponse motrice nécessite un contrôle exécutif dont l'importance n'avait pas été perçue jusqu'ici. Les propriétés mises à jour de cette forme de contrôle invitent à amender les modèles d'inhibition de réponse connus.

5.1 Proactif et réactif ne sont pas deux formes indépendantes d'inhibition de réponse

Le contrôle inhibiteur proactif était jusqu'à présent envisagé sous deux formes : l'une non-sélective dont le mode d'action supposé implique le verrouillage anticipé des mécanismes de déclenchement d'un programme moteur (Jaffard et al., 2007; 2008; Criaud et al., 2012), l'autre sélective dont le mode d'action supposé consiste plus simplement en la pré-activation des processus réactifs susceptibles d'être recrutés lors de l'exécution motrice (Aron, 2011; Jahfari et al., 2012). En d'autres termes, le modèle proactif non-sélectif se présentait comme un mécanisme autonome de l'inhibition de réponse, indépendant des mécanismes réactifs sélectifs susceptibles d'être mis en jeu lors de l'exécution de la réponse. La métaphore automobile du frein à main et de la pédale de frein comme outils complémentaires à disposition du pilote peut rendre compte plus trivialement de la dualité et de l'indépendance des mécanismes inhibiteurs telle que nous la concevions avant ce travail.

Les données du Chapitre 3 révèlent la mise en jeu d'une activité inhibitrice réactive non-sélective, dont la potentialisation mise en évidence dans le Chapitre 4 dépend de l'activité

d'une bonne partie du réseau de l'inhibition proactive non-sélective. Cette observation majeure nous amène à reconsidérer l'indépendance de ces deux formes de contrôle, ainsi que leur mode d'action.

Le contrôle de l'inhibition automatique des réponses automatiques, ou l'interface entre mécanismes proactifs et réactifs

Le contrôle proactif pourrait avoir pour finalité, non pas une action directe et anticipée de verrouillage, mais plutôt un réglage de gain de sensibilité des processus automatiques non sélectifs (Fig. 17). Cette notion de réglage de gain permet de rendre compte de données comportementales récentes suggérant que le niveau de contrôle n'obéit pas qu'à un mode de fonctionnement de type on/off, mais peut être ajusté de façon paramétrique et dynamique aux contraintes de la tâche (Wardak et al., 2012).

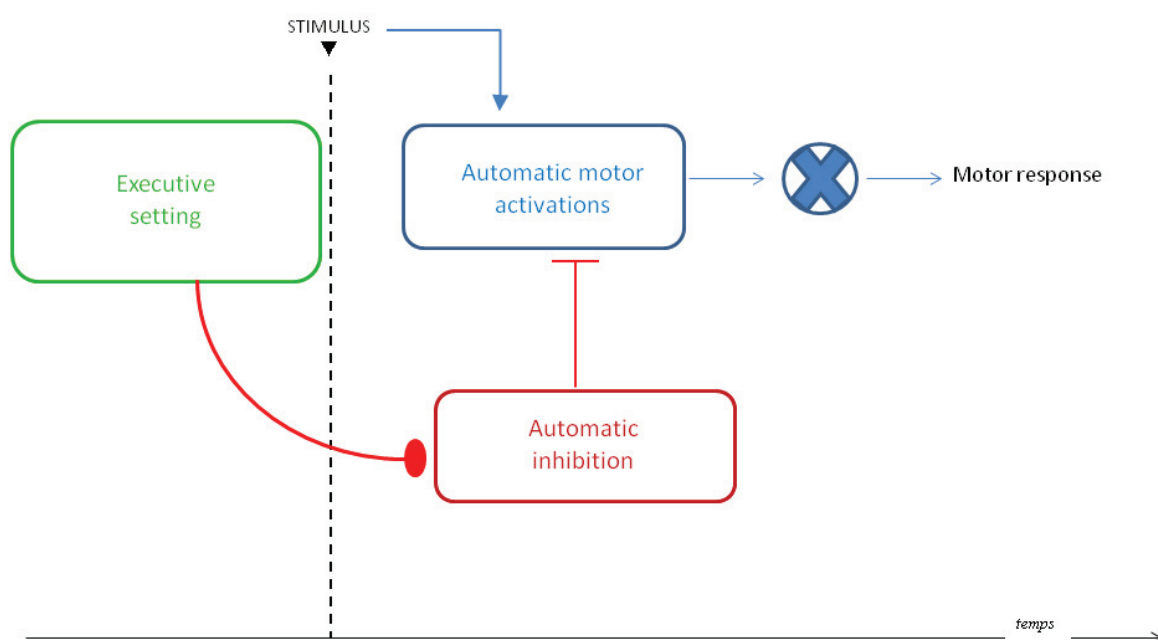


Figure 17 : Modèle simplifié de contrôle contextuel de l'inhibition automatique, non-sélective.

Certaines données de la littérature viennent à l'appui de ce modèle contre-intuitif d'inhibition automatique d'activations automatiques. Comme suggéré par son fonctionnement

flexible en fonction du conflit potentiel de la situation, le CMS a un rôle central dans le « task-setting » (Forstmann et al., 2008, 2010; Nachev et al., 2008; Rushworth et al., 2004; Vallesi et al., 2009). Par ailleurs, de récentes données supportent l'hypothèse selon laquelle l'activation contextuelle de réseaux inhibiteurs par le contrôle proactif, au travers du CMS, jouerait un rôle déterminant dans les fonctions exécutives (Obeso et al., 2013). En d'autres termes, en fonction de l'incertitude contextuelle, les sujets peuvent passer alternativement d'un mode de contrôle à un autre de manière anticipée, i.e., d'une inhibition automatique des réponses, à un traitement automatique de l'information sensorimotrice, et inversement. Ce mécanisme peut être modulé par activation/déactivation des réseaux locaux inhibiteurs, avec pour conséquence l'atténuation/l'augmentation de l'activité précoce réactive automatique.

De la difficulté d'identification des réseaux anatomo-fonctionnels

Une différence marquante entre notre modèle et les modèles classiques repose sur le fait que le contrôle inhibiteur impliquerait essentiellement pour le premier un réseau médial, fronto-pariétal, alors qu'il est généralement considéré que l'inhibition de réponse est aussi sous-tendue par un vaste réseau latéral (rIFG, DLPFC, Aron et al., 2004; Aron et Poldrack, 2006; Chambers et al., 2009; Rubia et al., 2001; Zheng et al., 2008). Il n'y a pas nécessairement de contradiction entre ces deux visions. En effet, il peut s'agir de processus de contrôle clairement distincts et sans dénominateur commun, exception faite de la SMA. Néanmoins, beaucoup d'arguments récents convergent vers l'idée que ces activations latérales seraient plutôt représentatives de la mise en jeu de fonctions corollaires, notamment attentionnelles (Erika-Florence et al., 2014), le cœur des mécanismes inhibiteurs étant caché dans la scissure inter-hémisphérique.

Malgré les avancées permises par notre méthode d'étude de l'activité cérébrale, de nombreuses questions subsistent. Nous ne pouvons pour le moment apporter de réponse à un certain nombre d'entre-elles : Quel est le rôle du cortex médial préfrontal, pivot du contrôle et

aire du « veto » (Jaffard et al., 2008; Kühn et al., 2009), que nous ne retrouvons pas dans nos données ? Pourquoi ne retrouvons nous pas non plus d'activité critique dans le cortex prémoteur dorsal alors que nous supposons qu'une partie des mécanismes qu'il supporte (e.g., Duque et al., 2012) sont également impliqués dans la forme de contrôle sollicitée dans nos travaux ? Nous ne savons pas s'il s'agit d'une incapacité de notre méthode conservatrice à identifier toutes les sources neurologiques pertinentes, ou si la signification est simplement que les mécanismes supposés ne sont pas communs. Contrairement aux régions latérales préfrontales, pariétales, temporales et occipitales pour lesquelles nous nous permettons de discuter l'absence d'activité significative de manière un peu spéculative, nous ne disposons pas d'arguments complémentaires suffisants dans la littérature pour prendre position.

Une autre limitation majeure de nos travaux est que notre méthode ne permet pas de sonder l'activité des structures sous-corticales qui seraient impliquées dans ce contrôle exécutif. Il paraît difficile de ne pas envisager le rôle des ganglions de la base dans le circuit du « frein » moteur (Aron, 2007; Ballanger et al., 2009; Benis et al., 2014; Nambu et al., 2002). Pourtant la question se pose. En effet, si le CMS est capable de générer une commande de contrôle d'auto-inhibition, alors c'est peut-être la commande motrice qui est supprimée, et par voie de conséquence le signal en provenance des structures corticales motrices qui est supposé mettre en branle la mécanique des ganglions de la base. La profondeur de ces structures rend quasi-impossible l'identification de leur rôle en EEG, et les limitations de l'IRMf inhérentes à la nature du signal et la résolution temporelle de la méthode ne permettent pas d'accéder avec suffisamment de précision à la dynamique des interactions ganglio-thalamo-corticales. C'est pourtant un enjeu majeur. Le recours aux méthodes invasives de stimulation directe (Hsu et al., 2011) ou d'enregistrement électrophysiologique (Benis et al., 2014) chez des patients implantés est très complémentaire. Mais ces procédés ne permettent

pas aujourd'hui l'enregistrement simultané de l'activité dans le reste du cerveau car l'implantation d'électrodes est incompatible avec la plupart des méthodes⁷.

Si les GB y jouent un rôle clef, quels circuits cortico-baso-thalamo-corticaux sont sollicités par les mécanismes de contrôle exécutif inférés dans le présent travail reste donc une question en suspens. Classiquement, on considère que la cascade d'activations dans les GB est déclenchée par la commande motrice. L'entrejeu des voies directe et indirecte consiste à moduler l'activité proactive, par défaut, du GPi qui atténue l'activité de ses cibles thalamo-corticales (Fig. 9). Cette modélisation entre parfaitement dans la catégorie des processus réactifs et sélectifs. Il est évident que la voie indirecte est impliquée dans les mécanismes de sélection de réponse (Alexander et Crutcher, 1990) et dans le réglage des seuils de réponse (Forstmann et al., 2010). Mais comment comprendre alors les modulations proactives ? Comment l'activité du GPi, dont on doit souligner que le mode d'action correspond aux propriétés du modèle proactif non-sélectif, peut-elle être modulée bien avant que le signal issu de la commande motrice ne soit généré ? La voie hyperdirecte, qui repose sur la modulation de l'activité du GPi via le NST lui-même stimulé par le cortex frontal, est elle aussi supposée dans les modèles d'inhibition de réponse standards générer ses effets de façon strictement réactive, en réponse à la détection d'un signal stop par exemple (Aron et Poldrack, 2006). Elle ne semble donc pas non plus pour ces modèles un candidat potentiel aux modulations proactives inférées dans nos travaux. Pourtant, des évidences récentes suggèrent le contraire (Benis et al., 2014). L'activité du NST peut être modulée avant même l'apparition du stimulus que la voie hyperdirecte est censée traiter. Elle pourrait donc être impliquée dans le contrôle inhibiteur proactif. Ce qui est extrêmement intéressant ici, c'est que cette activité s'exprime dans la bande de fréquences beta (voir également les travaux de Peter Brown : Brown, 2006; Kühn et al., 2004). Cette observation est compatible avec nos données dans le CMS, et

⁷ La SCP est incompatible avec l'IRMf, et génère des artéfacts très difficilement filtrables. La TEP est compatible, mais ne permet pas d'analyses événementielles.

compatible également avec d'autres modèles d'inhibition non-sélective (Frank et al., 2007). Le rôle du NST dans l'implémentation du contrôle proactif est donc une piste que nous privilégions et que nous suivrons. Néanmoins, comprendre les possibles modulations proactives de l'état d'équilibre des interactions cortico-baso-thalamo-corticales et la dynamique de l'activité engendrée par le traitement de la commande motrice nécessite non seulement l'application des recommandations méthodologiques évoquées au Chapitre 2, mais aussi le développement de méthodes permettant d'investiguer simultanément l'activité des GB et du reste du cerveau.

5.2 L'inhibition automatique : Peut-on généraliser l'implication de ce mécanisme exécutif à d'autres fonctions cognitives et sensorimotrices ?

Les perspectives qui se dégagent de ce travail doctoral nous semblent importantes car l'identification de ce mode de contrôle devrait inciter à revisiter un certain nombre de fonctions cognitives classiquement testées à l'aide des protocoles similaires employant la détection de cibles, utilisant des amorces, sollicitant des processus décisionnels et, évidemment, reposant sur la génération et l'analyse de réponses comportementales (Criaud et al., 2012). En effet, le contrôle non-sélectif mis en évidence ici est dépendant du contexte, i.e. est mis en place dès lors qu'il y a incertitude événementielle. Il est donc très probable que les effets de ce contrôle soient confondus avec les fonctions cognitives d'intérêt pour l'ensemble des protocoles qui utilisent le paradigme stimulus-réponse.

Par exemple, l'interprétation de fonctions attentionnelles comme l'alerte phasique semble complètement biaisée par la mise en jeu de ce contrôle inhibiteur (Jaffard et al., 2007). Dans la procédure standard, les essais amorcés et non-amorcés sont présentés au sein du

même bloc d'essais (mixte) (Fig. 18). Classiquement, ces deux conditions sont comparées, et la différence de TR (i.e. plus rapides pour la condition amorcée) est interprétée comme un bénéfice attentionnel, i.e., une facilitation des traitements visuels. Or, si l'on utilise la condition de contrôle évoquée dans le Chapitre 2 (bloc pur d'essais non-amorcés), alors on remarque que les TR ne sont en réalité jamais plus rapides que dans cette condition. L'intégralité de l'effet s'explique par la levée du contrôle inhibiteur. En effet, dans la condition non-amorcée du bloc mixte, le contrôle inhibiteur est requis au vu de l'incertitude contextuelle (amorce ou cible ?). La levée de ce contrôle inhibiteur nécessite d'identifier le stimulus comme étant la cible, et non l'amorce. Lorsqu'une amorce précède la cible, la levée de l'inhibition prend environ 300 ms (diminution progressive des TR entre les SOA 100 et 300ms), et la réaction motrice est de courte latence. La différence de TR entre le bloc mixte et pur est environ de 100 ms, ce qui représente le coût de la levée de l'inhibition, et non pas une facilitation des traitements visuels par le biais de l'alerte phasique !

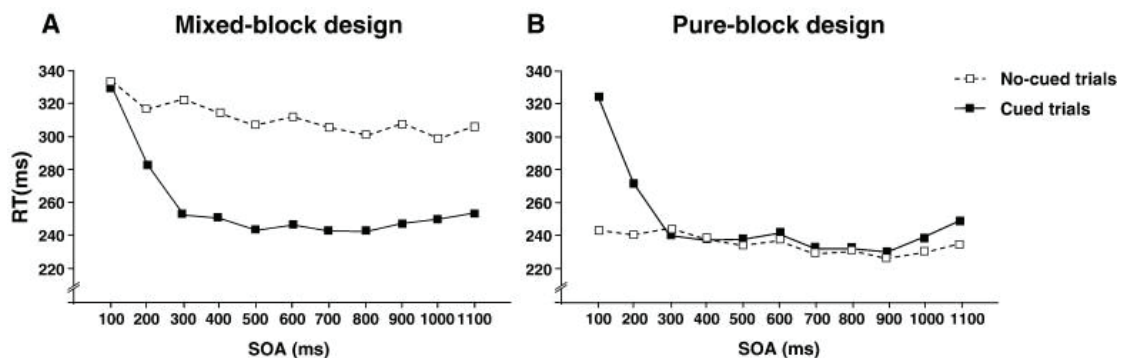


Figure 18 : Résultats comportementaux d'une tâche d'alerte. A) design classique (bloc mixte). B) design adapté avec une condition de contrôle adaptée. Tiré de Jaffard et al., 2007.

Ce résultat inspire deux perspectives. 1/ Il faut revisiter toutes les fonctions attentionnelles. 2/ Il y a un intérêt particulier à utiliser cette méthode pour sonder les mécanismes d'inhibition. En effet, ce qui se passe lors de la procédure d'amorçage correspond en tous points à une tâche go/nogo : L'incertitude pesant sur le premier stimulus est similaire,

i.e. un stimulus go a le même effet que la cible d'un essai non-amorcé ; et un stimulus nogo implique les mêmes mécanismes que ceux relatifs à une amorce (Jaffard et al., 2007; Criaud et al., 2012). L'avantage de la méthode d'amorçage est qu'elle génère en plus des données sur la dynamique du processus de levée de l'inhibition. Ces informations sont susceptibles d'être essentielles pour comprendre la dynamique des interactions ganglio-thalamo-corticales.

5.3 Un nouveau cadre pour comprendre les troubles du contrôle de l'action ?

Enfin, la mise à jour de ces mécanismes exécutifs automatiques est susceptible d'apporter un éclairage à un certain nombre de conditions cliniques. Jusqu'à présent, l'impulsivité et les troubles associés sont considérés comme la seule conséquence possible d'un dysfonctionnement de la fonction d'inhibition de réponse. Bien qu'ils soient multifacettes, les troubles impulsifs caractérisent de nombreuses pathologies (ADHD (Nigg, 2001 ; schizophrénie (Gut-Fayand et al., 2001), addiction aux drogues (Jentsch et Taylor, 1999), Gilles de la Tourette (Houeto et al., 2005)). Mais les dysfonctionnements comportementaux et cérébraux de ces patients étant expérimentalement explorés au travers du prisme théorique et méthodologique du modèle standard, il est possible que les interprétations cliniques qui en découlent soient en partie biaisées. Il semble en particulier que : 1) tous les modes d'inhibition n'aient pas été testés, et 2) tous les liens entre dysfonctionnement du contrôle inhibiteur et dysfonctionnements d'autres fonctions cognitives n'aient pas été envisagés dans ce cadre.

Par exemple, le modèle proactif prédit, à la différence des modèles réactifs standards, deux effets possibles du dysfonctionnement du contrôle inhibiteur : l'impulsivité,

possiblement engendrée par des troubles d'implémentation du contrôle proactif (e.g., Ballanger et al., 2009), et les difficultés d'initiation du mouvement –e.g., akinésie, freezing-, possiblement engendrées par des troubles de levée du contrôle inhibiteur (e.g., Favre et al., 2013). Quant au possible dénominateur commun (confusion ?) entre troubles de l'inhibition et troubles de l'attention, on peut remarquer qu'il est clairement évoqué dans certaines pathologies (ADHD, Chamberlain et Sahakian, 2007), mais qu'il reste à établir dans de nombreuses autres. De façon similaire, on peut penser que certains symptômes moteurs pourraient en réalité avoir une origine exécutive, en particulier dans la maladie de Parkinson (Ballanger et al., 2009; Favre et al., 2013).

Finalement, évoquer les dysfonctionnements du contrôle inhibiteur amène inévitablement à envisager la question des systèmes de neurotransmetteurs sous-tendant cette fonction exécutive. En effet, une contradiction majeure est relevée dans la littérature. De nombreux travaux associent impulsivité et dopamine (Bari et Robbins, 2013b; Pine et al., 2010). D'autres, plus récents, ne mettent pas en évidence ce lien (Chamberlain et al., 2006; Kehagia et al., 2014b). Les premiers cités s'appuient évidemment sur les méthodes standardisées basées sur des tâches de prise de décision ou d'inhibition de réponse classiques, qui sont susceptibles de confondre les processus exécutifs d'intérêt sans pour autant tester les différents mécanismes potentiels d'inhibition. Les derniers cités sont moins sujets à cette critique. La question majeure qui émerge de ce constat est donc : Si ce n'est la DA, quel système de neurotransmetteurs sous-tend la fonction d'inhibition de réponse. Ce point constitue une perspective importante de nos futures recherches.

Chapitre 6 : Illustration des perspectives émanant du

modèle d'inhibition automatique

Nous allons nous attacher dans ce chapitre à illustrer les perspectives et enjeux soulevés par la thèse principale de ce travail doctoral. Notre objectif est de valider l'intérêt de l'utilisation du modèle mis en œuvre, et de présenter les directions dans lesquelles nos recherches se poursuivent

6.1 L'orientation de l'attention visuelle revisitée

L'attention visuelle est la composante la plus étudiée des fonctions cognitives (au jour de l'écriture de ce chapitre, *PubMed* recense près de 100.000 articles sur cette thématique). Il nous apparaît donc opportun de revisiter à la lumière de notre modèle la fonction attentionnelle la plus utilisée et documentée : l'orientation visuo-spatiale de l'attention.

Les travaux les plus influents dans le domaine sont ceux de Michael Posner (e.g., Posner et al, 1980; 38613 citations à lui seul dans *PubMed* !). Leur influence dépasse le seul cadre des interprétations théoriques de la nature des modulations attentionnelles. Les travaux de Posner ont en effet établi le standard méthodologique d'investigation de l'attention (Posner, 1978, 1980, ANT -Attentional Network Test-). Cette méthode est basée sur la technique d'amorçage, qui consiste à présenter au sujet un indice spatial prédictif ou pas du côté d'apparition de la cible à détecter⁸. Cet indice est censé biaiser le traitement ultérieur du

⁸ Dans l'ANT, différents types d'amorces sont présentés (spatiale, neutre -temporelle-) et les cibles peuvent être accompagnées de distracteurs. L'objectif est de tester à la fois l'orientation de l'attention, l'alerte et le contrôle exécutif dans un même protocole expérimental. Tous les types d'essais sont mélangés dans le même bloc, ce qui crée une incertitude maximale, mais aucune condition de contrôle conforme à nos recommandations (Chapitre 2) n'est incluse. L'utilisation de

stimulus-cible grâce aux modulations opérées par les processus attentionnels dans l'intervalle. L'effet d'amorçage se traduit par de meilleures performances (TR plus courts) dans des conditions valides (la cible est présentée à l'endroit amorcé) par rapport à une condition de contrôle dans laquelle l'attention n'a pas été orientée (l'amorce dite neutre n'est pas informative). Quand les effets sont facilitateurs, on parle de bénéfice attentionnel. Au contraire, de moins bonnes performances (TR plus longs) sont enregistrées dans des conditions invalides (la cible n'est pas présentée à l'endroit amorcé) par rapport à la condition neutre. On parle alors de coût attentionnel (Jonides, 1981; Posner, 1980). Ces effets comportementaux sont interprétés au regard des données neurophysiologiques comme dus à des phénomènes de modulation anticipée de gain qui permettent le rehaussement et l'atténuation de l'activité visuelle (e.g., Desimone et Duncan, 1995; Luck et al., 1997; Moran et Desimone, 1985; Pessoa et al, 2002, 2003).

6.1.1 Les biais potentiels des méthodes classiques d'amorçage

Deux types de biais sont susceptibles d'obscurcir l'interprétation des données d'orientation de l'attention visuospatiale.

