



HAL
open science

Physiopathologie des troubles de la sélectivité attentionnelle dans la maladie de Parkinson : rôle des processus de capture et de contrôle volontaire de l'attention

Agnès Annic

► **To cite this version:**

Agnès Annic. Physiopathologie des troubles de la sélectivité attentionnelle dans la maladie de Parkinson : rôle des processus de capture et de contrôle volontaire de l'attention. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2014. Français. NNT : 2014LIL2S046 . tel-01193180

HAL Id: tel-01193180

<https://theses.hal.science/tel-01193180>

Submitted on 4 Sep 2015

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 DU DROIT ET DE LA SANTE DE LILLE II
ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE II

Discipline : *Neurosciences*

Présentée et soutenue publiquement par

Agnès ANNIC

Le 6 octobre 2014

**PHYSIOPATHOLOGIE DES TROUBLES DE LA SELECTIVITE ATTENTIONNELLE
DANS LA MALADIE DE PARKINSON : ROLE DES PROCESSUS DE CAPTURE ET DE
CONTROLE VOLONTAIRE DE L'ATTENTION**

Composition du jury

Jean-Philippe LACHAUX	Directeur de Recherche INSERM, U1028, Lyon	Rapporteur
Paul SAULEAU	Maître de Conférences des Universités, EA 4712, Rennes	Rapporteur
Pierre BURBAUD	Professeur des Universités, UMR 5293, Bordeaux	Examineur
Luc DEFEBVRE	Professeur des Universités, EA 1046, Lille	Examineur
Arnaud DELVAL	Maître de Conférences des Universités, EA 1046, Lille	Examineur
Kathy DUJARDIN	Professeur des Universités, EA 1046, Lille	Directeur

A mes parents,
Que j'aime et respecte plus que tout

Je remercie vivement mes rapporteurs

Monsieur le Docteur Jean-Philippe LACHAUX,

C'est un honneur que vous ayez accepté de juger ce travail. Je vous adresse tous mes remerciements. Vos remarques seront, je n'en doute pas, constructives.

Monsieur le Docteur Paul SAULEAU,

Je suis honorée que vous ayez accepté d'évaluer ce travail. Je vous remercie du temps que vous y avez consacré. Vos critiques seront très utiles.

Ainsi que les autres membres du jury

Monsieur le Professeur Pierre BURBAUD,

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Votre avis sera d'un grand intérêt.

Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE,

Je tiens à vous remercier pour votre encadrement et la confiance que vous m'avez accordée dès le début de mon internat. Vous avez réussi à me transmettre très rapidement votre intérêt pour la pathologie extra-pyramidale. Mes deux années de clinicat dans le service de Neurologie A auront été riches d'enseignement.

Monsieur le Docteur Arnaud DELVAL,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail, dont tu as pu suivre, de loin, l'évolution. Ton analyse et tes commentaires seront les bienvenus.

Madame le Professeur Kathy DUJARDIN,

Je tiens à vous exprimer mon plus profond respect et ma gratitude. Je vous suis extrêmement reconnaissante de m'avoir fait confiance dès le début de notre collaboration en 2008 dans le cadre du Master 1. Je vous remercie pour votre encadrement et votre soutien sans faille. J'ai vraiment apprécié de travailler à vos côtés, j'ai beaucoup appris, et je ne garderai que d'excellents souvenirs.

Je tiens à remercier l'ensemble des personnes ayant contribué de près ou de loin à ce travail

Perrine,

Tout simplement un énorme merci. Tu as toujours été là, dans les bons moments comme dans les plus difficiles. Ton expérience a été d'une grande aide. Par ailleurs, j'ai été ravie de partager ton bureau pendant un an. Nos chemins se séparent mais j'espère que nous resterons en contact !

Jean-Louis,

Tu as été présent depuis le début. Merci beaucoup pour ton implication et tes conseils dans toutes les étapes de ce travail. Ton aide a été indispensable et précieuse !