Il faut tout d'abord constater que le seul contraste Valide/Invalide est régulièrement utilisé pour révéler l'effet net de l'orientation de l'attention, qui est ensuite interprété comme résultant d'une combinaison d'effets de coûts et de bénéfices, conformément aux recommandations de Posner lui-même (Posner, 1980). Ceci est particulièrement sensible dans

designs en blocs « mixed » est même explicitement recommandée pour faciliter les analyses événementielles en IRMF (Fan et Posner, 2004).

les travaux enregistrant l'activité cérébrale (Fan et al., 2005). Evidemment, sans condition de contrôle appropriée, il semble difficile d'interpréter la nature des modulations observées.

Ensuite, il faut rappeler que le choix d'une condition de contrôle appropriée n'est jamais trivial. Nous avons exposé dans le chapitre précédent les raisons pour lesquelles nous pensons que l'effet comportemental d'alerte phasique est intégralement expliqué par la mise en jeu de la fonction d'inhibition de réponse non-sélective, et expliqué pourquoi une condition de contrôle supplémentaire doit être introduite dans les designs expérimentaux standards (Fig.18; Jaffard et al., 2007). Naturellement, les mêmes biais liés à la nécessité de retenir les réponses automatiques à l'amorce sont susceptibles de s'appliquer aux protocoles utilisant des amorces spatiales. Il est donc nécessaire de revisiter ces effets en mettant en œuvre les conditions expérimentales permettant d'isoler les effets spécifiquement induits par la mise en œuvre du contrôle inhibiteur non sélectif.

Nous avons tenté de répondre à cette question en essayant de minimiser les sources de variance, i.e., en étant le plus réductionniste possible dans la mise en œuvre de la tâche expérimentale. Nous avons donc utilisé une tâche de TR saccadique soumise aux mêmes effets exécutifs et attentionnels (Nobre et al., 2000) mais ne mettant pas en jeu de fonctions motrices segmentaires plus complexes. Le déclenchement des saccades oculaires possède en effet la propriété d'être extrêmement automatisé, ce qui impose la mise en œuvre du contrôle inhibiteur dans les tâches d'amorçage (Ballanger, 2009; Lo et al., 2009; Stuphorn et al., 2010).

6.1.2 Partie expérimentale 3 : Quand le contrôle inhibiteur de la réponse automatique mis en jeu dans les tâches d'orientation visuospatiale explique une plus grande part du comportement que la modulation des traitements visuels.

Article 3: Albares et al., 2011. Attention to baseline: does orientating visuospatial attention really facilitate target detection ? Journal of Neurophysiology 106(2) : 809-16.

Attention to baseline: does orienting visuospatial attention really facilitate target detection?

Marion Albares,^{1,*} Marion Criaud,^{1,2,*} Claire Wardak,^{1,*} Song Chi Trung Nguyen,¹ Suliann Ben Hamed,¹ and Philippe Boulinguez¹

¹Centre de Neurosciences Cognitives, Centre National de la Recherche Scientifique Unite Mixte de Recherche 5229, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon; and ²Département de Psychologie Cognitive Expérimentale et Neuropsychologie, Université Louis Lumière Lyon 2, Lyro, France

Submitted 9 March 2011; accepted in final form 24 May 2011

Albares M, Criaud M, Wardak C, Nguyen SC, Ben Hamed S, Boulinguez P. Attention to baseline: does orienting visuospatial attention really facilitate target detection? *J Neurophysiol* 106: 809–816, 2011. First published May 25, 2011; doi:10.1152/jn.00206.2011.—Standard protocols testing the orientation of visuospatial attention usually present spatial cues before targets and compare valid-cue trials with invalid-cue trials. The valid/invalid contrast results in a relative behavioral or physiological difference that is generally interpreted as a benefit of attention orientation. However, growing evidence suggests that inhibitory control of response is closely involved in this kind of protocol that requires the subjects to withhold automatic responses to cues, probably biasing behavioral and physiological baselines. Here, we used two experiments to disentangle the inhibitory control of automatic responses from orienting of visuospatial attention in a saccadic reaction time task in humans, a variant of the classical cue-target detection task and a sustained visuospatial attentional task. Surprisingly, when referring to a simple target detection task in which there is no need to refrain from reacting to avoid inappropriate responses, we found no consistent evidence of facilitation of target detection at the attended location. Instead, we observed a cost at the unattended location. Departing from the classical view, our results suggest that reaction time measures of visuospatial attention probably rely on the attenuation of elementary processes involved in visual target detection and saccade initiation away from the attended location rather than on facilitation at the attended location. This highlights the need to use proper control conditions in experimental designs to disambiguate relative from absolute cueing benefits on target detection reaction times, both in psychophysical and neurophysiological studies.

saccades; electrooculography; inhibition; human

ONE ATTRIBUTE of the selective attention system is its capacity to select a part of the environment over which an impending signal is to occur. Orienting visuospatial attention is known to facilitate information processing of stimuli at attended locations. A consistent behavioral outcome of this effect is a reduction of response latency [reaction time (RT)] to salient stimuli presented at the attended location (Posner 1980; Jonides 1981). The underlying neural mechanisms involve the modulation of neural processing in the visual cortex (e.g., Kastner and Ungerleider 2000; Corbetta and Shulman 2002). Such a modulation can theoretically take multiple forms. It has been suggested that it involves the variation of baseline activity in the absence of visual stimulation, the enhancement of visual

responses to targets at attended locations, and possibly the suppression of unwanted information at the unattended location (e.g., Kastner and Ungerleider 2000; Luck et al. 1997; Sylvester et al. 2007, 2009). However, the hypothesis that orienting visuospatial attention improves single-target detection by facilitating visual processing appears questionable (Fecteau and Munoz 2005; Kahn et al. 2010). In the present report, we propose that methodological refinements of the standard experimental design used to measure the effects of visuospatial orienting (the cueing method) may help to resolve this issue.

An attention shift that is elicited by the presentation of a visual cue reduces RT to a target presented shortly afterward at the same location. The pioneering and seminal work of Posner and colleagues (1980) popularized this cueing method. This work had the virtue of using various means to orient visuospatial attention and of referring cue and no-cue trials to a neutral control condition. What is often forgotten, however, is the fact that the authors did not obtain consistent combined benefits and costs of visuospatial orienting with respect to this neutral control condition (supposed to index facilitation of visual processing for attended stimuli at the expense of unattended stimuli) across all experimental designs. Whereas the costs were systematic, the benefits were, on the other hand, inconsistent. It remains unclear from these data why benefits are more labile than costs. The authors (Posner et al. 1980) overlooked this aspect and stated the following:

“since both costs and benefits are aspects of our knowledge of the position of an expected signal, it is clear that the difference between the benefit trials and the cost trials is a legitimate way of asking whether expectancy changes the efficiency of performance of signals arriving from expected versus unexpected conditions.”

Most subsequent studies accordingly restricted their experimental conditions to valid and invalid trials to estimate the net effect of orienting, thus describing a relative benefit of attention orienting. Most of them assumed, however, explicitly or not, that behavioral enhancements and neural increases for attended locations are necessarily coupled with behavioral decrements and neural decreases for unattended locations. In the present report, we directly address the question of the behavioral gains of orienting using a different control condition in a saccadic RT task, namely, a simple target detection.

Indeed, while the neutral cue condition is intended to provide a control condition in which RT is supposed to be a reliable measure of target detection time, we assumed that RT

* M. Albares, M. Criaud, and C. Wardak contributed equally to this work.
Address for reprint requests and other correspondence: P. Boulinguez, Centre de Neurosciences Cognitives, ISC, 67 Bd Pinel, Bron cedex 69675, France (e-mail: philippe.boulinguez@isc.cnrs.fr).

is likely not an uncompromising measure of overt visuospatial attention. RT, as measured in standard cued target detection tasks, involves many more mechanisms than are assumed by simplistic interpretations of attentional modulation, i.e., more than just orienting of attention and target detection (e.g., Doricchi et al. 2010; Van Der Lubbe et al. 2005). In particular, predictive cues elicit automatic motor activations, which, in turn, call for response inhibition to prevent false alarms, i.e., to withhold automatic responses to cues (Boulinguez et al. 2008; Sumner and Husain 2008; see also Allport 1993 for an early discussion). Such cue-related response inhibition probably involves multiple executive and motor mechanisms (Duque et al. 2010; Stinear et al. 2009; Van Der Lubbe et al. 2005). Importantly, this inhibitory control relies not only on postcue responsive mechanisms but also on precue proactive mechanisms that depend on the subject's expectations of the trial structure (Jaffard et al. 2007, 2008; Boulinguez et al. 2008, 2009; Boy et al. 2010; Chen et al. 2010). A major consequence of this is that these proactive mechanisms influence the neutral cue condi-

tion, whenever one is set up to measure attentional effects, leading to possible misinterpretations of classical behavioral outcomes (Fig. 1) (Jaffard et al. 2007). The extent to which disregarding the proactive inhibitory control of response affects our current interpretation of orienting effects in spatial cueing paradigms remains unknown. To infer whether target detection as such is improved by attentional orienting, cued RTs need to be compared with RTs obtained in a simple target detection task, i.e., in the absence of any cue presentation.

Here, we report the results of two experiments in which we tested whether orienting attention leads to faster target detection compared with a simple target detection task. In *experiment 1*, the effect of visuospatial attention orientation was assessed in a saccadic RT task using spatially predictive cues and visual targets. In the control experiment (*experiment 2*), visuospatial attention was oriented in a sustained fashion free from potential confounds by the effects of proactive inhibitory control over automatic responses to cues. In both experiments, cues and targets were purposefully highly salient to avoid

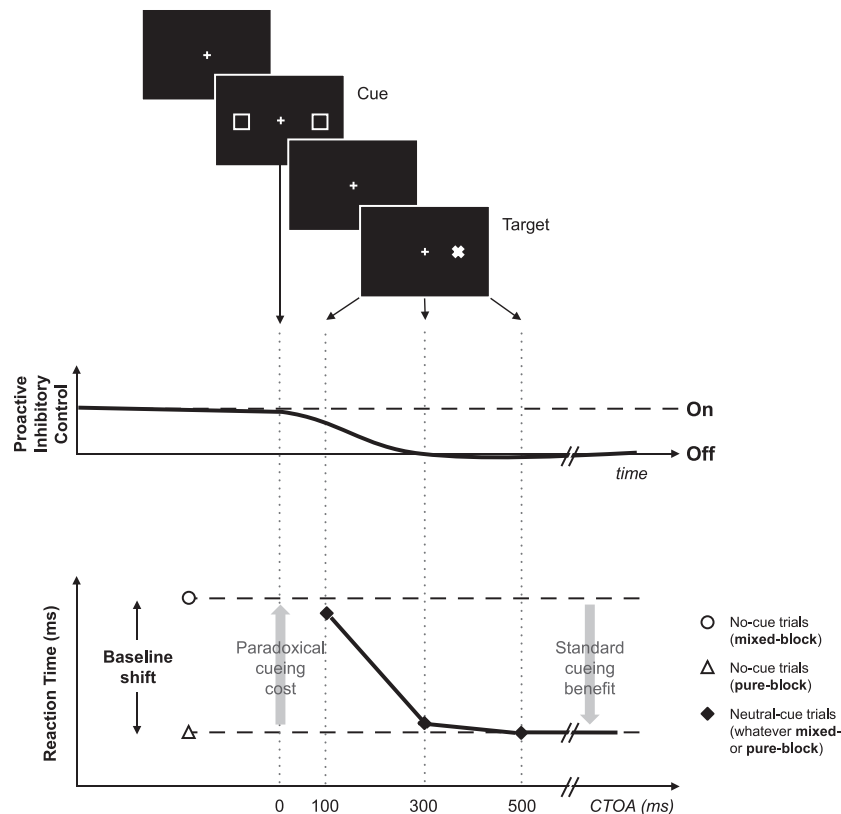


Fig. 1. Proactive inhibitory control in cue-target paradigms. *Top*: time course of a cued-target detection trial. While subjects are required to fixate on a central point (+), a neutral cue is briefly presented (bilateral squares). At variable intervals from the cue, a target is presented (x), and subjects are required to respond to it as quickly as possible by a button press or an eye movement. *Middle*: schema of the hypothetical progressive release of inhibitory control triggered by cue presentation. When no-cue trials are intermixed with cued trials in the same block (as in standard mixed block designs), tonic inhibition of movement-triggering processes is required to prevent false alarms and cannot be lifted until the first stimulus has been identified. Cue identification triggers the rapid release of proactive inhibitory control and, hence, allows automatic responses to subsequent stimuli. Conversely, when the target is not preceded by a warning signal, proactive inhibitory control is maximum at target occurrence (no-cue trials, mixed block design). The time required to identify the target and then release inhibition accounts for the dramatic increase in reaction times (RTs) observed in this condition with respect to pure block, no-cue trials, a condition in which only targets are presented and for which no proactive inhibitory control is required. *Bottom*: effect of block structure on RTs as a function of cue-target onset asynchrony (CTOA). Cueing methods typically use a standard mixed block design, in which cue and no-cue trials are intermixed in the same block. Such a paradigm provides shorter RTs in cue trials than in no-cue trials at cue-target delays of ≥ 300 ms. This behavioral difference is classically attributed to an attentional benefit taking the form of a brief surge of arousal triggered by the neutral cue. This temporal benefit defines the so-called "warning" or "alerting" effect (solid black curve). However, this effect vanishes when referring cued trials to a control condition that does not require the prevention of automatic responses to cues (no-cue trials performed in a pure block design). Proactive inhibitory control fully accounts for the significant difference observed between the RT baselines of the two designs (no-cue trials in a mixed block design vs. no-cue trials in a pure block design).

confounding contrast sensitivity or visual acuity effects known to take place under more stringent saliency conditions. Departing from previous interpretations, we found no consistent evidence of facilitation by a spatial cue or after sustained attentional orienting at the attended location with respect to a proper control condition (simple target detection task) in which there was no need to refrain from reacting to avoid inappropriate responses. Instead, we describe a consistent cost at the unattended location.

EXPERIMENT 1: ORIENTING VISUOSPATIAL ATTENTION WITH A SPATIAL CUE

In *experiment 1*, we used a saccadic cued target detection task. We favored saccadic eye movements over other behavioral tasks because they are known to tightly index the displacements of visual attention when overt responses to stimuli are allowed (Posner 1980). In addition, they are also very likely to involve the inhibitory control of automatic responses to cues (e.g., Ballanger 2009; Lo et al. 2009; Stuphorn et al. 2010) compared with manual response tasks, for example.

Materials and Methods

Subjects. Eighteen naive subjects (age: 19–59 yr old, 12 women and 6 men) with normal vision participated in the experiment. The experimental protocol was preapproved by the local ethical committee in compliance with the Commission for the Protection of Human Subjects in Biomedical Research.

Apparatus. Subjects were seated in a darkened room in front of a panel set 50 cm from their eyes. Their heads were fixed using a chinrest to maintain the viewing distance and stabilize the head. The panel was equipped with white light-emitting diodes (LEDs; 0.5 mm, 8800 mcd). One LED was placed at the center of the panel and set at the subject's eye level (fixation point). Two other LEDs, located at 14.6° of the visual angle to the left and right of the central fixation point, served as targets. Each of these targets was surrounded by four LEDs forming squares (5.7°) and serving as cues. Horizontal eye movements were monitored with an electrooculographic (EOG) method using Ag-AgCl electrodes of low impedance disposed near the outer canthi of the eyes (BM623, Biomedica Mangoni) and sampled at 1,000 Hz (12-bit analog-to-digital converter).

Procedures. Stimuli were presented and data were acquired using a real-time data-acquisition system (ADwin-Pro, Keithley Instruments, Cleveland, OH) controlled by laboratory-made software (Docometre) by courtesy of Franck Buloup (Institut des Sciences du Mouvement, Marseille, France). Figure 2 shows the experimental design. Eye positions were monitored online so that inappropriate

movements could be detected automatically on the basis of real-time derived signals (thresholds were set individually). These would result in the interruption of the ongoing trial. Each trial began with the participant maintaining gaze at the central fixation point for at least 1 s. After a variable delay of gaze stabilization (1,000–2,000 ms), a cue would appear for 50 ms. The cue was either a neutral cue (two squares around the possible locations of the target) or a spatial cue (one square around the most probable location of the target with an 80% predictability) followed 100, 300, or 500 ms later by a left or right target lit for 1,000 ms [the cue-target delay defines the cue-target onset asynchrony (CTOA)]. Subjects were asked to react as quickly as possible by making an eye movement toward the target. The next trial was triggered after a variable (1,300–3,000 ms) intertrial interval.

We used CTOA as a variable to analyze no-cue trials. CTOA in this case is obviously virtual but allows a comparison of conditions that differ only with regard to the presence or absence of the cue, with all other events of the experimental procedure being strictly identical, including the timing of the target presentation from trial onset (see Jaffard et al. 2007 for empirical data and an extended discussion¹).

After a training session of 30 trials, subjects performed 7 blocks of trials as follows: 1 pure block, 5 mixed blocks, and 1 pure block (Fig. 2). The pure blocks contained only uncued trials (a control condition for which no proactive inhibitory control was required, 100 trials). The mixed blocks (120 trials each) contained spatial cue trials (50% of all trials), neutral cue trials (20% of all trials), no-cue trials (15% of all trials), and catch trials (without targets, 15% of all trials). Trials preceded by spatial cues were divided into valid (80%) and invalid (20%) trials. Left and right target trials were equally distributed for each condition. Trials were randomized within each block. All in all, subjects performed 810 trials, including 200 no-cue trials (pure block design), 90 no-cue trials (mixed block design), 120 neutral cue trials, and 300 spatial cue trials (240 valid and 60 invalid).

Data analysis. All data were analyzed using Matlab (MathWorks) and Analyse open source software (<http://sourceforge.net/projects/analyse/>). Offline EOG signals were filtered using a second-order Butterworth filter (10-Hz low-pass cutoff frequency with dual pass to remove phase shift). Eye velocity was obtained by differentiating eye position signals. The variability of eye velocity during fixation was

¹ In this report, the time elapsed before target presentation was manipulated for no-cue trials presented both in pure block and mixed block designs. No effect was observed (Jaffard et al. 2007; Fig. 2B): RT was very stable across foreperiods in these control conditions. In other words, this means that 1) CTOA in trials with cues can be appropriately compared with trials with no cues, and 2) all conditions of CTOA can be collapsed in the latter condition. Nevertheless, to ensure that there was no effect of the time elapsed between fixation onset and target onset in the present data, we analyzed RT as a function of time from fixation onset to target onset for no-cue trials. None of the 18 subjects showed significant correlation between the duration of the foreperiod and saccadic RT.

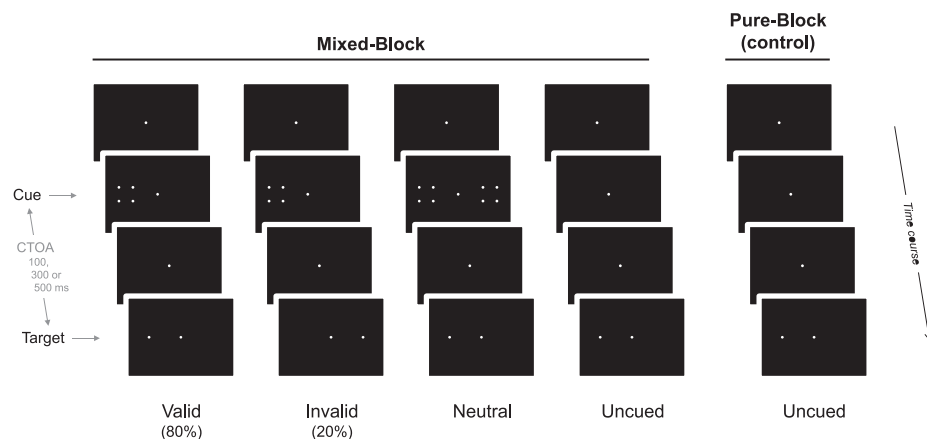


Fig. 2. Overview of the experimental design of *experiment 1*.

calculated during the first second of each recording and served as a baseline to identify movement initiation. Saccadic RT was determined when the velocity signal reached 1 mean + 3 SDs of the baseline epoch, providing that the velocity of the eye exceeded 10°/s, remained continuously above that value for at least 10 ms, and subsequently exceeded 35°/s (e.g., Boulinguez et al. 2001). Only trials with saccades in the desired direction and latencies over 130 ms were included in the latency analyses (0–4.6% were excluded, ensuring reliable RT analysis).

In accordance with our previous studies, we found that saccadic RT distributions were not suitable for using the means as a measure of the distribution's central tendency because they were not found to be Gaussian. Not surprisingly, the best fit was obtained with the ex-Gaussian density function (Ratcliff 1979; Farrel and Ludwig 2008). Therefore, we characterized the shape of saccadic RT distributions for each subject/condition by fitting an ex-Gaussian function by means of a maximum likelihood estimation. Because the Gaussian component is usually taken to reflect encoding and motor processes, we used the parameter μ , which characterizes the central tendency of the Gaussian distribution for statistical analyses. In other words, we removed from the analysis the non-Gaussian part of the saccadic RT distribution, which has the effect of adding noise to the well-characterized Gaussian process in which we were interested. In a minority of conditions (5.5%), the fitting returned no significant Gaussian component. We then used the mode of these exponential distributions. A 5 cue condition (no-cue mixed block vs. no-cue pure block vs. neutral vs. valid vs. invalid) \times 3 CTOA (100 vs. 300 vs. 500 ms) ANOVA with repeated measures was applied to these RT data as well as to the error rate. Post hoc comparisons were performed using Duncan's test.

Results

Typical response profiles are shown for a representative subject in Fig. 3.

Errors. Target detection performance was high across all conditions of interest (correct response rate > 95.4%, mean: 98.8%). Errors were exclusively composed of anticipations (missed target rate: 0%). As previously observed with electromyographic recordings in a manual button press task (Boulinguez et al. 2008), these anticipations were time locked to cue onset (false alarms). A significant interaction of cue condition and CTOA was observed ($F_{8,136} = 9.4$, $P < 0.001$). It revealed that three conditions provided a larger amount of false alarms than all others (mean: 0.54%). Not surprisingly, these conditions corresponded to spatially cued trials in which the single cue could be mistaken for a target: valid cue, CTOA 300 (4.6%, $P < 0.001$); valid cue, CTOA 500 (2.42%, $P < 0.05$); and invalid cue, CTOA 500 (4.28%, $P < 0.001$).

Saccadic RTs. Group results showed a significant interaction of cue condition and CTOA ($F_{8,136} = 16.5$, $P < 0.001$), revealing several major outcomes. First, we observed a strong baseline shift effect: the saccadic RT for no-cue trials was much larger in the mixed block design (Fig. 4, black squares) than in the pure block design (Fig. 4, black circles) regardless of CTOA (respective means: 325 vs. 215 ms, $P < 0.001$). We also reproduced the paradoxical and controversial “warning” or “alerting” effect: at CTOA 100, saccadic RTs for neutral cue trials (Fig. 4, blue circles) were larger than saccadic RTs for no-cue trials in the pure block design (315 vs. 217 ms, $P < 0.001$; Fig. 4, black squares) but were not different from saccadic RTs for no-cue trials in the mixed block design (319 vs. 320 ms, $P > 0.6$; Fig. 4, black circles). The reverse pattern was observed for CTOA 300 and CTOA 500, where saccadic RTs for neutral cue trials were not different from saccadic RTs for no-cue trials in the pure block design (CTOA 300: 222 vs. 212 ms, $P > 0.36$, and CTOA 500: 221 vs. 213 ms, $P > 0.43$) but were shorter than saccadic RTs for no-cue trials in the mixed block design (CTOA 300: 222 vs. 322 ms, $P < 0.001$, and CTOA 500: 221 vs. 334 ms, $P < 0.001$).

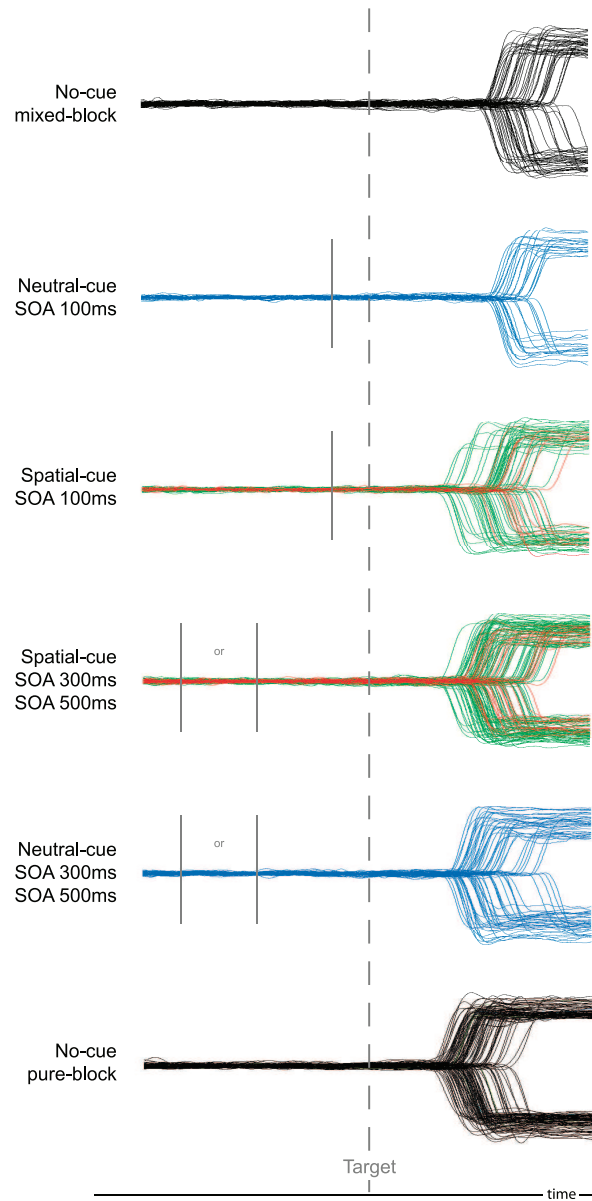


Fig. 3. Horizontal eye positions (*subject RP*) plotted for each condition of interest as a function of time (*experiment 1*). Time series are synchronized with respect to target occurrence. Vertical bars indicate cue presentation time. Black line, no cue; blue line, neutral cue; green line, valid cue; red line, invalid cue.

Second, we found consistent shorter saccadic RTs for valid trials (Fig. 4, green circles) than for invalid trials (Fig. 4, red circles), both at short (CTOA 100: 263 vs. 308 ms, $P < 0.01$) and long (CTOA 300: 220 vs. 240 ms, $P < 0.05$, and CTOA 500: 220 vs. 242 ms, $P < 0.05$) cue-target delays.

Third, we found that invalid trials revealed longer saccadic RTs (Fig. 4, red circles) than neutral cue (Fig. 4, blue circles) and no-cue pure block (Fig. 4, black squares) trials at long cue-target delays (CTOA 300: 240 vs. 222 and 212 ms, respectively, $P < 0.05$, and CTOA 500: 242 vs. 221 and 213 ms, respectively, $P < 0.05$), whereas in valid trials, saccadic RTs (Fig. 4, green circles) were not different from neutral cue and no-cue pure block trials (CTOA 300: 220 vs. 222 and 212 ms, respectively, $P > 0.43$, and CTOA 500: 220 vs. 221 and 213 ms, respectively, $P > 0.44$). A different pattern was observed at short cue-target delay (CTOA 100): valid trials generated shorter

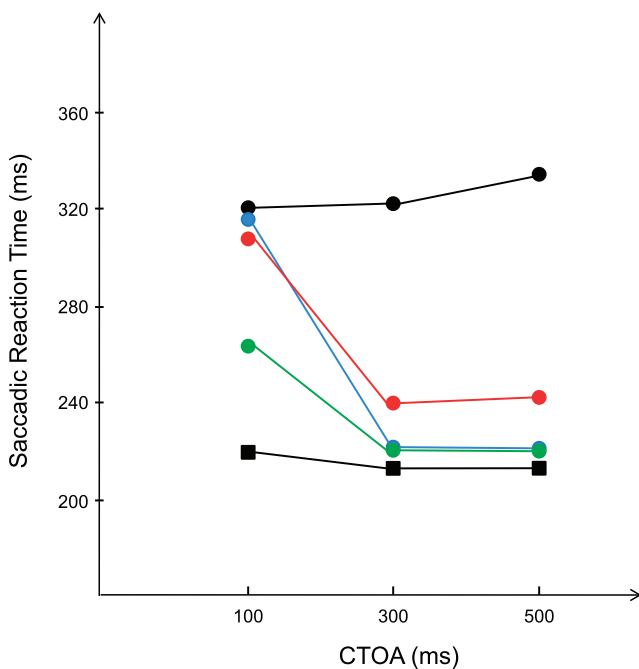


Fig. 4. Mean saccadic RTs plotted as a function of CTOA (*experiment 1*). Black line, no cue; blue line, neutral cue; green line, valid cue; red line, invalid cue. Circles, mixed block; squares, pure block.

saccadic RTs than invalid, neutral cue, and no-cue mixed block trials (263 vs. 308, 315, and 320 ms, $P < 0.001$), yet paying a significant cost with respect to no-cue pure block trials (263 vs. 220 ms, $P < 0.001$).

Discussion

Here, we reproduce the classical observation that a spatial cue induces a consistent orienting effect as saccadic RTs are shorter for valid trials than for invalid trials. However, and departing from commonly accepted interpretations of this effect, we found that the presentation of a valid spatial cue never shortened saccadic RTs to subsequent targets with respect to a pure target detection condition in which no information was provided in advance (no-cue pure block, Figs. 1 and 4). As a result, it seems unlikely that the mechanisms of attentional modulation subserving visuospatial orienting, as assessed with RT, act exclusively by facilitating the elementary processes involved in visual target detection and saccade initiation at the attended location.

Rather, our interpretation is that the main effect of a cue is to release the proactive inhibitory control and, hence, cancel the “upward” RT biases for cue-target delay beyond 300 ms (Fig. 1). Interestingly, for such cue-target delays, we found identical RTs for both valid cue trials, neutral cue trials, and no-cue pure block trials. This pattern of results strongly suggests that cue presentation, whether it is predictive of target location or not, allows switching from controlled inhibition of eye movement initiation to automatic reactive saccadic behavior, in the absence of any additional gain specifically attributable to attentional orientation. As a result, and most interestingly, the longer RTs observed for invalid cue trials at cue target delays beyond 300 ms probably correspond to an attenuation of the elementary processes involved in visual target detection and/or saccade replanning toward the unattended location. In other words, orienting visuospatial attention would generate no benefit at attended locations lasting >100 ms, at either sensory or motor levels. Whether costs at the unattended location more likely result from sensory or oculomotor processes cannot be determined on the basis of these data.

Alternatively, it could be that the release of proactive inhibition is a spatial function that gets facilitated at the cued location.

Nevertheless, transient relative facilitation was observed after cue presentation at the shortest CTOA (100 ms): the valid cue reduced saccadic RTs with respect to both neutral cue and invalid cue conditions, indicating that, while the inhibitory executive control is not yet released (same RTs for neutral cue and invalid cue conditions but different from the RTs for pure block no-cue condition), the valid cue elicits a relative facilitation of target processing. Several independent and mutually nonexclusive processes can account for this early visuospatial facilitation. The standard exogenous orienting view asserts that an automatic enhanced attentional processing of visual space is triggered by the cue (Jonides 1981). Alternatively, this effect may also be due to an early release of the proactive inhibitory control imposed by the mixed design: the presentation of the spatial cue may help release the inhibition of the superior colliculus on the ocular motoneurons that help to keep the eyes stationary on a visual target (Lo et al. 2009). This hypothesis assumes, however, that proactive inhibitory control may be spatially selective (see Duque et al. 2010 for an extended discussion about the selectivity of inhibitory mechanisms during response preparation). Such an interpretation is in line with studies suggesting that exogenous visuospatial attention specifically facilitates saccade planning rather than visual target processing (Khan et al. 2010). In any case, the relative facilitation of saccadic RTs by visuospatial attention was actually restricted to very short (100 ms) cue-target delays in the present experiment, and the potential interplay between the respective effects of releasing proactive inhibitory control and orienting visuospatial attention within this short period of time makes interpretation difficult.

Experiment 2 was precisely intended to test visuospatial attention without involving the confounding effects of the proactive inhibitory control of response. Visuospatial attention was thus oriented in a sustained fashion in different blocks of trials, and results were compared with a control condition corresponding to the pure target detection condition of *experiment 1*.

EXPERIMENT 2: ORIENTING VISUOSPATIAL ATTENTION IN A SUSTAINED FASHION

Materials and Methods

Subjects. Ten different naive subjects (age: 19–38 yr old, 5 women and 5 men) with normal vision participated in *experiment 2*. The experimental protocol was preapproved by the local ethical committee in compliance with the Commission for the Protection of Human Subjects in Biomedical Research.

Apparatus and procedures. The apparatus and general methods were identical to those used in *experiment 1* with the exception of the following details. No visual cues were used. Attention was biased toward left or right by instructing the subjects beforehand that the target would appear 80% of the time to the corresponding side. Subjects were instructed to take into account this information to react as fast as possible by making an eye movement toward the target. Three overt attention conditions were performed: 1) attention divided equally to left and right hemifield locations, 2) attention biased toward the left location, and 3) attention biased toward the right location.

The control condition (divided attention) was composed of two pure blocks, as in *experiment 1* (100 trials each). In two other blocks (oriented attention), trials were more frequent on one side (attended condition, 120 trials) than on the other side (unattended condition, 40 trials). After a training session of 30 trials, subjects performed one control block (divided attention) followed by either a left- or right-oriented attention block. Another control block was performed at the end of the session. The order of presentation of left- and right-oriented attention blocks was counterbalanced across subjects. All in all, each subject performed 520 trials.

Results

Errors. Target detection performance was high across all conditions of interest (correct response rate: >97.1%, mean: 98.4%). Errors were exclusively composed of anticipations or saccades in the wrong direction (missed target rate: 0%). No significant differences were observed between blocks.

Saccadic RTs. No significant differences were observed between the two divided attention blocks for any of the 10 subjects. Thus, data were pooled for further analysis. A three-condition (divided, attended, and unattended) ANOVA with repeated measures (Duncan's test) was applied to the data (the central tendency μ of the ex-Gaussian distribution of each condition). A significant effect was observed ($F_{2,18} = 6.9, P < 0.01$). Saccadic RTs were longer when reacting to unattended locations than when attention was not previously oriented (228 vs. 193 ms, respectively, $P < 0.01$). However, no significant benefits were observed for attended locations over the divided attention condition (187 vs. 193 ms, respectively, $P > 0.6$; Fig. 5).

Discussion

While previous studies using manual RTs tended to find modest significant benefits during sustained visuospatial attention (4–12 ms; Mangun and Buck 1998; Tassinari et al. 1987), the present results are more in accordance with what has been described in most reports (e.g., Bisiacchi et al. 1991; Proverbio and Mangun 1994; Mertens 1956; Mowrer 1941; Posner et al. 1980): Large significant costs have usually been observed without significant benefits when sustaining attention to a restricted location of the visual field. It can be argued that cue-induced shifts of spatial attention and sustained attention rely on partly segregated networks and cannot be directly compared. Nevertheless, we interpret the results of both experiments as evidence that orienting visuospatial attention, as assessed with RT, has no or little effect on early visual processing at the attended location, never mind how attention is biased.

GENERAL DISCUSSION

The dominant view is that attentional modulation in spatial vision systems takes the form of an enhancement of neuronal responsiveness

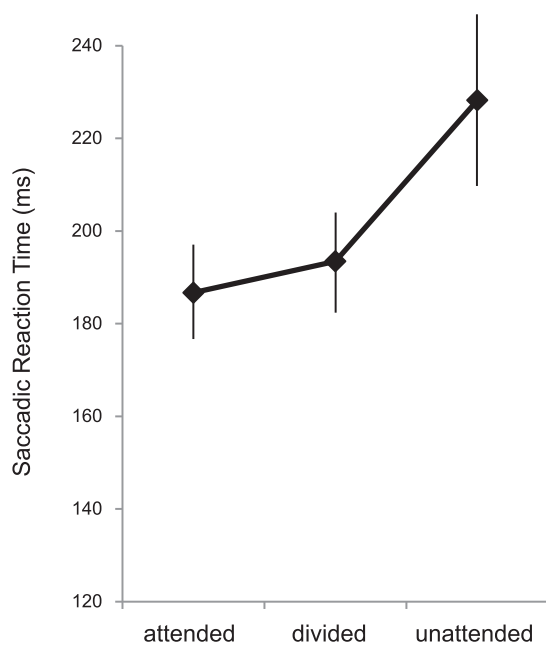


Fig. 5. Mean saccadic RTs (*experiment 2*). Vertical bars indicate SDs.

and expectation-related signals in visual and oculomotor structures at the attended location rather than an attenuation of these processes at the unattended location (e.g., Muller et al. 2003). The RT results presented here provide evidence that challenges this view. Visuospatial attention would attenuate processing away from its locus rather than facilitate target detection and saccadic response at its locus, irrespective of how attention is shifted. While this has already been suggested when the visuospatial bias is induced by sustained attention (e.g., Bisiacchi et al. 1991; Proverbio and Mangun 1994), this possibility is usually not considered when attention is oriented by means of cues. This result highlights the need to use proper control conditions in experimental designs to disambiguate relative from absolute attention orientation benefits on target detection RTs, both in psychophysical and neurophysiological studies.

Attention to Baselines

Behavioral baselines. Our results show that understanding the mechanisms by which attention modulates spatial perception or motor programming (as measured by target detection behavioral benefits and/or costs), and their corresponding neuronal substrates (neuronal enhancement and attenuation), requires the use of a proper control condition in which information processing abilities remain strictly unbiased up to target occurrence. Unfortunately, most available studies do not fulfil this requirement. These considerations revive some forgotten as well as current controversies on which our data may shed light. For example, early behavioral investigations have tested top-down spatial orienting by manipulating the probability of the spatial position of a target within pure block designs (Mertens 1956; Mowrer 1941). In agreement with the present results, they failed to obtain orienting benefits.

Physiological baselines. As a correlate, our observations also highlight the importance of referring neurophysiological or imaging neuronal modulations to a baseline that is free from potential confounds, such as proactive inhibition of action, and call for the reassessment of the theoretical framework used to interpret attentional modulation of visual processing. Consistent with our proposal, Corbetta et al. (2005) previously failed to report expectation-related increases of signals in the visual cortex when a spatial cue directed the subjects' attention to a given location in the visual field. As discussed by the authors, when attempting to account for this surprising result, only two conditions seemed to elicit consistently spatially selective preparatory signals: 1) when early sensory mechanisms are needed to separate a weak signal from noise and 2) when nearby distracters must be filtered out (Moran and Desimone 1985; Serences et al. 2004; Sylvester et al. 2008). In fact, even in electrophysiological studies, the most striking effects of visuospatial attention are generally reported in studies using multiple competitive stimuli (for a review, see Bisley et al. 2010). Yet most empirical evidence, when there is no competition between multiple stimuli, has been interpreted to mean that location cueing generates activation at the attended location rather than inhibition at the unattended location (Kastner and Ungerleider 2000). Here, we propose an alternative reading of similar results in that orienting, as measured by RTs, may act by attenuating visual, executive, or motor processing in/toward the unattended location rather than enhancing it in/toward the attended location. Hence, the mechanism of sensory suppression may not be limited to the interaction between two visual items within the same receptive field but may extend even beyond a given hemifield. Future neurophysiological work using appropriate control conditions is needed to test this hypothesis.

Does Attention Really Facilitate Visual Processing?

Our main finding is that, when referred to simple target detection RTs, valid cueing benefits are inexistent, whereas invalid cueing induces systematic costs. The exact functional significance of this cost

cannot be directly addressed by the present work as attentional orienting effects cannot be dissociated from executive control release or motor reprogramming costs. Motor reprogramming seems to have a minor contribution to this overall cost as paradigms using nonoriented manual responses have also described a difference in RTs between valid and invalid orienting conditions similar to those reported here (e.g., Posner et al. 1980). Additional experiments will need to specifically address this question. However, our purpose is not to deny the well-documented effects of spatial attention on other aspects of visual perception. For example, contrast sensitivity (e.g., Reynolds and Chelazzi 2004) and visual acuity (e.g., Carrasco et al. 2004) are unambiguously enhanced by focused attention. A major aspect of the two tasks that has been used here is that both the cue and target are highly salient stimuli. In such a context, it seems quite plausible that sensory attentional effects become negligible in the face of other cognitive processes, such as proactive inhibition control or motor replanning. This observation does not preclude the fact that specific attentional benefits have been observed in different experimental situations.

Conclusions

Our results are important in several respects. First, they demonstrate that the standard cueing method used to study visuospatial orienting does not allow satisfactory disentangling of attentional from executive control mechanisms. As a consequence, we propose a refinement of behavioral assessment of visuospatial orienting to disambiguate the topology of attentional and executive networks in future neuroimaging and neurophysiological studies. We suggest the systematic introduction in experimental designs of a control condition that does not require subjects to withhold automatic responses to upcoming stimuli (i.e., no-cue trials performed in a pure block design). Second, our results call for a reassessment of the theoretical framework used to interpret cueing effects, suggesting that visuospatial facilitation of target detection at the attended location may only account for transient cue-related effects. In contrast with the classical view, the results strongly suggest that attention orienting, as measured by RTs, relies on the attenuation of the elementary processes involved in visual target detection or motor programming at the unattended location. Finally, this new theoretical approach may provide novel insights into top-down and bottom-up interactions in cognitive and motor control as well as related clinical disorders. Indeed, numerous symptoms that have been attributed to impaired attention or motor functions in standard cueing studies may be reinterpreted in terms of executive and inhibitory dysfunction (Ballanger et al. 2009; Boulinguez et al. 2009).

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Louis Boulinguez for constructive discussion during the revision of the manuscript and Franck Buloup for technical assistance.

GRANTS

This work was supported by ANR Grant MNPS-039-01 (to P. Boulinguez).

DISCLOSURES

No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author(s).

REFERENCES

- Allport A.** Attention and control: have we been asking the wrong questions? A critical review of twenty-five years. In: *Attention and Performance XIV*, edited by Meyer DE, Kornblum S. Cambridge: MIT, 1993, p. 183–218.
- Ballanger B.** Top-down control of saccades as part of a generalized model of proactive inhibitory control. *J Neurophysiol* 102: 2578–2580, 2009.
- Ballanger B, Van Eimeren T, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Boulinguez P, Pellecchia G, Houle S, Poon YY, Lang AE, Strafella AP.** Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann Neurol* 66: 817–24, 2009.
- Bisiacchi PS, Proverbio MA.** Spatial sustained attention: better focused than divided? *Percept Mot Skills* 72: 617–618, 1991.
- Bisley JW, Goldberg ME.** Attention, intention, and priority in the parietal lobe. *Annu Rev Neurosci* 33: 1–21, 2010.
- Boulinguez P, Ballanger B, Granjon L, Benraiss A.** The paradoxical effect of warning on reaction time: demonstrating proactive response inhibition with event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 120: 730–737, 2009.
- Boulinguez P, Blouin J, Nougier V.** The gap effect for eye and hand movements in double-step pointing. *Exp Brain Res* 138: 352–358, 2001.
- Boulinguez P, Jaffard M, Granjon L, Benraiss A.** Warning signals induce automatic EMG activations and proactive volitional inhibition: evidence from analysis of error distribution in simple RT. *J Neurophysiol* 99: 1572–1578, 2008.
- Boy F, Husain M, Sumner P.** Unconscious inhibition separates two forms of cognitive control. *Proc Natl Acad Sci USA* 107: 11134–11139, 2010.
- Carrasco M, Ling S, Read S.** Attention alters appearance. *Nat Neurosci* 7: 308–313, 2004.
- Chen X, Scangos KW, Stuphorn V.** Supplementary motor area exerts proactive and reactive control of arm movements. *J Neurosci* 30: 14657–14675, 2010.
- Corbetta M, Tansy AP, Stanley CM, Astafiev SV, Snyder AZ, Shulman GL.** A functional MRI study of preparatory signals for spatial location and objects. *Neuropsychologia* 43: 2041–2056, 2005.
- Doricchi F, Macci E, Silvetti M, Macaluso E.** Neural correlates of the spatial and expectancy components of endogenous and stimulus-driven orienting of attention in the Posner task. *Cereb Cortex* 20: 1574–1585, 2010.
- Duque J, Lew D, Mazzocchio R, Olivier E, Ivry RB.** Evidence for two concurrent inhibitory mechanisms during response preparation. *J Neurosci* 30: 3793–3802, 2010.
- Farrell S, Ludwig CJ.** Bayesian and maximum likelihood estimation of hierarchical response time models. *Psychon Bull Rev* 15: 1209–1217, 2008.
- Fecteau JH, Munoz DP.** Correlates of capture of attention and inhibition of return across stages of visual processing. *J Cogn Neurosci* 17: 1714–1727, 2005.
- Jaffard M, Benraiss A, Longcamp M, Velay JL, Boulinguez P.** Cueing method biases in visual detection studies. *Brain Res* 1179: 106–118, 2007.
- Jaffard M, Longcamp M, Velay JL, Anton JL, Roth M, Nazarian B, Boulinguez P.** Proactive inhibitory control of movement assessed by event-related fMRI. *Neuroimage* 42: 1196–1206, 2008.
- Jonides J.** Voluntary versus automatic control over the mind's eye's movement. In: *Attention and Performance IX*, edited by Long JB, Baddeley AD. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1981, p. 187–203.
- Kastner S, Ungerleider LG.** Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annu Rev Neurosci* 23: 315–341, 2000.
- Khan AZ, Heinen SJ, McPeck RM.** Attentional cueing at the saccade goal, not at the target location, facilitates saccades. *J Neurosci* 30: 5481–5488, 2010.
- Lo CC, Boucher L, Paré M, Schall JD, Wang XJ.** Proactive inhibitory control and attractor dynamics in countermanding action: a spiking neural circuit model. *J Neurosci* 29: 9059–9071, 2009.
- Luck SJ, Chelazzi L, Hillyard SA, Desimone R.** Neural mechanisms of spatial selective attention in areas V1, V2, and V4 of macaque visual cortex. *J Neurophysiol* 77: 24–42, 1997.
- Mangun GR, Buck LA.** Sustained visual-spatial attention produces costs and benefits in response time and evoked neural activity. *Neuropsychologia* 36: 189–200, 1998.
- Mertens JJ.** Influence of knowledge of target location upon the probability of observation of peripherally observable test flashes. *J Opt Soc Am* 46: 1069–1070, 1956.
- Moran J, Desimone R.** Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex. *Science* 229: 782–784, 1985.
- Mowrer OH.** Preparatory set (expectancy), further evidence of its “central” locus. *J Exp Psychol* 28: 116–133, 1941.
- Müller NG, Bartelt OA, Donner TH, Villringer A, Brandt SA.** A physiological correlate of the “zoom lens” of visual attention. *J Neurosci* 23: 3561–3565, 2003.
- Posner MI.** Orienting of attention. *Q J Exp Psychol B* 32: 3–25, 1980.
- Posner MI, Snyder CR, Davidson BJ.** Attention and the detection of signals. *J Exp Psychol* 109: 160–74, 1980.