Monsieur le Professeur Philippe DERAMBURE,

Je vous remercie sincèrement de m'avoir accueillie dans votre service en tant qu'assistante hospitalo-universitaire. Je compte bien mettre à profit tout ce que j'ai appris pendant ces deux années au cours desquelles j'ai pu parfaire ma formation en explorations fonctionnelles. Merci également de m'avoir permis de réaliser cette thèse dans les meilleures conditions.

Behnam,

Je te remercie pour ta participation active concernant l'analyse des données.

Et aussi : Marie DELLIAUX, Anne-Sophie CARETTE, Lucie PLOMHAUSE, Nathalie PECHEUX, Claire TRUBERT

Je remercie surtout l'ensemble des patients et témoins qui m'ont accordé leur temps pour ce travail

TABLE DES MATIERES

Abréviations	8
Résumé.....	10
Introduction générale	14
Chapitre 1 : La maladie de Parkinson.....	16
I. Epidémiologie	16
II. Caractéristiques cliniques de la maladie de Parkinson.....	16
III. Physiopathologie de la maladie de Parkinson	17
IV. Troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson.....	25
A. Présentation clinique.....	25
B. Physiopathologie des troubles cognitifs	29
Chapitre 2 : L'attention : un processus cognitif fondamental.....	31
I. Définition de l'attention	31
II. Composantes de l'attention	32
III. Bases neurobiologiques	33
IV. Exploration de l'attention	35
Chapitre 3 : Méthodes d'exploration de l'attention en neurophysiologie	36
I. Généralités concernant les méthodes d'exploration en neurophysiologie...36	
A. Bases physiologiques de l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale	36
B. Analyse de l'activité évoquée.....	47
C. Analyse de l'activité induite	50
1. Analyse de la puissance du signal	51
2. Analyse du niveau de cohérence	52
D. Rôles des rythmes corticaux dans les processus cognitifs	54
1. Le rythme delta.....	54
2. Le rythme thêta.....	54
3. Le rythme alpha.....	55
4. Le rythme bêta.....	55
5. Le rythme gamma.....	55
II. Exploration neurophysiologique des processus attentionnels.....	55
A. Les potentiels évoqués cognitifs	55
1. L'onde N200	56
2. L'onde P300	57

B.	L'inhibition par le <i>prepulse</i>	59
1.	Généralités	59
2.	Facteurs influençant le PPI	60
a.	Intervalle <i>prepulse-pulse</i>	60
b.	Intensité du <i>prepulse</i> et du <i>pulse</i>	61
c.	L'attention	61
d.	Modulation pharmacologique	64
e.	Modulation hormonale	65
3.	Bases neurobiologiques du PPI	66
a.	Etudes chez l'animal	66
b.	Etudes chez l'Homme	67
III.	Exploration neurophysiologique de l'attention dans la maladie de Parkinson	69
	Chapitre 4 : Objectifs	71
	Chapitre 5 : Méthodologie commune aux trois études.....	74
I.	Sujets	74
II.	Procédure et tâche	78
A.	La tâche contrôle	78
B.	La tâche attentionnelle de CPT	78
III.	Acquisition des signaux électrophysiologiques	82
IV.	Analyse des signaux	83
A.	Potentiels évoqués : PEA et P300	83
B.	Analyse temps-fréquence	84
1.	ERSP	84
2.	ITC	86
V.	Analyse statistique	87
A.	Données comportementales	87
B.	%PPI des composantes N100 et P200 du PEA	87
C.	Onde P300	88
D.	%PPI de la puissance spectrale et valeurs de l'ITC selon la bande de fréquence	88
	Chapitre 6 : Etude de l'influence de la sélectivité attentionnelle sur l'inhibition de la réponse corticale évoquée (étude 1).....	90
I.	Introduction	90
II.	Eléments méthodologiques spécifiques à cette étude	90