- Proverbio AM, Mangun GR.** Electrophysiological and behavioral costs and benefits during sustained visual-spatial attention. *Int J Neurosci* 79: 221–233, 1994.
- Ratcliff R.** Group reaction time distributions and an analysis of distribution statistics. *Psychol Bull* 86: 446–461, 1979.
- Reynolds JH, Chelazzi L.** Attentional modulation of visual processing. *Annu Rev Neurosci* 27: 611–647, 2004.
- Serences JT, Yantis S, Culbertson A, Awh E.** Preparatory activity in visual cortex indexes distractor suppression during covert spatial orienting. *J Neurophysiol* 92: 3538–3545, 2004.
- Stinear CM, Coxon JP, Byblow WD.** Primary motor cortex and movement prevention: where Stop meets Go. *Neurosci Biobehav Rev* 33: 662–673, 2009.
- Stuphorn V, Brown JW, Schall JD.** Role of supplementary eye field in saccade initiation: executive, not direct, control. *J Neurophysiol* 103: 801–816, 2010.
- Sumner P, Husain M.** At the edge of consciousness: automatic motor activation and voluntary control. *Neuroscientist* 14: 474–486, 2008.
- Sylvester CM, Jack AI, Corbetta M, Shulman GL.** Anticipatory suppression of nonattended locations in visual cortex marks target location and predicts perception. *J Neurosci* 28: 6549–6556, 2008.
- Sylvester CM, Shulman GL, Jack AI, Corbetta M.** Anticipatory and stimulus-evoked blood oxygenation level-dependent modulations related to spatial attention reflect a common additive signal. *J Neurosci* 29: 10671–10682, 2009.
- Sylvester CM, Shulman GL, Jack AI, Corbetta M.** Asymmetry of anticipatory activity in visual cortex predicts the locus of attention and perception. *J Neurosci* 27: 14424–14433, 2007.
- Tassinari G, Aglioti S, Chelazzi C, Marzi CA, Berlucchi G.** Distribution in the visual field of the costs of voluntarily allocated attention and of the inhibitory after-effects of covert orienting. *Neuropsychologia* 25: 55–71, 1987.
- Van Der Lubbe RH, Vogel RO, Postma A.** Different effects of exogenous cues in a visual detection and discrimination task: delayed attention withdrawal and/or speeded motor inhibition? *J Cogn Neurosci* 17: 1829–1840, 2005.



6.1.3 Synthèse et perspectives

Les résultats sont clairs. Lorsque l'on utilise une condition de référence qui permet de contrôler les effets de la fonction inhibitrice destinée à éviter les réponses automatiques aux amorces, l'interprétation de la balance des coûts et bénéfices est radicalement différente. Aucune facilitation des traitements élémentaires dans les zones focalisées par l'orientation spatiale de l'attention visuelle n'est observée. L'effet de validité (différence entre les conditions valide et invalide) s'explique intégralement par un effet de coût dans les zones non focalisées par l'attention visuelle. Nous suggérons que l'orientation spatiale de l'attention visuelle pourrait fonctionner exclusivement sur le mode de l'atténuation des traitements dans les zones non focalisées, comme cela a déjà été suggéré pour d'autres fonctions cognitives (Gazzaley et D'Esposito, 2007; Zanto et Gazzaley, 2009).

Notre hypothèse sur l'influence de la mise en jeu du contrôle exécutif dans les tests attentionnels est donc vérifiée. Elle se trouve même complétée par d'autres travaux récents qui suggèrent que l'activité alpha observée dans les régions visuelles lors de tâches sollicitant l'attention visuospatiale pourrait indexer une activité inhibitrice dans les champs non focalisés (Jensen et Mazaheri, 2010; Mazaheri et al., 2011). La principale question qui émane de ce constat est de savoir si le modèle que nous avons élaboré ne représente pas au final un principe de fonctionnement généralisable, dans la mesure où il ne semble pas uniquement applicable au contrôle des réponses motrices segmentaires, mais aussi au contrôle oculomoteur et à l'activité sensorielle.

6.2 Les troubles liés au dysfonctionnement de l'inhibition de réponse dans la Maladie de Parkinson

Le modèle d'inhibition de réponse que nous proposons ouvre une nouvelle voie d'interprétation aux dysfonctionnements de l'initiation de l'action dans la maladie de Parkinson. Cette pathologie est singulière car les patients qui en sont atteints ont la particularité de pouvoir présenter des troubles de l'action opposés. En effet, un des symptômes cardinaux de la maladie est l'akinésie⁹, généralement considérée comme un trouble moteur qui se caractérise par des difficultés d'initiation des mouvements dont le principal indicateur est un ralentissement marqué du TR (Hallet, 1989). Ce type de troubles peut aller jusqu'au freezing, l'impossibilité de déclencher une action, particulièrement sensible pour l'initiation de la marche (Welter et al., 2010). Mais dans même temps, on observe fréquemment des troubles à caractère impulsif chez les patients traités pharmacologiquement (avec des agents dopaminergiques) ou par stimulation cérébrale profonde (le plus souvent du NST) (Antonelli et al., 2011; Ballanger et al., 2009; Bari et Robbins, 2013a, Callesen et al., 2013 ; Frank et al., 2007; Ray et Strafella, 2013; Rodriguez-Oroz et al., 2011; Thobois et al., 2007). Notre modèle prédit que ces symptômes et effets secondaires antagonistes ont une origine exécutive commune.

6.2.1 Impulsivité et akinésie comme les deux faces d'une même pièce

En fait, l'hypothèse selon laquelle l'akinésie des patients parkinsoniens reposerait sur un dysfonctionnement du contrôle inhibiteur proactif a déjà été proposée (Favre et al., 2013). Ces travaux récents ont utilisé la méthode d'amorçage que nous avons évoquée dans le chapitre

⁹ L'akinésie est à distinguer de la bradykinésie (troubles de l'exécution du mouvement) et de l'hypokinésie (diminution de l'amplitude du mouvement) (Berardelli et al., 2001).

précédent (Fig. 18) pour sonder la dynamique d'implémentation et de levée du contrôle. Ils mettent en évidence le fait que les patients sans médication dopaminergique présentent à la fois une lenteur anormale dans les conditions nécessitant le déverrouillage du contrôle inhibiteur proactif, i.e. lorsque le contexte événementiel est incertain, et également des difficultés à relâcher volontairement ce contrôle dans une condition de contrôle ne requérant pas d'inhibition. Ils montrent également que si la médication DA a un effet global probablement d'origine motrice sur le TR, elle ne permet pas de restaurer un comportement normal de déverrouillage dans les situations ne nécessitant pas de contrôle inhibiteur. Seule la stimulation du NST rétablit un pattern normal de contrôle inhibiteur, i.e. restaure le déficit observé. Ces résultats suggèrent que les troubles d'initiation du mouvement qui sont DA-résistants, sont dus à un dysfonctionnement exécutif, et donc non-moteur.

Ces observations suggèrent que l'akinésie et l'impulsivité (bien que cette dernière n'ait pas été directement observée dans les résultats de Favre et collaborateurs, mais voir Ballanger et al., 2009 pour d'autres évidences) pourraient résulter toutes deux des modifications de l'activité du NST. Ce point répond à une question majeure posée à l'issue de la première partie de notre travail. Le NST jouerait bien un rôle pivot dans le contrôle inhibiteur proactif, i.e., les mécanismes d'auto-inhibition de l'activité du CMS ne seraient donc pas suffisants pour assurer le contrôle de l'initiation de l'action. Mais les travaux de Favre ne répondent pas aux autres questions soulevées, en particulier celle des bases neurochimiques de la fonction.

6.2.2 Neuromodulation des mécanismes d'inhibition de réponse : des outils complémentaires

Plusieurs indices nous laissent entrevoir un rôle potentiel de la noradrénaline (NA) dans les mécanismes d'inhibition de réponse. L'atteinte du système noradrénergique jouerait un rôle important, voire précurseur, dans la progression de la maladie de Parkinson (Braak et al., 2004; Marien et al., 2004). Des données affirment que le LC (locus coeruleus) et le NST sont anatomiquement et fonctionnellement connectés (Belujon et al., 2007; Delaville et al., 2011; Parent et Hazrati, 1995). Le lien entre NA et impulsivité a été évoqué dans d'autres pathologies (Chamberlain et al., 2007). Enfin, il est généralement considéré que les pseudo-mécanismes de l'alerte phasique, que nous réinterprétons en termes exécutifs, sont modulés par la NA (Coull et al., 2001; Witte et Marrocco, 1997). Malheureusement le rôle du système noradrénergique est difficile à cerner au moyen d'études directes chez l'homme car aucun traceur n'est à ce jour disponible en TEP. Nous avons donc choisi ici d'explorer la question au moyen de la manipulation pharmacologique de la NA par un agent hautement sélectif (la clonidine) plutôt qu'un agent non-sélectif comme le methylphenidate qui module à la fois la neurotransmission NA et DA (Clark et al., 1986; Moreau et al., 2012).

Un point essentiel de notre démarche expérimentale repose sur la manipulation croisée des neuromodulations pharmacologique et électrophysiologique. Ce choix est guidé par l'identification de données contradictoires relatives au mode d'action de la NA. En effet, les travaux chez l'homme et chez l'animal suggèrent généralement un effet non spécifique¹⁰ de la NA (e.g., rehaussement généralisé et transitoire du niveau d'éveil : Aston-Jones et Cohen, 2005; Robbins, 2000; Sara, 2009). Dans le même temps, des travaux récents chez l'animal ont mis en évidence un rôle direct de la NA dans le pattern de décharge du NST (Belujon et al.,

¹⁰ Effets à la fois non spécifiques aux processus de traitement et largement diffus dans le cerveau.

2007; Delaville et al., 2012). Or, si le STN est impliqué dans le contrôle inhibiteur proactif, notre modèle suggère que son activité est très dépendante du contexte. Les travaux de Favre montrent d'ailleurs que ses dysfonctionnements et la restauration de son activité ne sont observés que dans certaines situations (i.e., lorsque l'inhibition doit être levée par contrôle interne). L'action de la NA pourrait donc être plus sélective qu'il n'est classiquement envisagé, et, considérées conjointement, ces observations laissent penser que la NA pourrait jouer un rôle direct dans l'activité (pathologique et restaurée) du NST chez l'homme.

Nous avons donc analysé la capacité des patients à moduler le contrôle de l'initiation de leurs mouvements au travers de l'interaction de la SCP-NST et de la neurotransmission noradrénergique (clonidine, agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques), dans un protocole comportemental qui permet de tester à la fois l'implémentation du contrôle inhibiteur proactif et la dynamique de sa levée.

6.2.3 Partie expérimentale 4 : Mieux comprendre les dysfonctionnements des mécanismes inhibiteurs pour mieux y remédier, grâce à un nouveau modèle théorique et des méthodes combinées de manipulation pharmacologique et de stimulation cérébrale profonde.

Article 4 : Albares et al. (accepted). Interaction of noradrenergic pharmacological manipulation and subthalamic nucleus stimulation on movement initiation control in Parkinson's disease. Brain Stimulation.



Contents lists available at ScienceDirect

Brain Stimulation

journal homepage: www.brainstimjrn.com

Interaction of Noradrenergic Pharmacological Manipulation and Subthalamic Stimulation on Movement Initiation Control in Parkinson's Disease

Marion Albares^{a,b,c}, Stéphane Thobois^{a,b,c,d}, Emilie Favre^{a,b,c,d}, Emmanuel Broussolle^{a,b,c,d}, Gustavo Polo^d, Philippe Domenech^{e,f}, Philippe Boulinguez^{a,b,c}, Bénédicte Ballanger^{a,b,c,*}

^a Université de Lyon, F-69622, Lyon, France

^b Université Lyon 1, Villeurbanne, France

^c CNRS, UMR5229, Centre de Neurosciences Cognitives, Bron, France

^d Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, France

^e Laboratoire de Neurosciences Cognitives, ENS/INSERM-U960, Paris, France

^f Innovation Thérapeutique Fonctionnelle, Service de Neurochirurgie, CHU Henri Mondor, Creteil, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 March 2014

Received in revised form

11 August 2014

Accepted 4 September 2014

Available online xxx

Keywords:

Noradrenaline

STN-DBS

Akinesia

Reaction time

Executive control

ABSTRACT

Background: Slowness in movement initiation (akinesia) is a cardinal feature of Parkinson's disease (PD), which is still poorly understood. Notably, akinesia is restored by subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) but not fully reversed by current dopaminergic treatments. It was recently suggested that this disorder is of executive nature (related to inhibitory control of response) and of non-dopaminergic origin (possibly noradrenergic).

Objective: To test the double hypothesis that: 1) the ability to control movement initiation is modified by noradrenergic neurotransmission modulation, and 2) this effect is mediated by the regulation of STN activity. **Methods:** Sixteen STN-DBS PD patients were enrolled in a placebo-controlled study investigating the effects of noradrenergic attenuation by clonidine (α -2-adrenergic receptor agonist). Movement initiation latency was assessed by means of a cue-target reaction time task. Patients, who remained on their chronic dopaminergic medication, were tested on four sessions: two with placebo (ON- or OFF-DBS), and two with a 150 μ g oral dose of clonidine (ON- or OFF-DBS).

Results: In the OFF stimulation condition, patients were locked into a mode of control maintaining inappropriate response inhibition. This dysfunctional executive setting was overcome by STN-DBS. Clonidine, however, was found to impair specifically the ability to release inhibitory control in the ON-DBS state.

Conclusions: Overall our results suggest an important implication of the noradrenergic system in the pathophysiology of akinesia in PD. Reducing the noradrenergic "tonus" may even block the positive action of STN-DBS on akinesia, suggesting, at least by part, a noradrenergic-dependent STN-DBS efficiency.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

This work was supported by Fyssen Foundation [081446 to B.B].

Financial disclosure: E.B and S.T received funding from Medtronic, France for travel expenses and congress registration in 2013. The neurological and neurosurgical movement disorders DBS team of the Pierre Wertheimer neurological hospital received technical aid for improving organization of the care of patients treated by deep brain stimulation in 2013–2014. Apart from the above, the authors report no financial conflict of interest and do not have to disclose any commercial considerations, such as an equity interest, patent rights, or corporate affiliation, including consultant ships, for any product or process mentioned in the submission.

* Corresponding author. Centre de Neurosciences Cognitives, ISC, 67 Bd Pinel, 69675 Bron Cedex, France. Tel.: +33 (0)4 37 91 12 27.

E-mail address: benedicte.ballanger@isc.cnrs.fr (B. Ballanger).

Introduction

Parkinson's disease (PD) is a progressive degenerative disorder of the central nervous system characterized by major motor symptoms, but also by various non-motor symptoms [1–3]. PD is associated with major dopaminergic depletion, yet, the neuropathophysiology of the disease involves more than dopamine cell loss within the midbrain [4–7]. This multifaceted aspect of the disease does not ease diagnosis, nor does it facilitate targeted therapy [8–12]. Among the cardinal symptoms of the disease, akinesia is illustrative of this problem. Indeed, akinesia, which

refers to slowness and dysfunction in movement initiation [13], is still poorly understood and unsuccessfully alleviated by standard therapies. In a previous study [14], we suggested that movement initiation disorders that resist dopaminergic medication are due to executive, inhibitory, not motor, dysfunctions. Indeed, we observed that PD patients were impaired in their ability to gate movement initiation in anticipation of external stimulation to prevent premature or erroneous responses to upcoming events when the context is uncertain. Specifically, PD patients were found to maintain inappropriate proactive response inhibition in situations that did not require action restraint. This deficit was restored by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN-DBS), but not by dopaminergic medication. These findings emphasize the role of the STN as an interface between executive and motor systems that support switching from controlled to automatic sensorimotor processing. However, these results left the question of the neurochemical basis of akinesia in PD unanswered.

A growing body of evidence points to the possible role of the noradrenergic system in proactive control of movement initiation and related dysfunctions. First, the caudo-rostral degeneration theory assumes that the noradrenergic system is depleted in PD before the dopaminergic system [15]. Given that the locus coeruleus (LC), the major structure for brain synthesis of noradrenaline (NA), projects to the STN [16–18], it is likely that STN activity is directly modulated by the NA system [19,20]. Although assessing direct noradrenergic brain activity in humans is tricky in the absence of specific PET tracer, consistent clues are provided by pharmacological studies in humans [21–24] and animals [19,25–27]. For instance, it has been shown that gait disorders could also be partly related to a dysfunction of the NA system as methylphenidate improves gait hypokinesia and freezing in PD patients [21,23]. However, as methylphenidate modulates both dopaminergic and noradrenergic neurotransmission, a specific involvement of the NA system is still hypothetical. In parallel, animal studies have only evidenced a direct and undisputable role of NA in the discharge pattern of the STN [19,26]. Here, we analyzed the ability of PD patients to control movement initiation in a placebo-controlled study testing the interaction of STN-DBS and NA neurotransmission modulation by means of clonidine, a specific $\alpha 2$ adrenergic receptor (AR) agonist.

Materials and methods

Participants

Sixteen parkinsonian patients (aged 59.3 ± 5.2 years old, 4 females, with normal or corrected-to-normal vision) treated with bilateral STN stimulation participated in the experiment. The implantation of the electrodes (Model 3389; Medtronic, Minneapolis, MN, USA) was performed under local anesthesia, guided by stereotactic magnetic resonance imaging (MRI), and microelectrode recordings. The accurate placement of the electrodes was confirmed on postoperative CT scan. The electrodes were connected to a pulse generator (Kinetra or Soletra, Medtronic, Minneapolis, MN, USA). The main demographic and clinical characteristics of the patients, the stimulation parameters used, the levodopa equivalent dose, and the effects of STN stimulation on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor scores are presented in Table 1. The patients did not exhibit major signs of tremor and were not demented (MATTIS > 130). Of note, two patients (P3, P8) presented pathological gambling and compulsive shopping tendencies while one (P14) reported dopaminergic addiction and nocturnal hyperactivity well before STN-DBS surgery (at least three years ago). These symptoms have been totally suppressed by stopping dopaminergic agonists. Furthermore, all patients were submitted before the experiment to the Arduin scale [28]. Hyperdopaminergic abnormalities were not reported in any patient.

Participant consent was obtained according to the code of ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) and the experimental protocol was approved by the local Ethical Committee in Biomedical Research (Comité de Protection des Personnes sud-est IV, N° CPP 12/039).

General method of assessment

The behavioral task was reproduced from Favre and colleagues [14]. This experiment was intended to test the ability of PD patients to initiate simple movements in response to visual targets while maintaining their capacity to refrain from reacting to other visual stimulations. As demonstrated in previous studies, this can be achieved by using a simple cue-target reaction time (RT) task, provided

Table 1
Demographic and clinical characteristics of the Parkinson's disease patients treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus.

Patient	Sex	Age (years)	DD (years)	UPDRS III		LED (mg/day)	Stimulation parameters		TSS (months)	Predominant symptoms
				ON ^a	OFF ^a		LS (plot/Hz/ μ S/V)	RS (plot/Hz/ μ S/V)		
1	H	59	10	13	33	350	1–/130/60/3.4	9–/130/60/3.5	8	Dysarthria, dyskinesia
2	H	61	14	23	48	465.5	2–/130/60/3.2	7– and 6–/130/90/3	51	Freezing, postural instability, hypertonia
3	H	61	7	7	23	399	3–/130/65/3.25 mA	2–/130/65/3 mA	6	Freezing
4	H	50	26	6	19	160	1–/130/90/3.3	6–/130/90/3.3	35	Dystonia
5	H	65	12	8	20	450	2–/130/60/3.5	5–/130/90/3.6	36	Dyskinesia, mild akinesia
6	F	64	24	20	24	880	2–/130/60/3.5	5–/130/60/3	81	Dyskinesia
7	F	64	15	12	24	660	3–/160/90/3.4	7–/160/90/2.9	34	Bradykinesia,
8	H	58	12	18	44	300	1–/130/60/3	5–/130/60/3.2	42	Akinesia, postural instability
9	F	61	10	10	30	0	2–/130/60/2.5	10–/130/60/2.9	8	Dystonia
10	H	61	14	29	50	1160	2– and 1–/130/90/3.6	5–/130/90/3.6	61	Facial dyskinesia, dysarthria
11	F	65	9	12	18	150	2–/130/60/2.6	11–/130/60/2.8	6	Mild akinesia, mild dyskinesia,
12	H	65	12	4	23	660	2–/160/90/2.6	6–/160/90/2.4	53	Mild akinesia
13	H	55	14	10	36	560	2–/130/60/2.4	10+ and 11–/130/60/2.5	4	Dyskinesia, mild rigidity
14	H	48	12	14	38	300	11–/160/90/3.6	1– and 2+ /160/60/2.9	3	Mild tremor
15	H	56	12	2	6	1542.5	3– and 2–/130/90/2.9	11–/130/60/3.5	3	Akinesia, rigidity
16	H	56	7	13	31	1275	3–/160/90/3.6	11–/160/60/3	5	Mild tremor
Mean		59.3	13.1	12.5	29.2	582			27.2	
SE		5.2	5.2	7.1	11.9	433.5			25.2	

DD = disease duration; UPDRS III = motor score at the Unified Parkinson Disease Rating Scale; LED = levodopa equivalent dose [85]; TSS = time since surgery; M = male; F = female; SE = standard error; LS = Left Side; RS = Right Side.

^a UPDRS III scores represent ON and OFF STN-DBS states while patients were screened under their usual dopaminergic medication for both DBS conditions.

that some methodological requirements have been satisfied [29–31]. Specifically, the ability to react to visual stimuli was assessed in separate blocks of trials in which only visual targets were presented (inducing no uncertainty about upcoming stimuli, i.e., no need for subjects to refrain from reacting). In this condition, short RTs are expected because subjects can react automatically to any upcoming event. This condition represents the control condition in which subjects are supposed not to implement proactive inhibitory control. The ability to refrain from reacting to non-targets was assessed on the basis of other blocks of trials mixing targets and cues (inducing uncertainty about upcoming stimuli, i.e., requiring proactive inhibitory control). To this end, the analysis of RT is complementary to classical analyses of commission and omission errors. Indeed, when a target is not preceded by a cue in this uncertain context, proactive inhibitory control can only be lifted after the visual target has been identified, leading to a dramatic increase in RT. Manipulating the time separating cue presentation from target occurrence in cued trials (cue–target delay) allowed the assessment of the dynamics of release of proactive inhibitory control. Indeed, in this case, proactive inhibition can be released by the predictive cue, leading to a rapid decrease in RT, which pinpoints the switch from controlled to automatic sensorimotor processing (Fig. 1).

PD patients were tested in the morning (at around 9 am) on two consecutive days, with and without STN-DBS treatment (ON and OFF conditions) while taking their usual anti-Parkinsonian drugs. The order of the ON and OFF conditions was counterbalanced across participants. The stimulator was switched off in the OFF condition 30 min before testing. The fact that patients were tested at the same time schedule in the ON and OFF conditions ensured that the effect of dopaminergic medication was identical in both states (see Table 1 for the demographic characteristics).

Apparatus and procedure

A panel equipped with light-emitting diodes (LEDs – Ø5 mm, 8800 mcd) was used to present the visual stimuli. One LED was placed in the centre of the panel and set at the subject's eye level. This served as a fixation point for the eyes. The target stimuli were composed of nine LEDs forming a diamond (3.44° of visual angle) located 16° to the left or right of the fixation point (duration 50 ms). The cue was composed of eight LEDs forming two peripheral green squares (3.4° of visual angle each) located 16° to the left and right of the fixation point (duration 50 ms). The subjects were asked to react as quickly as possible to the presentation of one of the two visual targets by pressing a single button with the right thumb. The visual target might or might not be preceded by the cue, depending on the experimental conditions (Fig. 1). Stimuli were presented and behavioral data were acquired using a real-time acquisition system (ADwin-Pro, Keithley Instruments, Cleveland, OH) controlled by laboratory-made software (Docometre) by courtesy of Franck Buloup (Institut des Sciences du Mouvement, Marseille).

Pre-stimulus delays (time between the lightening of the central fixation point and stimulus presentation, i.e., the time during which proactive inhibitory control had to be sustained) varied from two to four seconds in steps of one second. In cue trials, Cue-Target Onset Asynchrony (CTOA) was manipulated so that the cue–target delay varied randomly across nine conditions: from 100 to 2100 ms by steps of 250 ms. Since a lengthening of the time necessary to release the inhibitory control after a cue has been presented can be expected as a possible effect of clonidine intake, CTOA duration was increased with respect to the landmark study [14] to maximize the chances of catching the complete dynamics of the process.

The control condition was performed in two separate blocks of trials composed of visual targets only. The uncertainty condition was performed in two other blocks of trials mixing cue- and no-cue trials.

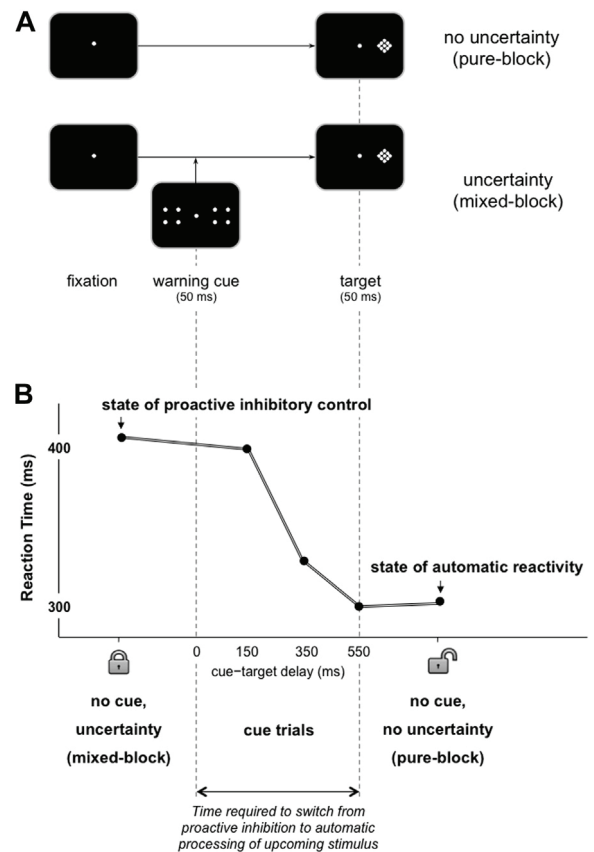


Figure 1. Principles and overview of the task design. (A) Experimental set-up used to assess proactive inhibitory control (cue–target detection task). (B) Behavioural markers of the dynamics of proactive inhibitory control in healthy subjects (mean age 57 years old; data taken from Ref. [14]). Proactive inhibitory control operates as a gating mechanism acting on movement initiation processes by anticipation of stimulus occurrence when the context is uncertain to prevent automatic responses to potentially inappropriate stimuli. Proactive inhibition can be released reactively by the appropriate target stimulus or anticipatorily by a predictive cue. In other words, proactive inhibitory control does not only account for the ability to counteract inappropriate actions, it also strongly accounts for the latency of initiation of appropriate movements [29–31]. When there is no uncertainty about the upcoming stimulus, no proactive inhibitory control is required. Responses can be triggered automatically. This means that 1) the effect of a simple warning cue mainly consists in unbolting the gate before a target occurs, and 2) proactive inhibitory control can be easily assessed with appropriate cue–target reaction time tasks. Accordingly, no-cue trials in cue–target protocols show a dramatic increase in RT with respect to no-cue trials performed apart in pure-blocks. If a warning cue is presented sufficiently in advance of the target (long cue–target delays), proactive inhibitory control has already been released at target occurrence and fast automatic responses to subsequent stimuli are generated in a similar way to no-cue trials performed apart in pure-blocks. The time required to switch from a controlled proactive inhibitory state to a state of automatic reactivity can be estimated by means of the dynamics of cued trials RT.

These four blocks were presented in a counterbalanced order for each condition of stimulation \times drug. Control blocks were composed of 48 trials each. Mixed blocks were composed of 96 trials each. Each subject performed 288 trials for each condition of stimulation \times drug, equal to 1152 trials in total. Subjects were instructed to comply with a maximum error rate of 10% on pain of being discarded from the analysis. When an overt response was given before target occurrence (false alarm), or no response was given within a one-second-time window (omission), the trial was aborted.

Drugs procedure

Clonidine was used to induce noradrenergic modulations (α -2-AR agonist). Specifically, clonidine is thought to decrease NA

release through presynaptic α 2-AR activation. Each patient was tested in four experimental sessions combining all conditions of stimulation (STN-DBS ON; STN-DBS OFF) and drug (Clonidine; Placebo). The first (S1) and the second (S2) sessions were separated by 24 h. The third (S3) and fourth (S4) sessions took place three months later, separated by 24 h. Since the long half-life of clonidine does not allow complete withdrawal from the body from one day to the next, patients always received placebo first (at S1 and S3), and then received a clonidine (at S2 and S4, 150 μ g oral dose), in a simple blind design. The drug was administered 90 min before testing to maximize the effect. Since clonidine has well-established anti-hypertensive properties, the blood pressure was monitored every 30 min from intake time to one hour after the experiment. The order of the ON and OFF conditions of STN-DBS was counter-balanced across participants (Fig. 2).

Statistical analyses

Reaction time

We first assessed the dynamics of release of inhibitory control after a cue had been presented within each experimental condition of Stimulation by Drug, by means of one-way analyses of variance (ANOVA) applied to mean RT data. No significant differences were observed between CTOA 600 and longer CTOAs for any experimental condition. Thus, these conditions were collapsed and referred to as “CTOA550+” for further RT analyses.

Then, for the sake of design optimization and clarity, statistical analyses were performed in successive steps by means of ANOVA applied to mean RTs (excluding RTs exceeding ± 3 standard deviations). First, the effect of STN-DBS was tested in the placebo condition in order to compare the present results with those of the reference study of Favre and colleagues [14]. A 2 STN-DBS (ON, OFF) \times 5 Trial (no-cue mixed-block, no-cue pure-block, CTOA100, CTOA350, CTOA550+) design was used. Second, the effect of the drug was tested in the OFF STN-DBS condition by means of a 2 Drug (Clonidine, Placebo) \times 5 Trial (no-cue mixed-block, no-cue

pure-block, CTOA100, CTOA350, CTOA550+) design. Third, the effect of the drug was tested in the ON STN-DBS condition by means of a 2 Drug (Clonidine, Placebo) \times 5 Trial (no-cue mixed-block, no-cue pure-block, CTOA100, CTOA350, CTOA550+) design. Post-hoc comparisons were performed when necessary using Newman–Keuls tests. All tests were two-sided and $P < 0.05$ was considered significant.

Response accuracy

Joint analyses were performed to assess the error rates. False alarms and abnormally short RTs (< 150 ms) were pooled together (anticipations). Omissions were considered separately. The percentages of anticipations and omissions were submitted to separate ANOVAs after ArcSine transforms. By contrast with RT analyses, CTOA does not represent a variable of interest and was not considered in error analyses. This reduction of the number of degrees of freedom allowed the setting-up of a unique statistical design in the form of a 2 Drug (Clonidine, Placebo) \times 2 STN-DBS (ON, OFF) \times 2 Condition (mixed-block, pure-block) ANOVA.

Results

Errors

On average, the global error rate was $5.3 \pm 7.5\%$.

Anticipations

A main effect of the trial ($F(1,15) = 81.53, P < 0.001$), not surprisingly, was that the rate of anticipations was higher in the mixed-block than in the pure-block condition (0.0027 vs. 0.0008). As has been abundantly reported previously, this effect is simply due to the fact that cue-induced automatic motor activations usually cause false alarms [32]. No significant effects of the drug or STN-DBS, nor any significant interaction, were observed.

Omissions

A main effect of the drug was observed ($F(1,15) = 11.56, P < 0.01$) revealing that clonidine broadly increases the number of omissions with respect to a placebo condition (0.0046 vs. 0.0031). A significant interaction of the drug with the trial ($F(1,15) = 5.9, P < 0.05$) specified, however, that this effect was mainly due to the increase of the rate of omissions in the pure-block condition (0.0044 vs. 0.0025 for the clonidine and placebo conditions, respectively, $P < 0.001$).

Reaction time

Effect of STN-DBS in the placebo condition

A main effect of STN-DBS ($F(1,15) = 7.84, P < 0.01$) was observed, revealing a broad RT decrease under STN stimulation (501.2 vs. 446.4 ms, for the OFF and ON STN-DBS conditions, respectively). The STN-DBS \times Trial interaction just failed to reach the conventional statistical threshold ($F(4,60) = 2.32, P = 0.067$). However, this trend yielded similar results to those previously reported [14]: a specific effect of STN-DBS was observed in the control condition (no-cue, pure-block). While PD patients are impaired OFF stimulation (RT are longer in this control condition than in the CTOA 550 + Trial: 488 vs. 429.5 ms, $P < 0.001$), STN-DBS restores a normal pattern of results by reducing RT in the no-cue pure-block trial (405.3 vs. 391 ms, $P = 0.21$) and wiping out the RT difference observed when OFF-DBS (Fig. 3).

Effect of clonidine in the OFF STN-DBS condition

A main effect of Trial ($F(4,56) = 38.99, P < 0.001$) revealing the typical OFF STN-DBS pattern such as i) the longest RT was observed for the no-cue mixed-block condition (553.5 ms), ii) RT decreased

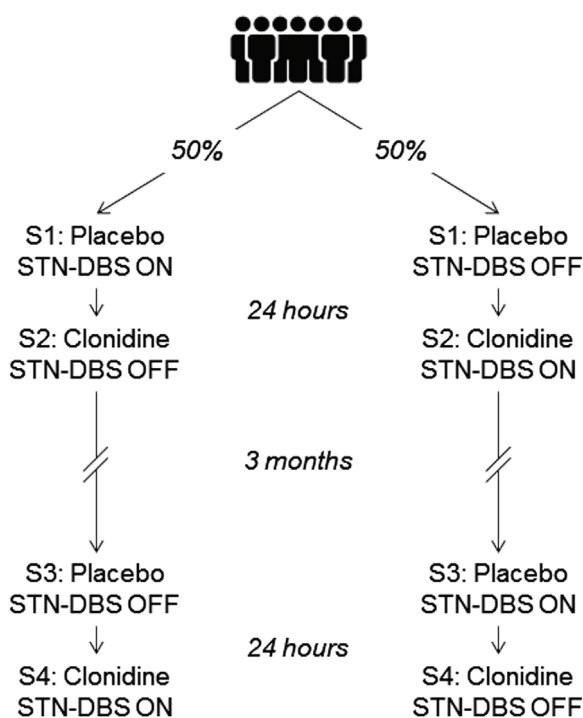


Figure 2. Overview of the study design.

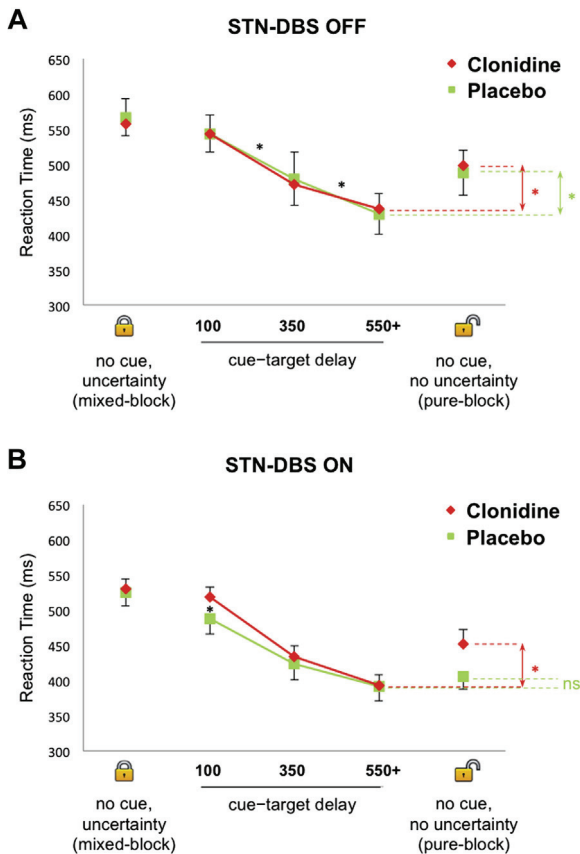


Figure 3. Respective effects of clonidine administration and STN-DBS on proactive inhibitory control impairment as assessed with reaction time.

as CTOA increased (535.3 vs. 462 vs. 424 ms for CTOA100, CTOA350 and CTOA550+, respectively, all P s < 0.001), but iii) RT was longer in the no-cue pure-block trial with respect to the CTOA550 + Trial (484.6 vs. 423.9 ms, P < 0.001). Clonidine intake did not have any effect in the OFF STN-DBS condition (Fig. 3A).

Effect of clonidine in the ON STN-DBS condition

A significant Trial \times Drug interaction ($F(4,60) = 4.99$, $P < 0.01$) revealed a specific effect of clonidine. With respect to placebo, clonidine increased RT in the CTOA100 and the no-cue pure-block trials only (519 vs. 487.9 ms, 452.3 vs. 405.3 ms, all P s < 0.001). However, in the placebo condition, RT was not different in the no-cue pure-block and the CTOA550 + conditions (405.3 vs. 391 ms, $P = 0.22$), while in the clonidine condition, RT was longer in the no-cue pure-block condition than in the CTOA550 + condition (452.3 vs. 393.2 ms, $P < 0.001$). In other words, the effect of clonidine can be summarized as a return to the abnormal pattern observed in the OFF STN-DBS state in the placebo condition (Fig. 3B).

Correlation analyses

Complementary analyses were performed in order to test a possible interaction between the two types of medication administered to the patients (the noradrenergic modulation by clonidine and the dopaminergic modulation by levodopa or similar medication). More precisely, we tested the hypothesis that the behavioral effect of clonidine observed in the no-cue pure-block in the ON STN-DBS condition could be related to the levodopa equivalent dose – LED. To this aim, we exploited the inter-individual variability of LED due to variable *time since surgery* across subjects (Table 1). We used as a behavioral index of the drug effect the mean individual

difference in the no-cue pure-block RT between the ON and the OFF STN-DBS states. This variable (ΔRT) was associated with the corresponding individual LED value. No significant correlation was found ($r^2 = 0.13$, $P = 0.17$).

Additionally, since *time since surgery* is a determinant factor of STN-DBS efficacy [33], we assessed a possible relationship with the effect of clonidine as revealed by our behavioral index (ΔRT). No significant correlation was found ($r^2 = 0.04$, $P = 0.45$).

Discussion

Here, we confirm the basic result of our previous work suggesting that: i) PD patients are impaired in their ability to switch from a proactive, inhibitory mode of control of movement initiation to a reactive, automatic mode of sensorimotor processing, ii) STN-DBS specifically acts by regaining control of the state of “self-initiated automaticity” when appropriate [14]. This was seen through i) an increase in RT in the OFF STN-DBS state specifically when the situation prompted to release control (no cue, no uncertainty, pure-block), and ii) the return to a normal pattern of RT in the ON STN-DBS state (Fig. 3). In other words, slowness in movement initiation in PD patients might partly be due to the fact that patients are locked into a mode of executive control maintaining inappropriate response inhibition. STN-DBS would restore the ability to voluntarily release the default, executive control mechanism which normally refrains from reacting in uncertain contexts.

There are substantial reasons to assume that STN activity is directly modulated by the NA system [19,20], but direct evidence from human studies is missing. There are several issues here, all of which are hotly discussed. First, a number of important questions about the basal ganglia (BG) circuitry remain unresolved, including the issue of the exact roles of the striatum and STN, the two input stations of the BG [34–37]. Second, identifying interactions between STN activity and the NA system might usefully inform the current debate on non-dopaminergic approaches to medical and surgical therapies [38–42].

Relevance to anatomo-functional models of motor control

Movement control heavily relies on the ability to suppress undesired or inappropriate motor activations. Importantly, inhibitory control not only accounts for the ability to counteract inappropriate actions, it also strongly accounts for the latency of initiation of appropriate movements [32].¹ This complex and multifaceted function is supported by parallel cortico-BG-thalamo-cortical circuits [50,51]. A refined model of the BG circuitry states that motor cortical signals are first transmitted through the cortico-STN-pallidal hyperdirect pathway, producing early excitation in the internal globus pallidus (GPI), and inhibiting inappropriate movements [52,53]. Then, signals through the cortico-striato-pallidal direct pathway are thought to induce inhibition in the GPI and release appropriate movements. Finally, the cortico-striato-pallido (external GP)-STN-pallidal indirect pathway is supposed to mediate late excitation in the GPI and stop movements. In

¹ Here, we did not find evidence for STN-DBS induced impulsivity. Yet, the effect is not automatic and the mechanisms of action that induce impulsive behaviors under STN-DBS still remain obscure [43]. Several reasons might explain this inconclusiveness. Given the multifaceted aspect of response inhibition [44], it is likely that the effect is conditioned upon several factors related to the characteristics of the experimental task (e.g., go/nogo or high conflict situations would favor the observation of impulsivity [45,46]), the characteristics of the patients (e.g., psychosocial factors such as male gender increase the risk of impulsivity [47,48]), or the characteristics of stimulation (e.g., stimulation of the ventral STN region would facilitate impulsivity [49]).

compliance with the dynamics inferred from this anatomo-functional model, most studies interested in response inhibition have focused on the cascade of events launched by cortical responses to the external stimuli subjects must refrain from reacting to. However, psychophysical and neuroimaging studies in healthy subjects strongly suggest that response inhibition processes might also implement action restraint in anticipation, before any stimulus is provided to the subject [29–31,54–57]. By setting up a method that makes it possible to isolate this function, the present study suggests that the STN probably plays a pivotal role: While performance is impaired in a pathological state, direct high-frequency stimulation provides specific beneficial effects. The precise mode of action of STN-DBS cannot be inferred from the present study. Theoretically, STN-DBS might disrupt both the indirect and hyper-direct pathways, with subsequent potential effects on both slow tonic and fast phasic brain activity. It is indeed equally possible that STN-DBS acts by restoring normal cortico-BG tonic activity in the executive and motor networks, or acts by facilitating specifically the phasic activity supporting switches from controlled to automatic sensorimotor processing. Consistent with this view, growing evidence demonstrates anticipatory changes in STN local field potential activity in humans [58–60]. The present data call for this issue to be assessed, with greater resources being brought to bear on the whole brain activity preceding (not only the brain activity induced by) external stimulation with respect to the contextual requirements for movement initiation control.

Noradrenergic modulation of STN activity and movement initiation control

Up to now, there has been no direct evidence of the role of the noradrenergic system in movement initiation control in humans. The present results reveal specific effects of clonidine on the ability to switch from controlled to automatic behavior. This effect was inferred from an increase in RT with respect to the placebo condition in the control trials in which patients were invited to voluntarily release proactive inhibition (Fig. 3B). This interpretation in terms of α 2-AR agonist-induced executive dysfunction is consistent with the observation that patients made more omissions (did not respond at all) under clonidine in this condition. A somewhat lower effect on RT was also observed in the CTOA100 condition (Fig. 3B), meaning that clonidine also delayed the cue-induced release of proactive inhibitory control. Taken together, these results suggest that the difficulties experienced by PD patients to voluntarily release the default mode of executive control that maintains action restraint could be related to the activity of the noradrenergic system. Following our initial suggestion about the non-motor and non-dopaminergic origin of akinesia [14,61], we now assume that troubles and slowness in movement initiation rely, at least partly, on the modulatory action of noradrenaline. In good agreement with this idea, Moreau and colleagues have also recently showed that NA system might be involved in the pathophysiology of gait disorders in PD, such as freezing of gait which can be viewed as a failure to initiate movement [23].

Traditionally, it is believed that the noradrenergic system plays a non-specific role in cognition as it is essentially involved in arousal, attention and vigilance [62–64]. This idea is still very influential [65]. Yet, it has been proposed – mainly on the basis of animal studies – that the noradrenergic system has a more subtle and specific function in the control of behavior. It is involved in the top-down control of task execution, and hence participates in the adaptive regulation of performance [66]. The results of the present study are consistent with this view, and further specify some of the mechanisms that might be involved in this broad function. Indeed, we did not find non-specific effects of clonidine, as predicted by

attentional accounts, but conversely we found highly specific effects of executive origin. By acting as a gating mechanism, whose function is to prevent responses in uncertain situations, proactive inhibitory control probably plays a pivotal role in behavioral control in general. In this respect, it is worthwhile recalling that previous behavioral and neuroimaging studies in healthy humans have suggested that most of the effects observed in experiments using classical cueing methods to probe attentional functions are in fact due to the executive mechanisms that are mandatory to refrain from reacting to cues. This reinterpretation especially concerns alertness [29,30] and visuospatial orientation [67], and raises the more general question of the integrative modeling of these intrinsically related psychological functions. Besides these conceptual issues, but consistent with our view, pharmacological manipulation studies (recently reviewed by Chamberlain and Robbins [68]) have demonstrated that the NA system exerts variable but profound influences on various cognitive functions, including attention, working memory, cognitive flexibility as well as response inhibition.

A second major finding of the present study is that clonidine was found to cancel the beneficial effect of STN-DBS (Fig. 3B). This suggests that the modulatory action of NA might be mediated by the STN. At least, a regulated activity of the STN (ON STN-DBS state) is a prerequisite for revealing the effect of clonidine (Fig. 3A vs. Fig. 3B).

NA has long been considered as having a minor influence on STN regulation [17,18]. However, recent reports have contradicted this view. Animal studies have demonstrated that STN neurons are under the control of α 1- and α 2-AR, further supporting the role of NA dysregulation in PD symptomatology. Notably, it has been shown that α 2-AR agonist induces an increase in the spontaneous activity of rats' STN neurons [19]. More recently, Delaville and colleagues [26] have demonstrated that NA depletion by DSP-4 induces profound behavioral (hypolocomotor activity) and electrophysiological (STN neurons discharging with a burst and irregular pattern) alterations in rats that resemble those observed in Parkinsonian patients [69,70]. Additional arguments are also provided by clinical studies. In PD patients provided with a β 1-AR antagonist during STN-DBS surgery, Coenen and colleagues [24] found a reduction of motor symptoms coupled to a suppression of STN spiking activity. Finally, combined together, recent neuroimaging studies assessing respectively the modulations of activity induced by STN-DBS in PD patients with PET [45], and the modulations of activity induced by clonidine in non-implanted patients and healthy controls with event-related functional MRI [71], provide indirect support for an interaction of the NA system and STN activity. Indeed, DBS and NA pharmacological manipulation were both found to induce activity changes in structures already known to be involved in proactive inhibitory control.² Interestingly, both the STN and the cortical structures mediating proactive control (such as the medial prefrontal cortex, the posterior cingulate cortex/precuneus and the pre-supplementary motor area) receive noradrenergic inputs [20,72,73]. All these elements strongly suggest a functional coupling between STN activity and the noradrenergic system. They demonstrate the anatomo-functional

² In controls, clonidine was found to increase brain activation in the medial parietofrontal network initially identified by Jaffard and colleagues [29,30]. The difficulties in movement initiation observed in PD were associated with activity changes in the posterior node of this network (mainly in the posterior cingulate cortex/precuneus), consistent with the dysfunctions of this region observed in cases of DBS-induced impulsivity [45]. Under clonidine, inappropriate implementation of inhibitory setting and consequent slowness in movement initiation were enhanced and more closely associated with modulation of the anterior node of the proactive control network (medial frontal cortex).

plausibility of our interpretation of the present behavioral results, namely that clonidine-induced activation of post-synaptic α 2-AR interferes with STN-DBS effects by switching STN activity back to a pathological pattern that induces executive deficits.

Relevance to non-dopaminergic approaches to medical and surgical therapies

The present results might open the way towards two different therapeutic perspectives. First, after surgery, PD patients under STN-DBS might develop impulsivity [46,47,74–77]. So far, management options are not entirely satisfactory as they mainly consist of reducing dopaminergic medications with the risk of developing the so-called dopamine agonist withdrawal syndrome [78–80]. The present results suggest that introducing α 2-AR agonist might be relevant for reducing this aversive effect. In the same vein, clonidine has recently been shown to induce inhibition of glutamate release onto the ventral tegmental area (VTA) [81], a brain structure central to reward processing and addiction, which is overdosed by dopamine-replacement levels that are therapeutic for motor symptoms in PD patients with impulse control disorders [48,82]. Finally, it is worth mentioning that clonidine is effective in reducing impulsivity in other pathological conditions. This is especially the case for attention-deficit/hyperactivity disorder [83], Tourette's syndrome [84], and tic disorders [85,86].

Second, given that clonidine, an α 2-AR agonist, induces specific executive deficits, it might be relevant to explore the effect of an α 2-AR antagonist in PD. Indeed, it is tempting to speculate on the basis of the present results that this kind of agent might conversely improve these specific executive functions. We obviously have in mind the potential benefit of a complementary α 2-AR antagonist medication on refractory symptoms such as akinesia. In fact, it has previously been shown that α 2-AR antagonists improve tremor and rigidity in the reserpinized rat [87], have a potent effect on levodopa-induced dyskinesia (LID) in a monkey model of PD [88,89], and can extend the anti-Parkinsonian effect of levodopa in MPTP-treated monkeys [90,91]. In PD patients, although conflicting results have been reported, preliminary clinical trials have suggested that this therapeutic approach reduces bradykinesia and rigidity [92] as well as LID when given in combination with levodopa [93]. In other terms, there is a broad spectrum of possible outcomes for this class of drugs, but its effects on movement initiation control have so far never been explored.

In light of the aforementioned studies, the importance of the possible interaction between noradrenergic and dopaminergic medications must be stressed out. Although our data did not provide direct evidence in favor of this hypothesis, the results of the correlation between the behavioral marker of the effect of clonidine and the LED neither allowed rejecting this possibility. It is clear, especially from the animal literature, that there is a cross-talk between the noradrenergic and dopaminergic systems [94]. For instance, NA activity from the LC might modulate dopamine (DA) neuronal activity in the VTA [95–97], as well as DA can influence the neuronal activity of LC-NA neurons since the LC is reciprocally innervated by the VTA [97,98]. Further studies are needed to address the issue of the mutual modulations of the noradrenergic and dopaminergic systems in humans, in relation with the acknowledged role of the latter in ICD [48,99,100]. In particular, a deeper understanding of the interplay between VTA, LC and the two input stations of the BG (Striatum and STN) may reveal a deeper insight into the possible combined influence of noradrenergic and dopaminergic medications on motor and inhibitory control.

In conclusion, we assume that clinical symptoms such as akinesic freezing (possibly linked to the inability to release proactive

inhibitory control) or impulsivity (possibly linked to the inability to implement proactive inhibitory control), which probably represent the opposite ends of the same continuum of executive dysfunction [14,45,101], might benefit from different medications targeting NA dysfunction [102]. Obviously, the present study only provides a proof-of-concept, and further pharmacological investigations are warranted to support this hypothesis.

Acknowledgments

The authors thank the Hospices Civils de Lyon for promoting this research program.

References

- [1] Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235–45.
- [2] Antonelli F, Ray N, Strafella AP. Imaging cognitive and behavioral symptoms in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics* 2010;10:1827–38.
- [3] Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord* 2011;26:1022–31.
- [4] Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol* 2010;17:364–76.
- [5] Ferrer J, López-González I, Carmona M, Dalfó E, Pujol A, Martínez A. Neurochemistry and the non-motor aspects of PD. *Neurobiol Dis* 2012;46:508–26.
- [6] Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318:121–34.
- [7] Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16:79–84.
- [8] Pilleri M, Koutsikos K, Antonini A. Is there room for new non-dopaminergic treatments in Parkinson's disease? *J Neural Transm* 2012;120:349–52.
- [9] Fox SH. Non-dopaminergic treatments for motor control in Parkinson's disease. *Drugs* 2013;73:1405–15.
- [10] Olanow CW, Schapira A. Therapeutic prospects for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2013;74:337–47.
- [11] Benarroch EE. Serotonergic modulation of basal ganglia circuits: complexity and therapeutic opportunities. *Neurology* 2009;73:880–6.
- [12] Devos D, Defebvre L, Bordet R. Dopaminergic and non-dopaminergic pharmacological hypotheses for gait disorders in Parkinson's disease. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:407–21.
- [13] Hallett M. Clinical neurophysiology of akinesia. *Rev Neurol (Paris)* 1990;146:585–90.
- [14] Favre E, Ballanger B, Thobois S, Broussolle E, Boulinguez P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus, but not dopaminergic medication, improves proactive inhibitory control of movement initiation in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics* 2013;10:154–67.
- [15] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAJ, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197–211.
- [16] Rinvik E, Grofova I, Hammond C, Deniau JM, Feger J. Afferent connections to the subthalamic nucleus in the monkey and the cat studied with the HRP technique. *New York: Raven Press*; 1979. p. 53–70.
- [17] Canteras NS, Shammah-Lagnado SJ, Silva BA, Ricardo JA. Afferent connections of the subthalamic nucleus: a combined retrograde and anterograde horseradish peroxidase study in the rat. *Brain Res* 1990;513:43–59.
- [18] Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev* 1995;20:128–54.
- [19] Belujon P, Bezard E, Taupignon A, Bioulac B, Benazzou A. Noradrenergic modulation of subthalamic nucleus activity: behavioral and electrophysiological evidence in intact and 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *J Neurosci* 2007;27:9595–606.
- [20] Delaville C, Deurwaerdère PD, Benazzou A. Noradrenaline and Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci* 2011;5:31.
- [21] Devos D, Krystkowiak P, Clement F, et al. Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:470–5.
- [22] Thobois S, Ardouin C, Lhomme E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010;133:1111–27.
- [23] Moreau C, Delval A, Defebvre L, et al. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:589–96.
- [24] Coenen VA, Gielen FLH, Castro-Prado F, Abdel Rahman A, Honey CR. Noradrenergic modulation of subthalamic nucleus activity in human: metoprolol reduces spiking activity in microelectrode recordings during deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Acta Neurochir* 2008;150:757–62.

- [25] Sabbar M, Delaville C, De Deurwaerdère P, Benazzouz A, Lakhdar-Ghazal N. Lead intoxication induces noradrenaline depletion, motor nonmotor disabilities, and changes in the firing pattern of subthalamic nucleus neurons. *Neuroscience* 2012;210:375–83.
- [26] Delaville C, Chetrit J, Abdallah K, et al. Emerging dysfunctions consequent to combined monoaminergic depletions in parkinsonism. *Neurobiol Dis* 2012;45:463–73.
- [27] Marien MR, Colpaert FC, Rosenquist AC. Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases: a theory. *Brain Res Brain Res Rev* 2004;45:38–78.
- [28] Ardouin C, Chereau I, Llorca PM, et al. Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviours in Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2009;165:845–56.
- [29] Jaffard M, Benraiss A, Longcamp M, Velay J-L, Boulinguez P. Cueing method biases in visual detection studies. *Brain Res* 2007;1179:106–18.
- [30] Jaffard M, Longcamp M, Velay J-L, et al. Proactive inhibitory control of movement assessed by event-related fMRI. *NeuroImage* 2008;42:1196–206.
- [31] Criaud M, Wardak C, Ben Hamed S, Ballanger B, Boulinguez P. Proactive inhibitory control of response as the default state of executive control. *Front Psychol* 2012;3:59.
- [32] Boulinguez P, Jaffard M, Granjon L, Benraiss A. Warning signals induce automatic EMG activations and proactive volitional inhibition: evidence from analysis of error distribution in simple RT. *J Neurophysiol* 2008;99:1572–8.
- [33] Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(5):578–86.
- [34] Nambu A. Seven problems on the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 2008;18:595–604.
- [35] Obeso JA, Lanciego JL. Past, present, and future of the pathophysiological model of the basal ganglia. *Front Neuroanat* 2011;12:5–39.
- [36] Haynes WJA, Haber SN. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for basal ganglia models and deep brain stimulation. *J Neurosci* 2013;33:4804–14.
- [37] Jin X, Tecuapetla F, Costa RM. Basal ganglia subcircuits distinctively encode the parsing and concatenation of action sequences. *Nat Neurosci* 2014;17:423–30.
- [38] Guimarães J, Moura E, Silva E, Aguiar P, Garrett C, Vieira-Coelho MA. Locus coeruleus is involved in weight loss in a rat model of Parkinson's disease: an effect reversed by deep brain stimulation. *Brain Stimul* 2013;6:845–55.
- [39] Hung AY, Schwarzschild MA. Treatment of Parkinson's disease: what's in the non-dopaminergic pipeline? *Neurotherapeutics* 2013;11:34–46.
- [40] Stocchi F. Therapy for Parkinson's disease: what is in the pipeline? *Neurotherapeutics* 2013;11:24–33.
- [41] Wagle Shukla A, Okun MS. Surgical treatment of Parkinson's disease: patients, targets, devices, and approaches. *Neurotherapeutics* 2013;11:47–59.
- [42] AlDakheel A, Kalia LV, Lang AE. Pathogenesis-targeted, disease-modifying therapies in Parkinson disease. *Neurotherapeutics* 2013;11:6–23.
- [43] Ray N, Antonelli F, Strafella AP. Imaging impulsivity in Parkinson's disease and the contribution of the subthalamic nucleus. *Parkinsons Dis* 2011;594860.
- [44] Bari A, Robbins TW. Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Prog Neurobiol* 2013;108:44–79.
- [45] Ballanger B, van Eimeren T, Moro E, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann Neurol* 2009;66:817–24.
- [46] Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 2007;318:1309–12.
- [47] Lim S-Y, O'Sullivan SS, Kotschet K, et al. Dopamine dysregulation syndrome, impulse control disorders and punding after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2009;16:1148–52.
- [48] Cilia R, van Eimeren T. Impulse control disorders in Parkinson's disease: seeking a roadmap toward a better understanding. *Brain Struct Funct* 2011;216:289–99.
- [49] Hershey T, Campbell MC, Videen TO, et al. Mapping Go-No-Go performance within the subthalamic nucleus region. *Brain* 2010;133:3625–34.
- [50] Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990;13:266–71.
- [51] Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996;50:381–425.
- [52] Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal "hyperdirect" pathway. *Neurosci Res* 2002;43:111–7.
- [53] Nambu A. A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog Brain Res* 2004;143:461–6.
- [54] Criaud M, Boulinguez P. Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:11–23.
- [55] Hikosaka O, Isoda M. Switching from automatic to controlled behavior: cortico-basal ganglia mechanisms. *Trends Cogn Sci* 2010;14:154–61.
- [56] Forstmann BU, Anwander A, Schäfer A, et al. Cortico-striatal connections predict control over speed and accuracy in perceptual decision making. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:15916–20.
- [57] Chiu Y-C, Aron AR. Unconsciously triggered response inhibition requires an executive setting. *J Exp Psychol Gen* 2014;143:56–61.
- [58] Oswal A, Litvak V, Brucke C, et al. Cognitive factors modulate activity within the human subthalamic nucleus during voluntary movement in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2013;33:15815–26.
- [59] Kühn AA, Williams D, Kupsch A, et al. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain* 2004;127:735–46.
- [60] Benis D, Davis O, Lachaux JP, et al. Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage* 2014;91:273–81.
- [61] Ballanger B, Gil R, Audiffren M, Desmurget M. Perceptual factors contribute to akinesia in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2007;179:245–53.
- [62] Robbins TW. From arousal to cognition: the integrative position of the prefrontal cortex. *Prog Brain Res* 2000;126:469–83.
- [63] Usher M, Cohen JD, Servan-Schreiber D, Rajkowski J, Aston-Jones G. The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. *Science* 1999;283:549–54.
- [64] Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:211–23.
- [65] Petersen SE, Posner MI. The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu Rev Neurosci* 2012;35:73–89.
- [66] Aston-Jones G, Cohen JD. Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine system in optimal performance. *J Comp Neurol* 2005;493:99–110.
- [67] Albares M, Criaud M, Wardak C, Nguyen SCT, Hamed SB, Boulinguez P. Attention to baseline: does orienting visuospatial attention really facilitate target detection? *J Neurophysiol* 2011;106:809–16.
- [68] Chamberlain SR, Robbins TW. Noradrenergic modulation of cognition: therapeutic implications. *J Psychopharmacol* 2013;27:694–718.
- [69] Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL. Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:S145–9.
- [70] Hutchinsonson WD, Allan RJ, Opitz H, et al. Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44:622–8.
- [71] Ballanger B, Criaud M, Poisson A, et al. Noradrenergic modulation of movement initiation control in Parkinson's disease: a pharmacological fMRI study with clonidine. *Mov Disord* 2014;29(S1):S134–5.
- [72] Devoto P, Flore G, Saba P, Fà M, Gessa GL. Stimulation of the locus coeruleus elicits noradrenaline and dopamine release in the medial prefrontal and parietal cortex. *J Neurochem* 2005;92:368–74.
- [73] Lapiz MDS, Morilak DA. Noradrenergic modulation of cognitive function in rat medial prefrontal cortex as measured by attentional set shifting capability. *Neuroscience* 2006;137:1039–49.
- [74] Serranová T, Sieger T, Dušek P, et al. Sex, food and threat: startling changes after subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain Stimul* 2013;6:740–5.
- [75] Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:487–98.
- [76] Rodríguez-Oroz MC, López-Azcárate J, García-García D, et al. Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain* 2011;134:36–49.
- [77] Catsrioto A, Lhommee E, Moro E, Krack P. Review mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2014;13:287–305.
- [78] Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010;67:58–63.
- [79] Pondal M, Marras C, Miyasaki J, et al. Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:130–5.
- [80] Edwards MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome (DAWS): perils of flicking the dopamine "switch". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:120.
- [81] Jiménez-Rivera CA, Figueroa J, Vázquez-Torres R, et al. Presynaptic inhibition of glutamate transmission by $\alpha 2$ receptors in the VTA. *Eur J Neurosci* 2012;35:1406–15.
- [82] Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:1–23.
- [83] Sallee F, Connor DF, Newcorn JH. A review of the rationale and clinical utilization of $\alpha 2$ -adrenoceptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity and related disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23:308–19.
- [84] Waldon K, Hill J, Termine C, Balottin U, Cavanna AE. Trials of pharmacological interventions for Tourette syndrome: a systematic review. *Behav Neurol* 2013;26:265–73.
- [85] Singer HS. Treatment of tics and Tourette syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2010;12:539–61.
- [86] Weisman H, Qureshi IA, Leckman JF, Scahill L, Bloch MH. Systematic review: pharmacological treatment of tic disorders – efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:1162–71.
- [87] Colpaert FC. Pharmacological characteristics of tremor, rigidity and hypokinesia induced by reserpine in rat. *Neuropharmacology* 1987;26:1431–40.
- [88] Bezard E, Brefel C, Tison F, et al. Effect of the alpha 2 adrenoceptor antagonist, idazoxan, on motor disabilities in MPTP-treated monkey. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999;23:1237–46.

- [89] Savola J-M, Hill M, Engstrom M, et al. Fipamezole (JP-1730) is a potent alpha2 adrenergic receptor antagonist that reduces levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:872–83.
- [90] Henry B, Fox SH, Peggs D, Crossman AR, Brotchie JM. The alpha2-adrenergic receptor antagonist idazoxan reduces dyskinesia and enhances anti-parkinsonian actions of L-dopa in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:744–53.
- [91] Domino EF, Ni L, Colpaert F, Marien M. Effects of (+/-)-idazoxan alone and in combination with L-DOPA methyl ester in MPTP-induced hemiparkinsonian monkeys. *Receptors Channels* 2003;9:335–8.
- [92] Brefel-Courbon C, Thalamas C, Saint Paul HP. α 2-adrenoceptor antagonists. *CNS Drugs* 1998;10:189–207.
- [93] Rascol O, Arnulf I, Peyro-Saint-Paul H, et al. Idazoxan, an alpha-2 antagonist, and L-DOPA-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:708–13.
- [94] Guiard BP, El Mansari M, Blier P. Cross-talk between dopaminergic and noradrenergic systems in the rat ventral tegmental area, locus ceruleus, and dorsal hippocampus. *Mol Pharmacol* 2008;74(5):1463–75.
- [95] Simon H, Le Moal M, Stinus L, Calas A. Anatomical relationships between the ventral mesencephalic tegmentum—a 10 region and the locus coeruleus as demonstrated by anterograde and retrograde tracing techniques. *J Neural Transm* 1979;44:77–86.
- [96] Lee A, Wissekerke AE, Rosin DL, Lynch KR. Localization of alpha2C-adrenergic receptor immunoreactivity in catecholaminergic neurons in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1998;84:1085–96.
- [97] Guiard BP, El Mansari M, Merali Z, Blier P. Functional interactions between dopamine, serotonin and norepinephrine neurons: an in-vivo electrophysiological study in rats with monoaminergic lesions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(5):625–39.
- [98] Ornstein K, Milon H, McRae-Degueurce A, Alvarez C, Berger B, Wurzner HP. Biochemical and radioautographic evidence for dopaminergic afferents of the locus coeruleus originating in the ventral tegmental area. *J Neural Transm* 1987;70:183–91.
- [99] Castrioto A, Funkiewiez A, Debû B, et al. Iowa gambling task impairment in Parkinson's disease can be normalised by reduction of dopaminergic medication after subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;13(3):287–305.
- [100] Antonelli F, Ko JH, Miyasaki J, et al. Dopamine-agonists and impulsivity in Parkinson's disease: impulsive choices vs. impulsive actions. *Hum Brain Mapp* 2014;35(6):2499–506.
- [101] Jahanshahi M. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on inhibitory and executive control over prepotent responses in Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci* 2013;25(7):118.
- [102] Kehagia AA, Housden CR, Regenthal R, Barker RA, Müller U, Rowe J, Sahakian BJ, Robbins TW. Targeting impulsivity in Parkinson's disease using atomoxetine. *Brain* 2014;137(7):1986–97.

6.2.4 Synthèse et perspectives

Les résultats de cette étude confirment que les patients parkinsoniens présentent un déficit exécutif spécifique qui se traduit par des TR anormalement longs dans des situations dans lesquelles ils sont censés réagir de façon automatique. Ce déficit est très spécifique aux situations dans lesquelles le déverrouillage (i.e., la désactivation des réseaux de l'inhibition automatique) relève d'une commande de contrôle interne. Tout se passe comme si le patient restait bloqué dans un état de contrôle inhibiteur, état finalement levé avec retard après identification de la cible. Au contraire, lorsqu'une amorce exogène informe de l'imminence de la présentation d'une cible, les patients sont parfaitement capables de lever l'inhibition proactive en réponse à l'amorce et de réagir de façon optimale à la cible. Outre la contribution qu'ils apportent au débat sur la dissociation entre mécanismes internes et externes de déclenchement du mouvement (Jahanshahi et al., 1995; Nachev et al., 2008; Thut et al., 2000), ces résultats rappellent à quel point il est important d'utiliser la condition de contrôle que nous proposons d'insérer systématiquement dans tous les designs (voir Chapitre 1).

Ce désordre est restauré par la SCP-NST. A la lumière du modèle amendé présenté dans le chapitre précédent, nous pouvons donc supposer que le NST joue un rôle pivot dans le contrôle inhibiteur contextuel non-sélectif. Le NST ne joue probablement pas un rôle global dans l'implémentation du contrôle (cette hypothèse prédit plutôt une impulsivité observable dans l'ensemble des conditions). Il ne joue probablement pas non plus un rôle de coupe-circuit consistant à relayer une information externe supposée lever le contrôle inhibiteur (cette hypothèse prédit un ralentissement spécifique dans les essais amorcés). Son rôle serait plus lié à la commutation volontaire d'un état contrôlé (i.e., inhibé) à un état de réactivité automatique (désinhibé). Cette conclusion est à certains égards évocatrice de précédents travaux chez le

singe (Isoda et Hikosaka, 2007), chez le sujet sain (Forstmann et al., 2010) et chez le patient parkinsonien (Benis et al., 2014; Wylie et al., 2010).

Enfin, nous avons mis en évidence que le fait d'abaisser artificiellement la concentration de NA via l'administration de clonidine a des effets parfaitement contraires à ceux de la SCP-NST : la clonidine remet le patient parkinsonien stimulé (« ON » SCP-NST) dans le même état de déficit exécutif que si la stimulation était éteinte (« OFF » SCP-NST). Ceci constitue un argument fort en faveur d'un effet spécifique de la NA sur le fonctionnement du NST. C'est à notre connaissance, la première fois qu'un tel lien est avancé entre NST, NA et dysfonctionnement exécutif chez l'homme et dans la maladie de parkinson. Cette relation n'aurait pas pu être mise en évidence sans l'utilisation de notre modèle théorique et de nos méthodes psychophysiques originales.

Deux perspectives cliniques se dégagent de ce travail. La première invite à envisager un traitement médicamenteux possédant le même mode d'action que la clonidine (agoniste alpha2 adrénergique) pour atténuer l'impulsivité induite par la SCP-NST (et potentiellement par le syndrome de dérégulation dopaminergique, Antonelli et Strafella, 2011). Ainsi, les patients traités sont susceptibles de bénéficier d'une réduction de leur symptomatologie, comme le suggèrent quelques indices tirés du traitement d'autres pathologies (Singer, 2010). La seconde perspective invite au contraire à envisager un traitement médicamenteux aux propriétés antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha2 pour pallier l'akinésie. La lenteur à l'initiation motrice pourrait être remédiée par le biais de la restauration de la fonction exécutive de déverrouillage « volontaire » du NST. Nous espérons que ces résultats sont suffisamment convaincants pour susciter l'intérêt d'études complémentaires en vue de la mise en œuvre d'essais cliniques.

Explorer la face cachée des mécanismes d'inhibition de réponse dans la maladie de Parkinson permet de révéler des relations sous-estimées mais porteuses de perspectives thérapeutiques encourageantes entre système noradrénergique, activité du noyau sous-thalamique et troubles de l'initiation du mouvement.

Conclusion Générale

Les mécanismes contribuant à empêcher le déclenchement d'une action non désirée ou potentiellement inappropriée sont certainement plus diversifiés que ne l'envisage le courant théorique dominant, qui considère que ces mécanismes sont sélectifs et réactifs, c'est-à-dire qu'ils sont uniquement déclenchés par les stimulations auxquelles il convient de ne pas répondre. La revue proposée dans le **Chapitre 1** montre que les méthodes classiquement utilisées ne permettent pas de révéler l'existence d'autres mécanismes potentiels, pour des raisons qui tiennent autant aux protocoles psychophysiques qu'aux techniques d'analyse de l'activité cérébrale utilisés. Dans le **Chapitre 2**, nous justifions notre choix de privilégier l'EEG pour étudier la dynamique cérébrale de ces mécanismes, et formulons des propositions d'adaptation des méthodes existantes. Celles-ci sont mises en œuvre dans le **Chapitre 3**, qui affirme l'existence dans la SMA de mécanismes inhibiteurs réactifs, contextuels mais non-sélectifs, destinés à empêcher toute réponse lorsque le contexte événementiel est incertain. Le **Chapitre 4** montre que le réglage de la sensibilité de ces processus d'inhibition automatique des activations automatiques s'opère par l'intermédiaire d'une activité proactive probablement initiée dans la même région, et également relayée à un large réseau médial. Le modèle psychologique et anatomo-fonctionnel est ébauché dans le **Chapitre 5**. La discussion de son originalité et de ses limites ouvre un champ de perspectives regroupant à la fois des enjeux de validation et d'expansion du modèle, et d'application au domaine clinique. Ces perspectives sont illustrées dans le **Chapitre 6**. Nous y montrons qu'il est indispensable de prendre en compte l'entrejeu des mécanismes exécutifs révélés dans la première partie du travail pour comprendre d'autres fonctions cognitives comme l'attention, ou pour comprendre les troubles du contrôle du mouvement observés dans des pathologies comme la maladie de Parkinson.

Les enjeux à long terme nous semblent considérables, au moins du point de vue de la quantité de travail nécessaire à la mise à l'épreuve de nos hypothèses (e.g., tester l'implication de l'inhibition automatique contextuelle dans toutes les fonctions cognitives testées au moyen du paradigme stimulus-réponse !). Mais nous allons dans un premier temps nous tourner vers des perspectives à plus court terme, centrées sur le perfectionnement de cette version « beta » de notre modèle. Nous voyons essentiellement deux axes à poursuivre :

En plus des enjeux cliniques qui nous motivent au premier chef, les investigations chez les patients parkinsoniens neurostimulés représentent une opportunité majeure de compréhension de l'organisation et du fonctionnement normal, à la condition toutefois de pouvoir accéder en même temps à l'activité du noyau stimulé et aux modulations d'activité engendrées dans le reste du cerveau. Ceci n'est aujourd'hui pas possible avec la résolution temporelle dont nous avons besoin pour identifier la dynamique de nos processus. Notre but est de parvenir à enregistrer des signaux EEG pendant la SCP-NST en même temps que des enregistrements électrophysiologiques intracérébraux. En réalité, cet objectif est en passe d'être atteint (Lio et al., soumis)¹¹. À terme, l'identification de marqueurs électroencéphalographiques robustes des dysfonctionnements pathologiques du contrôle de l'initiation motrice pourrait potentiellement conduire à modifier les stratégies diagnostiques la prise en charge thérapeutique de nombreux patients présentant des troubles de la réactivité.

Notre seconde perspective à court terme, qui est en réalité également déjà initiée, consiste à explorer la piste selon laquelle la variabilité des sites précis de stimulation dans le NST (territoires sensorimoteurs, associatifs, et limbiques) pourrait expliquer la variabilité des symptômes observés dans la maladie de Parkinson (Welter et al., 2014; Yelnik et al., 2007). Nous sommes convaincus qu'une meilleure compréhension des circuits ganglio-thalamo-

¹¹ Supprimer les artefacts de la SCP n'est pas une tâche aussi aisée que le prétendent certains auteurs (e.g., Cavanagh et al., 2011; Swann et al., 2011; Weiss et al., 2012). Nous proposons une combinaison de solutions, téléchargeable ici sous forme de logiciel libre : <http://sourceforge.net/projects/dbsfilt/files/>

corticaux et de leurs dysfonctionnements, ainsi que l'optimisation de la prise en charge thérapeutique des patients parkinsoniens, passent par ces développements.

C'est à ces problématiques, lourdes d'enjeux, que seront consacrées mes futures investigations expérimentales, dans la suite logique de ce travail doctoral.

Bibliographie

Albares M, Lio G, Criaud M, Anton J-L, Desmurget M, Boulinguez P (2014) The dorsal medial frontal cortex mediates automatic motor inhibition in uncertain contexts: Evidence from combined fMRI and EEG studies. *Hum Brain Mapp*. doi: 10.1002/hbm.22567.

Albert J, Lopez-Martin S, Antonio Hinojosa J, Carretie L (2013) Spatiotemporal characterization of response inhibition. *Neuroimage* 76:272–281.

Alexander GE, Crutcher MD (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13:266–271.

Anderson EJ, Husain M, Sumner P (2008) Human intraparietal sulcus (IPS) and competition between exogenous and endogenous saccade plans. *NeuroImage* 40:838–851.

Antonelli F, Ray N, Strafella AP (2011) Impulsivity and Parkinson's disease: more than just disinhibition. *J Neurol Sci* 310:202–207.

Aron AR (2007) The neural basis of inhibition in cognitive control. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry* 13:214–228.

Aron AR (2011) From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry* 69:e55–68.

Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW (2003) Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci* 6:115–116.

Aron AR, Poldrack RA (2006) Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus. *J Neurosci* 26:2424–2433.

Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA (2004) Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 8:170–177.

Aston-Jones G, Cohen JD (2005) Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine system in optimal performance. *J Comp Neurol* 493:99–110.

Azizian A, Freitas AL, Parvaz MA, Squires NK (2006) Beware misleading cues: perceptual similarity modulates the N2/P3 complex. *Psychophysiology* 43:253–260.

Ballanger B, van Eimeren T, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Boulinguez P, Pallecchia G, Houle S, Poon YY, Lang AE, Strafella AP (2009) Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann Neurol* 66:817–824.

Bari A, Robbins TW (2013a) Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Prog Neurobiol* 108:44–79.

Bari A, Robbins TW (2013b) Noradrenergic versus dopaminergic modulation of impulsivity, attention and monitoring behaviour in rats performing the stop-signal task. *Psychopharmacology (Berl)* 230:89–111.

Belujon P, Bezard E, Taupignon A, Bioulac B, Benazzouz A (2007) Noradrenergic Modulation of Subthalamic Nucleus Activity: Behavioral and Electrophysiological Evidence in Intact and 6-Hydroxydopamine-Lesioned Rats. *J Neurosci* 27:9595–9606.

Benis D, David O, Lachaux J-P, Seigneuret E, Krack P, Fraix V, Chabardès S, Bastin J (2014) Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease. *NeuroImage* 91:273–281.

Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M (2001) Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 124:2131–2146.

Boehler CN, Appelbaum LG, Krebs RM, Hopf JM, Woldorff MG (2010) Pinning down response inhibition in the brain--conjunction analyses of the Stop-signal task. *NeuroImage* 52:1621–1632.

Boehler CN, Appelbaum LG, Krebs RM, Hopf J-M, Woldorff MG (2012) The influence of different Stop-signal response time estimation procedures on behavior-behavior and brain-behavior correlations. *Behav Brain Res* 229:123–130.

Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S (2001) Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Clin Neurophysiol* 112:2224–2232.

Boulinguez P, Ballanger B, Granjon L, Benraiss A (2009) The paradoxical effect of warning on reaction time: Demonstrating proactive response inhibition with event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 120:730–737.

Boulinguez P, Jaffard M, Granjon L, Benraiss A (2008) Warning signals induce automatic EMG activations and proactive volitional inhibition: Evidence from analysis of error distribution in simple RT. *J Neurophysiol* 99:1572–1578.

Boy F, Clarke K, Sumner P (2008) Mask stimulus triggers inhibition in subliminal visuomotor priming. *Exp Brain Res* 190:111–116.

Boy F, Husain M, Sumner P (2010a) Unconscious inhibition separates two forms of cognitive control. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:11134–11139.

Boy F, Husain M, Singh KD, Sumner P (2010b) Supplementary motor area activations in unconscious inhibition of voluntary action. *Exp Brain Res* 206:441–448.

Boy F, Evans CJ, Edden RAE, Singh KD, Husain M, Sumner P (2010c) Individual Differences in Subconscious Motor Control Predicted by GABA Concentration in SMA. *Curr Biol* 20:1779–1785.

Boy F, Sumner P (2010) Tight Coupling Between Positive and Reversed Priming in the Masked Prime Paradigm. *J Exp Psychol-Hum Percept Perform* 36:892–905.

Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318:121–134.

Brass M, Derrfuss J, Forstmann B, von Cramon DY (2005) The role of the inferior frontal junction area in cognitive control. *Trends Cogn Sci* 9:314–316.

Brass M, Haggard P (2008) The what, when, whether model of intentional action. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry* 14:319–325.

Brown P (2006) Bad oscillations in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*:27–30.

Butter CM, Rapsak S, Watson RT, Heilman KM (1988) Changes in sensory inattention, directional motor neglect and “release” of the fixation reflex following a unilateral frontal lesion: a case report. *Neuropsychologia* 26:533–545.

Buzsáki G, Kaila K, Raichle M (2007) Inhibition and brain work. *Neuron* 56:771–783.

Cai W, Oldenkamp CL, Aron AR (2011) A proactive mechanism for selective suppression of response tendencies. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 31:5965–5969.

Callesen MB, Scheel-Krüger J, Kringelbach ML, Møller A (2013) A systematic review of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Park Dis* 3:105–138.

Carter CS, Van Veen V (2007) Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data. *Cogn Affect Behav Neurosci* 7:367–379.

Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, Shaw D, Shehzad Z, Di Martino A, Biswal B, Sonuga-Barke EJS, Rotrosen J, Adler LA, Milham MP (2008) Cingulate-Precuneus Interactions: A New Locus of Dysfunction in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 63:332–337.

Cavanagh JF, Wiecki TV, Cohen MX, Figueroa CM, Samanta J, Sherman SJ, Frank MJ (2011) Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nat Neurosci* 14:1462–1467.

Cavanna AE, Trimble MR (2006) The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain J Neurol* 129:564–583.

Chamberlain SR, Del Campo N, Dowson J, Müller U, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ (2007) Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 62:977–984.

Chamberlain SR, Müller U, Robbins TW, Sahakian BJ (2006) Neuropharmacological modulation of cognition. *Curr Opin Neurol* 19:607–612.

Chamberlain SR, Sahakian BJ (2007) The neuropsychiatry of impulsivity. *Curr Opin Psychiatry* 20:255–261.

Chambers CD, Bellgrove MA, Stokes MG, Henderson TR, Garavan H, Robertson IH, Morris AP, Mattingley JB (2006) Executive “brake failure” following deactivation of human frontal lobe. *J Cogn Neurosci* 18:444–455.

Chambers CD, Garavan H, Bellgrove MA (2009) Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev* 33:631–646.

Chen C-Y, Muggleton NG, Tzeng OJL, Hung DL, Juan C-H (2009) Control of prepotent responses by the superior medial frontal cortex. *NeuroImage* 44:537–545.

Chen X, Scangos KW, Stuphorn V (2010) Supplementary motor area exerts proactive and reactive control of arm movements. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 30:14657–14675.

Chevrier AD, Noseworthy MD, Schachar R (2007) Dissociation of response inhibition and performance monitoring in the stop signal task using event-related fMRI. *Hum Brain Mapp* 28:1347–1358.

Chikazoe J, Jimura K, Hirose S, Yamashita K, Miyashita Y, Konishi S (2009) Preparation to Inhibit a Response Complements Response Inhibition during Performance of a Stop-Signal Task. *J Neurosci* 29:15870–15877.

Clark CR, Geffen GM, Geffen LB (1986) Role of monoamine pathways in the control of attention: effects of droperidol and methylphenidate in normal adult humans. *Psychopharmacology (Berl)* 90:28–34.

Coull JT, Nobre AC, Frith CD (2001) The noradrenergic alpha2 agonist clonidine modulates behavioural and neuroanatomical correlates of human attentional orienting and alerting. *Cereb Cortex N Y N* 1991 11:73–84.

Coxon JP, Stinear CM, Byblow WD (2007) Selective inhibition of movement. *J Neurophysiol* 97:2480–2489.

Criaud M, Boulinguez P (2013) Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neurosci Biobehav Rev* 37:11–23.

Criaud M, Wardak C, Ben Hamed S, Ballanger B, Boulinguez P (2012) Proactive inhibitory control of response as the default state of executive control. *Front Psychol* 3:59.

Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW (2011) Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron* 69:680–694.

Dambacher F, Sack AT, Lobbestael J, Arntz A, Brugman S, Schuhmann T (2014) A network approach to response inhibition: dissociating functional connectivity of neural components involved in action restraint and action cancellation. *Eur J Neurosci* 39:821–831.

De Jong BM, Paans AMJ (2007) Medial versus lateral prefrontal dissociation in movement selection and inhibitory control. *Brain Res* 1132:139–147.

De Jong BM, van der Graaf FH, Paans AM (2001) Brain activation related to the representations of external space and body scheme in visuomotor control. *NeuroImage* 14:1128–1135.

De Jong BM, Willemsen AT, Paans AM (1999) Brain activation related to the change between bimanual motor programs. *NeuroImage* 9:290–297.

Delaville C, Chetrit J, Abdallah K, Morin S, Carroit L, De Deurwaerdère P, Benazzouz A (2012) Emerging dysfunctions consequent to combined monoaminergic depletions in parkinsonism. *Neurobiol Dis* 45:763–773.

Delaville C, Deurwaerdère PD, Benazzouz A (2011) Noradrenaline and Parkinson's disease. *Front Syst Neurosci* 5:31.

Desimone R, Duncan J (1995) Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci* 18:193–222.

Donders FC (1868) La vitesse des actes psychiques.

Donkers FCL, van Boxtel GJM (2004) The N2 in go/no-go tasks reflects conflict monitoring not response inhibition. *Brain Cogn* 56:165–176.

Drewe EA (1975) Go - no go learning after frontal lobe lesions in humans. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 11:8–16.

Duann J-R, Ide JS, Luo X, Li CR (2009) Functional connectivity delineates distinct roles of the inferior frontal cortex and presupplementary motor area in stop signal inhibition. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 29:10171–10179.

Duque J, Ivry RB (2009) Role of Corticospinal Suppression during Motor Preparation. *Cereb Cortex* 19:2013–2024.

Duque J, Labruna L, Verset S, Olivier E, Ivry RB (2012) Dissociating the Role of Prefrontal and Premotor Cortices in Controlling Inhibitory Mechanisms during Motor Preparation. *J Neurosci* 32:806–816.

Duque J, Lew D, Mazzocchio R, Olivier E, Ivry RB (2010) Evidence for Two Concurrent Inhibitory Mechanisms during Response Preparation. *J Neurosci* 30:3793–3802.

Eagle DM, Bari A, Robbins TW (2008) The neuropsychopharmacology of action inhibition: cross-species translation of the stop-signal and go/no-go tasks. *Psychopharmacology (Berl)* 199:439–456.

Eimer M (1993) Effects of Attention and Stimulus Probability on Erps in a Go/Nogo Task. *Biol Psychol* 35:123–138.

Eimer M (1995) Stimulus-response compatibility and automatic response activation: evidence from psychophysiological studies. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 21:837–854.

Eimer M, Schlaghecken F (1998) Effects of masked stimuli on motor activation: behavioral and electrophysiological evidence. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 24:1737–1747.

Eimer M, Schlaghecken F (2003) Response facilitation and inhibition in subliminal priming. *Biol Psychol* 64:7–26.

Engel AK, Fries P (2010) Beta-band oscillations-signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol* 20:156–165.

Enriquez-Geppert S, Konrad C, Pantev C, Huster RJ (2010) Conflict and inhibition differentially affect the N200/P300 complex in a combined go/nogo and stop-signal task. *NeuroImage* 51:877–887.

Erika-Florence M, Leech R, Hampshire A (2014) A functional network perspective on response inhibition and attentional control. *Nat Commun* 5:4073.

Falkenstein M, Hoormann J, Hohnsbein J (1999) ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychol (Amst)* 101:267–291.

Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI (2005) The activation of attentional networks. *NeuroImage* 26:471–479.

Fan J, Posner M (2004) Human attentional networks. *Psychiatr Prax* 31 Suppl 2:S210–214.

Favre E, Ballanger B, Thobois S, Broussolle E, Boulinguez P (2013) Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus, but not dopaminergic medication, improves proactive inhibitory control of movement initiation in Parkinson's disease. *Neurother J Am Soc Exp Neurother* 10:154–167.

Forstmann BU, Anwander A, Schäfer A, Neumann J, Brown S, Wagenmakers E-J, Bogacz R, Turner R (2010) Cortico-striatal connections predict control over speed and accuracy in perceptual decision making. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:15916–15920.

Forstmann BU, van den Wildenberg WPM, Ridderinkhof KR (2008) Neural mechanisms, temporal dynamics, and individual differences in interference control. *J Cogn Neurosci* 20:1854–1865.

Frank MJ (2006) Hold your horses: A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw* 19:1120–1136.

Frank MJ (2011) Computational models of motivated action selection in corticostriatal circuits. *Curr Opin Neurobiol* 21:381–386.

Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ (2007) Hold your horses: Impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 318:1309–1312.

Fuentes P, Barrós-Loscertales A, Bustamante JC, Rosell P, Costumero V, Ávila C (2012) Individual differences in the Behavioral Inhibition System are associated with orbitofrontal cortex and precuneus gray matter volume. *Cogn Affect Behav Neurosci* 12:491–498.

Gaetz W, Edgar JC, Wang DJ, Roberts TPL (2011) Relating MEG measured motor cortical oscillations to resting γ -aminobutyric acid (GABA) concentration. *NeuroImage* 55:616–621.

Garavan H, Hester R, Murphy K, Fassbender C, Kelly C (2006) Individual differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control. *Brain Res* 1105:130–142.

Garavan H, Ross TJ, Kaufman J, Stein EA (2003) A midline dissociation between error-processing and response-conflict monitoring. *NeuroImage* 20:1132–1139.

Garavan H, Ross TJ, Stein EA (1999) Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:8301–8306.

Gazzaley A, D’Esposito M (2007) Top-down modulation and normal aging. *Ann N Y Acad Sci* 1097:67–83.

Ghahremani DG, Lee B, Robertson CL, Tabibnia G, Morgan AT, Shetler ND, Brown AK, Monterosso JR, Aron AR, Mandelkern MA, Poldrack RA, London ED (2012) Striatal Dopamine D2/D3 Receptors Mediate Response Inhibition and Related Activity in Frontostriatal Neural Circuitry in Humans. *J Neurosci* 32:7316–7324.

Groppe DM, Makeig S, Kutas M (2009) Identifying reliable independent components via split-half comparisons. *NeuroImage* 45:1199–1211.

Gut-Fayand A, Dervaux A, Olié JP, Lôo H, Poirier MF, Krebs MO (2001) Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Res* 102:65–72.

Haegens S, Nâcher V, Luna R, Romo R, Jensen O (2011) α -Oscillations in the monkey sensorimotor network influence discrimination performance by rhythmical inhibition of neuronal spiking. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:19377–19382.

Hallet M (1989) Clinical neurophysiology of akinesia. *Rev Neurol (Paris)* 146:585–590.

Hallett PE (1978) Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision Res* 18:1279–1296.

Heyder K, Suchan B, Daum I (2004) Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta Psychol (Amst)* 115:271–289.

Hikosaka O, Isoda M (2010) Switching from automatic to controlled behavior: cortico-basal ganglia mechanisms. *Trends Cogn Sci* 14:154–161.

Hindriks R, van Putten MJAM (2013) Thalamo-cortical mechanisms underlying changes in amplitude and frequency of human alpha oscillations. *NeuroImage* 70:150–163.

Hofmann W, Schmeichel BJ, Baddeley AD (2012) Executive functions and self-regulation. *Trends Cogn Sci* 16:174–180.

Houeto JL, Karachi C, Mallet L, Pillon B, Yelnik J, Mesnage V, Welter ML, Navarro S, Pelissolo A, Damier P, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y (2005) Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:992–995.

Hsu T-Y, Tseng L-Y, Yu J-X, Kuo W-J, Hung DL, Tzeng OJL, Walsh V, Muggleton NG, Juan C-H (2011) Modulating inhibitory control with direct current stimulation of the superior medial frontal cortex. *NeuroImage* 56:2249–2257.

Hu S, Li C-SR (2012) Neural processes of preparatory control for stop signal inhibition. *Hum Brain Mapp* 33:2785–2796.

Hughes ME, Budd TW, Fulham WR, Lancaster S, Woods W, Rossell SL, Michie PT (2014) Sustained brain activation supporting stop-signal task performance. *Eur J Neurosci* 39:1363–1369.

Huster RJ, Enriquez-Geppert S, Lavallee CF, Falkenstein M, Herrmann CS (2013) Electroencephalography of response inhibition tasks: Functional networks and cognitive contributions. *Int J Psychophysiol* 87:217–233.

Hyvärinen A (2011) Testing the ICA mixing matrix based on inter-subject or inter-session consistency. *NeuroImage* 58:122–136.

Isoda M, Hikosaka O (2007) Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nat Neurosci* 10:240–248.

Jaffard M, Benraiss A, Longcamp M, Velay J-L, Boulinguez P (2007) Cueing method biases in visual detection studies. *Brain Res* 1179:106–118.

Jaffard M, Longcamp M, Velay J-L, Anton J-L, Roth M, Nazarian B, Boulinguez P (2008) Proactive inhibitory control of movement assessed by event-related fMRI. *NeuroImage* 42:1196–1206.

Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ (1995) Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain J Neurol* 118 (Pt 4):913–933.

Jahfari S, Stinear CM, Claffey M, Verbruggen F, Aron AR (2010) Responding with restraint: what are the neurocognitive mechanisms? *J Cogn Neurosci* 22:1479–1492.

Jahfari S, Verbruggen F, Frank MJ, Waldorp LJ, Colzato L, Ridderinkhof KR, Forstmann BU (2012) How Preparation Changes the Need for Top-Down Control of the Basal Ganglia When Inhibiting Premature Actions. *J Neurosci* 32:10870–10878.

Jahfari S, Waldorp L, van den Wildenberg WPM, Scholte HS, Ridderinkhof KR, Forstmann BU (2011) Effective connectivity reveals important roles for both the hyperdirect (fronto-subthalamic) and the indirect (fronto-striatal-pallidal) fronto-basal ganglia pathways during response inhibition. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 31:6891–6899.

Jensen O, Bonnefond M (2013) Prefrontal alpha- and beta-band oscillations are involved in rule selection. *Trends Cogn Sci* 17:10–12.

Jensen O, Goel P, Kopell N, Pohja M, Hari R, Ermentrout B (2005) On the human sensorimotor-cortex beta rhythm: sources and modeling. *NeuroImage* 26:347–355.

Jensen O, Mazaheri A (2010) Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Front Hum Neurosci* 4:186.

Jentsch JD, Taylor JR (1999) Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)* 146:373–390.

Jones SR, Pinto DJ, Kaper TJ, Kopell N (2000) Alpha-frequency rhythms desynchronize over long cortical distances: a modeling study. *J Comput Neurosci* 9:271–291.

Jonides J (1981) Voluntary versus automatic control over the mind's eye's movement. *Atten Perform IX* 9:187–203.

Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW (2014a) Revisiting the effects of Parkinson's disease and frontal lobe lesions on task switching: the role of rule reconfiguration. *J Neuropsychol* 8:53–74.

Kehagia AA, Housden CR, Regenthal R, Barker RA, Müller U, Rowe J, Sahakian BJ, Robbins TW (2014b) Targeting impulsivity in Parkinson's disease using atomoxetine. *Brain J Neurol* 137:1986–1997.

Kelly AMC, Hester R, Murphy K, Javitt DC, Foxe JJ, Garavan H (2004) Prefrontal-subcortical dissociations underlying inhibitory control revealed by event-related fMRI. *Eur J Neurosci* 19:3105–3112.

Kilavik BE, Zaepffel M, Brovelli A, MacKay WA, Riehle A (2013) The ups and downs of β oscillations in sensorimotor cortex. *Exp Neurol* 245:15–26.

Kim S-G, Richter W, Uğurbil K (1997) Limitations of temporal resolution in functional MRI. *Magn Reson Med* 37:631–636.

Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S (2007) EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev* 53:63–88.

Koechlin E, Ody C, Kouneiher F (2003) The Architecture of Cognitive Control in the Human Prefrontal Cortex. *Science* 302:1181–1185.

Koles ZJ (1998) Trends in EEG source localization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106:127–137.

Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Kikyo H, Kameyama M, Miyashita Y (1999) Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain J Neurol* 122 (Pt 5):981–991.

Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Sekihara K, Miyashita Y (1998) No-go dominant brain activity in human inferior prefrontal cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *Eur J Neurosci* 10:1209–1213.

Kornblum S, Hasbroucq T, Osman A (1990) Dimensional overlap: cognitive basis for stimulus-response compatibility: a model and taxonomy. *Psychol Rev* 97:253–270.

Kropotov JD, Ponomarev VA (2009) Decomposing N2 NOGO wave of event-related potentials into independent components. *NeuroReport* 20:1592–1596.

Kropotov JD, Ponomarev VA, Hollup S, Mueller A (2011) Dissociating action inhibition, conflict monitoring and sensory mismatch into independent components of event related potentials in GO/NOGO task. *NeuroImage* 57:565–575.

Kuhn A, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider G, Yarrow K, Brown P (2004) Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain* 127:735–746.

Kuhn S, Haggard P, Brass M (2009) Intentional inhibition: How the “veto-area” exerts control. *Hum Brain Mapp* Sept 15 2009 30:2834–2843.

Kurth F, Zilles K, Fox PT, Laird AR, Eickhoff SB (2010) A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct* 214:519–534.

Leichnetz GR (2001) Connections of the medial posterior parietal cortex (area 7m) in the monkey. *Anat Rec* 263:215–236.

Li CR, Huang C, Constable RT, Sinha R (2006) Imaging Response Inhibition in a Stop-Signal Task: Neural Correlates Independent of Signal Monitoring and Post-Response Processing. *J Neurosci* 26:186–192.

Li C-SR, Yan P, Sinha R, Lee T-W (2008) Subcortical processes of motor response inhibition during a stop signal task. *NeuroImage* 41:1352–1363.

Liddle PF, Kiehl KA, Smith AM (2001) Event-related fMRI study of response inhibition. *Hum Brain Mapp* 12:100–109.

Lio G, Boulinguez P (2013) Greater robustness of second order statistics than higher order statistics algorithms to distortions of the mixing matrix in blind source separation of human EEG: Implications for single-subject and group analyses. *NeuroImage* 67C:137–152.

Lo C-C, Boucher L, Paré M, Schall JD, Wang X-J (2009) Proactive inhibitory control and attractor dynamics in countermanding action: a spiking neural circuit model. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 29:9059–9071.

Logan GD (1994) On the ability to inhibit thought and action: A users' guide to the stop signal paradigm. Available at: <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1994-97487-005>.

Logan GD, Cowan WB (1984) On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychol Rev* 91:295–327.

Logothetis NK (2008) What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 453:869–878.

Lorincz ML, Kékesi KA, Juhász G, Crunelli V, Hughes SW (2009) Temporal framing of thalamic relay-mode firing by phasic inhibition during the alpha rhythm. *Neuron* 63:683–696.

Luck SJ, Chelazzi L, Hillyard SA, Desimone R (1997) Neural mechanisms of spatial selective attention in areas V1, V2, and V4 of macaque visual cortex. *J Neurophysiol* 77:24–42.

Makeig S (2002) Response: Event-related brain dynamics—unifying brain electrophysiology. *Trends Neurosci* 25:390.

Makeig S, Bell AJ, Jung T-P, Sejnowski TJ, others (1996) Independent component analysis of electroencephalographic data. *Adv Neural Inf Process Syst*:145–151.

Marien MR, Colpaert FC, Rosenquist AC (2004) Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases: a theory. *Brain Res Brain Res Rev* 45:38–78.

Mathewson KE, Lleras A, Beck DM, Fabiani M, Ro T, Gratton G (2011) Pulsed out of awareness: EEG alpha oscillations represent a pulsed-inhibition of ongoing cortical processing. *Front Psychol* 2:99.

Mazaheri A, DiQuattro NE, Bengson J, Geng JJ (2011) Pre-stimulus activity predicts the winner of top-down vs. bottom-up attentional selection. *PLoS One* 6:e16243.

Mazaheri A, Nieuwenhuis ILC, van Dijk H, Jensen O (2009) Prestimulus alpha and mu activity predicts failure to inhibit motor responses. *Hum Brain Mapp* 30:1791–1800.

McBride J, Boy F, Husain M, Sumner P (2012) Automatic motor activation in the executive control of action. *Front Hum Neurosci* 6 Available at: http://www.frontiersin.org/Human_Neuroscience/10.3389/fnhum.2012.00082/abstract.

McNab F, Leroux G, Strand F, Thorell L, Bergman S, Klingberg T (2008) Common and unique components of inhibition and working memory: an fMRI, within-subjects investigation. *Neuropsychologia* 46:2668–2682.

Menon V, Adleman N, White C, Glover G, Reiss A (2001) Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Hum Brain Mapp* 12:131–143.

Mink JW (1996) The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 50:381–425.

Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD (2000) The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cognit Psychol* 41:49–100.

Moran J, Desimone R (1985) Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex. *Science* 229:782–784.

Moreau C et al. (2012) Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson’s disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 11:589–596.

Mostofsky SH, Schafer JGB, Abrams MT, Goldberg MC, Flower AA, Boyce A, Courtney SM, Calhoun VD, Kraut MA, Denckla MB, Pekar JJ (2003) fMRI evidence that the neural basis of response inhibition is task-dependent. *Brain Res Cogn Brain Res* 17:419–430.

Nachev P, Kennard C, Husain M (2008) Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci* 9:856–869.

Nagahama Y, Okada T, Katsumi Y, Hayashi T, Yamauchi H, Sawamoto N, Toma K, Nakamura K, Hanakawa T, Konishi J, Fukuyama H, Shibasaki H (1999) Transient Neural Activity in the Medial Superior Frontal Gyrus and Precuneus Time Locked with Attention Shift between Object Features. *NeuroImage* 10:193–199.

Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H (1996) Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 16:2671–2683.

Nambu A, Tokuno H, Takada M (2002) Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal “hyperdirect” pathway. *Neurosci Res* 43:111–117.

Nigg JT (2000) On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychol Bull* 126:220–246.

Nigg JT (2001) Is ADHD a disinhibitory disorder? *Psychol Bull* 127:571–598.

Nobre AC, Gitelman DR, Dias EC, Mesulam MM (2000) Covert visual spatial orienting and saccades: overlapping neural systems. *NeuroImage* 11:210–216.

Norman DA, Shallice T (1986) Attention to Action. In: *Consciousness and Self-Regulation* (Davidson RJ, Schwartz GE, Shapiro D, eds), pp 1–18. Springer US. Available at: http://link.springer.com.gate1.inist.fr/chapter/10.1007/978-1-4757-0629-1_1.

Obeso I, Robles N, Marrón EM, Redolar-Ripoll D (2013) Dissociating the Role of the pre-SMA in Response Inhibition and Switching: A Combined Online and Offline TMS Approach. *Front Hum Neurosci* 7:150.

Ollat H (2005) Les fonctions du cortex cingulaire antérieur dorsal. *NPTD* 26:15–21.

Oswal A, Brown P, Litvak V (2013) Synchronized neural oscillations and the pathophysiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 26:662–670.

Parent A, Hazrati LN (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev* 20:128–154.

Pessoa L, Gutierrez E, Bandettini P, Ungerleider L (2002) Neural correlates of visual working memory: fMRI amplitude predicts task performance. *Neuron* 35:975–987.

Pessoa L, Kastner S, Ungerleider LG (2003) Neuroimaging Studies of Attention: From Modulation of Sensory Processing to Top-Down Control. *J Neurosci* 23:3990–3998.

Picton TW, Stuss DT, Alexander MP, Shallice T, Binns MA, Gillingham S (2007) Effects of focal frontal lesions on response inhibition. *Cereb Cortex N Y N* 1991 17:826–838.

Pine A, Shiner T, Seymour B, Dolan RJ (2010) Dopamine, time, and impulsivity in humans. *J Neurosci* 30:8888–8896.

Posner MI (1978) *Chronometric explorations of mind*. Lawrence Erlbaum. Available at: <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1980-02340-000>.

Posner MI (1980) Orienting of attention. *Q J Exp Psychol* 32:3–25.

Potenza MN, Leung H-C, Blumberg HP, Peterson BS, Fulbright RK, Lacadie CM, Skudlarski P, Gore JC (2003) An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 160:1990–1994.

Ray NJ, Strafella AP (2013) Imaging impulse control disorders in Parkinson's disease and their relationship to addiction. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 120:659–664.

Requin J, Riehle A (1995) Neural correlates of partial transmission of sensorimotor information in the cerebral cortex. *Acta Psychol (Amst)* 90:81–95.

Ridderinkhof KR (2002) Micro- and macro-adjustments of task set: activation and suppression in conflict tasks. *Psychol Res* 66:312–323.

Robbins TW (2000) From arousal to cognition: the integrative position of the prefrontal cortex. *Prog Brain Res* 126:469–483.

Rodriguez-Oroz MC, López-Azcárate J, Garcia-Garcia D, Alegre M, Toledo J, Valencia M, Guridi J, Artieda J, Obeso JA (2011) Involvement of the subthalamic nucleus in impulse control disorders associated with Parkinson's disease. *Brain J Neurol* 134:36–49.

Rubia K, Lee F, Cleare AJ, Tunstall N, Fu CHY, Brammer M, McGuire P (2005) Tryptophan depletion reduces right inferior prefrontal activation during response inhibition in fast, event-related fMRI. *Psychopharmacology (Berl)* 179:791–803.

Rubia K, Russell T, Overmeyer S, Brammer MJ, Bullmore ET, Sharma T, Simmons A, Williams SC, Giampietro V, Andrew CM, Taylor E (2001) Mapping motor inhibition: conjunctive brain activations across different versions of go/no-go and stop tasks. *NeuroImage* 13:250–261.

Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Taylor E (2003) Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *NeuroImage* 20:351–358.

Rushworth MFS, Buckley MJ, Behrens TEJ, Walton ME, Bannerman DM (2007) Functional organization of the medial frontal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 17:220–227.

Rushworth MFS, Johansen-Berg H, Göbel SM, Devlin JT (2003) The left parietal and premotor cortices: motor attention and selection. *NeuroImage* 20 Suppl 1:S89–100.

Rushworth MFS, Taylor PCJ (2007) A paradoxical role for inhibition in initiation. *Neuron* 54:669–670.

Rushworth MFS, Walton ME, Kennerley SW, Bannerman DM (2004) Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 8:410–417.

Sapir A, D'Avossa G, McAvoy M, Shulman GL, Corbetta M (2005) Brain signals for spatial attention predict performance in a motion discrimination task. *Proc Natl Acad Sci* 102:17810–17815.

Sara SJ (2009) The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci* 10:211–223.

Sebastian A, Pohl MF, Klöppel S, Feige B, Lange T, Stahl C, Voss A, Klauer KC, Lieb K, Tüscher O (2013) Disentangling common and specific neural subprocesses of response inhibition. *NeuroImage* 64:601–615.

Sharp DJ, Bonnaire V, De Boissezon X, Beckmann CF, James SG, Patel MC, Mehta MA (2010) Distinct frontal systems for response inhibition, attentional capture, and error processing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:6106–6111.

Siegel M, Donner TH, Engel AK (2012) Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat Rev Neurosci* 13:121–134.

Siegel M, Engel AK, Donner TH (2011) Cortical network dynamics of perceptual decision-making in the human brain. *Front Hum Neurosci* 5:21.

Simmonds DJ, Pekar JJ, Mostofsky SH (2008) Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia* 46:224–232.

Singer HS (2010) Treatment of tics and Tourette syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 12:539–561.

Stein E, Bar-Gad I (2013) β oscillations in the cortico-basal ganglia loop during parkinsonism. *Exp Neurol* 245:52–59.

Stinear CM, Barber PA, Coxon JP, Verryt TS, Acharya PP, Byblow WD (2009) Repetitive stimulation of premotor cortex affects primary motor cortex excitability and movement preparation. *Brain Stimulat* 2:152–162.

Stuphorn V, Brown JW, Schall JD (2010) Role of supplementary eye field in saccade initiation: executive, not direct, control. *J Neurophysiol* 103:801–816.

Stuphorn V, Emeric EE (2012) Proactive and reactive control by the medial frontal cortex. *Front Neuroengineering* 5:9.

Sumner P (2008) Mask-induced priming and the negative compatibility effect. *Exp Psychol* 55:133–141.

Sumner P, Husain M (2008) At the Edge of Consciousness: Automatic Motor Activation and Voluntary Control. *Neuroscientist* 14:474–486.

Sumner P, Nachev P, Morris P, Peters AM, Jackson SR, Kennard C, Husain M (2007) Human medial frontal cortex mediates unconscious inhibition of voluntary action. *Neuron* 54:697–711.

Swann N, Poizner H, Houser M, Gould S, Greenhouse I, Cai W, Strunk J, George J, Aron AR (2011) Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Alters the Cortical Profile of Response Inhibition in the Beta Frequency Band: A Scalp EEG Study in Parkinson's Disease. *J Neurosci* 31:5721–5729.

Swann N, Tandon N, Canolty R, Ellmore TM, McEvoy LK, Dreyer S, DiSano M, Aron AR (2009) Intracranial EEG reveals a time- and frequency-specific role for the right inferior frontal gyrus and primary motor cortex in stopping initiated responses. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 29:12675–12685.

Swick D, Ashley V, Turken U (2011) Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *Neuroimage* 56:1655–1665.

Swick D, Chatham CH (2014) Ten years of inhibition revisited. *Front Hum Neurosci* 8:329.

Tachibana H, Aragane K, Miyata Y, Sugita M (1997) Electrophysiological analysis of cognitive slowing in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 149:47–56.

Tang A (2010) Applications of second order blind identification to high-density EEG-based brain imaging: a review. In: *Advances in Neural Networks-ISNN 2010*, pp 368–377. Springer.

Tanji J, Mushiake H (1996) Comparison of neuronal activity in the supplementary motor area and primary motor cortex. *Cogn Brain Res* 3:143–150.

Thobois S, Hotton GR, Pinto S, Wilkinson L, Limousin-Dowsey P, Brooks DJ, Jahanshahi M (2007) STN stimulation alters pallidal-frontal coupling during response selection under competition. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* 27:1173–1184.

Thut G, Hauert C-A, Viviani P, Morand S, Spinelli L, Blanke O, Landis T, Michel C (2000) Internally driven vs. externally cued movement selection: a study on the timing of brain activity. *Cogn Brain Res* 9:261–269.

Vallesi A, McIntosh AR, Alexander MP, Stuss DT (2009) fMRI evidence of a functional network setting the criteria for withholding a response. *NeuroImage* 45:537–548.

Van den Wildenberg WPM, van Boxtel GJM, van der Molen MW, Bosch DA, Speelman JD, Brunia CHM (2006) Stimulation of the subthalamic region facilitates the selection and inhibition of motor responses in Parkinson's disease. *J Cogn Neurosci* 18:626–636.

Van Veen V, Carter CS (2002) The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiol Behav* 77:477–482.

Verbruggen F, Logan GD (2008a) Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends Cogn Sci* 12:418–424.

Verbruggen F, Logan GD (2008b) Automatic and controlled response inhibition: associative learning in the go/no-go and stop-signal paradigms. *J Exp Psychol Gen* 137:649–672.

Verbruggen F, Logan GD (2009) Models of response inhibition in the stop-signal and stop-change paradigms. *Neurosci Biobehav Rev* 33:647–661.

Verbruggen F, Stevens T, Chambers CD (2014) Proactive and Reactive Stopping When Distracted: An Attentional Account. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*.

Vink M, Kahn RS, Raemaekers M, van den Heuvel M, Boersma M, Ramsey NF (2005) Function of striatum beyond inhibition and execution of motor responses. *Hum Brain Mapp* 25:336–344.

Walker R, Husain M, Hodgson TL, Harrison J, Kennard C (1998) Saccadic eye movement and working memory deficits following damage to human prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 36:1141–1159.

Wang M, Zhu Y, Li J, Weng X (2007) Functional magnetic resonance imaging of whole brain related to motor preparation and execution. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 87:971–974.

Wardak C (2011) The Role of the Supplementary Motor Area in Inhibitory Control in Monkeys and Humans. *J Neurosci* 31:5181–5183.

Wardak C, Ramanoël S, Guipponi O, Boulinguez P, Ben Hamed S (2012) Proactive inhibitory control varies with task context. *Eur J Neurosci* 36:3568–3579.

Weiss D, Breit S, Hoppe J, Hauser A-K, Freudenstein D, Krüger R, Sauseng P, Govindan RB, Gerloff C (2012) Subthalamic nucleus stimulation restores the efferent cortical drive to muscle in parallel to functional motor improvement. *Eur J Neurosci* 35:896–908.

Welter M-L et al. (2014) Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 82:1352–1361.

Welter M-L, Westby GWM, Chastan N (2010) Gait and balance disorders in patients with atypical parkinsonian syndromes. *Rev Neurol (Paris)* 166:188–195.

Whittington MA, Traub RD, Kopell N, Ermentrout B, Buhl EH (2000) Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics. *Int J Psychophysiol* 38:315–336.

Witte EA, Marrocco RT (1997) Alteration of brain noradrenergic activity in rhesus monkeys affects the alerting component of covert orienting. *Psychopharmacology (Berl)* 132:315–323.

Wylie SA, Ridderinkhof KR, Eckerle MK, Manning CA (2007) Inefficient response inhibition in individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 45:1408–1419.

Wylie SA, Ridderinkhof KR, Elias WJ, Frysinger RC, Bashore TR, Downs KE, van Wouwe NC, van den Wildenberg WPM (2010) Subthalamic nucleus stimulation influences expression and suppression of impulsive behaviour in Parkinson's disease. *Brain J Neurol* 133:3611–3624.

Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tandé D, Karachi C, Ayache N, Cornu P, Agid Y (2007) A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *NeuroImage* 34:618–638.

Zandbelt BB, van Buuren M, Kahn RS, Vink M (2011) Reduced proactive inhibition in schizophrenia is related to corticostriatal dysfunction and poor working memory. *Biol Psychiatry* 70:1151–1158.

Zandbelt BB, Vink M (2010) On the Role of the Striatum in Response Inhibition. *PLoS ONE* 5:e13848.

Zanto TP, Gazzaley A (2009) Neural suppression of irrelevant information underlies optimal working memory performance. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 29:3059–3066.

Zhang S, Li CR (2012) Functional networks for cognitive control in a stop signal task: independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 33:89–104.

Zhang Y, Chen Y, Bressler SL, Ding M (2008) Response preparation and inhibition: the role of the cortical sensorimotor beta rhythm. *Neuroscience* 156:238–246.

Zheng D, Oka T, Bokura H, Yamaguchi S (2008) The key locus of common response inhibition network for no-go and stop signals. *J Cogn Neurosci* 20:1434–1442.