A.	swLORETA et localisation des sources du PEA.....	91
B.	Analyses statistiques	92
1.	Sources de N100 et P200 du PEA.....	92
2.	Modulation attentionnelle des générateurs	92
a.	Tâche contrôle versus tâche attentionnelle de CPT.....	92
b.	Comparaison entre les conditions de mobilisation de l'attention dans la tâche attentionnelle de CPT	93
III.	Manuscrit	94
IV.	Conclusion	95
	Chapitre 7 : Etude des effets de la sélectivité attentionnelle sur l'inhibition des rythmes corticaux (étude 1bis)	96
I.	Introduction	96
II.	Eléments méthodologiques spécifiques à cette étude	97
III.	Manuscrit	97
IV.	Conclusion	128
	Chapitre 8 : Effet du vieillissement sur le processus de filtrage sensoriel (étude 2)	129
I.	Introduction	129
II.	Eléments méthodologiques spécifiques à cette étude	130
III.	Manuscrit	130
IV.	Conclusion	166
	Chapitre 9 : Etude du filtrage sensoriel dans la maladie de Parkinson (étude 3)	167
I.	Introduction	167
II.	Eléments méthodologiques spécifiques à cette étude	168
III.	Manuscrit	168
IV.	Conclusion	201
	Discussion générale	202
I.	Modulation par l'attention du processus de filtrage sensori-cognitif : étude chez les sujets sains	203
A.	Sujets sains jeunes	203
B.	Sujets sains âgés.....	207
II.	Modulation par l'attention du processus de filtrage sensori-cognitif : étude dans la maladie de Parkinson	208
A.	La puissance spectrale	208
B.	Le niveau de cohérence.....	212

C.	Intérêt de l'étude de l'activité induite dans la maladie de Parkinson	213
III.	Considérations méthodologiques	213
A.	Construction du paradigme	213
B.	Evaluation localisée du filtrage sensori-cognitif	215
	Conclusion et perspectives	217
	Références	219
	Annexes	244
	Annexe 1 : Critères diagnostiques de la maladie de Parkinson	244
	Annexe 2 : Examen des fonctions cognitives	246
	Annexe 3 : Onde P300 chez les sujets sains jeunes	249
	Annexe 4 : Onde P300 chez les témoins sains âgés	253
	Annexe 5 : Onde P300 chez les patients parkinsoniens	257

ABREVIATIONS

COMT	Catechol-O-méthyl-transférase
CPT	<i>Continuous performance test</i>
EEG	Electroencéphalographie
ERSP	<i>Event-Related Spectral Perturbation</i>
GABA	Acide gamma-amino butyrique
GPe	<i>Globus pallidus externe</i>
GPi	<i>Globus pallidus interne</i>
ITC	<i>InterTrial Coherence</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LARS	<i>Lille Apathy Rating Scale</i>
LORETA	<i>Low Resolution Electrical Tomography</i>
MADRS	<i>Montgomery and Asberg Depression Rating Scale</i>
MCI	<i>Mild cognitif impairment</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MP	Maladie de Parkinson
N100	Composante N100 des potentiels évoqués auditifs
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NST	Noyau subthalamique
P200	Composante P200 des potentiels évoqués auditifs
P300	Composante P300 des potentiels évoqués cognitifs
P	<i>Pulse</i>
PE	Potentiel évoqué

PEA	Potentiel évoqué auditif
PEC	Potentiel évoqué cognitif
PP	<i>Prepulse</i>
PPI	Inhibition par le <i>prepulse</i>
sLORETA	<i>Standardized Low Resolution Electrical Tomography</i>
SNC	Substance noire compacte
SNr	Substance noire réticulée
swLORETA	<i>Standardized-weighted Low Resolution Electrical Tomography</i>
TEP	Tomographie par émission de positons
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
VEOG	Electro-oculogramme vertical

RESUME

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième affection neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle se caractérise par un dysfonctionnement du système des ganglions de la base, en rapport avec une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte. A côté des symptômes moteurs, la MP s'accompagne de troubles cognitifs, en particulier une altération des capacités de sélectivité attentionnelle. Ce déficit attentionnel se traduit par des difficultés à sélectionner les informations pertinentes pour la conduite en cours et peut entraîner des troubles cognitifs légers. L'origine des troubles attentionnels reste imprécise : on ignore s'ils résultent d'une défaillance des mécanismes volontaires d'orientation de l'attention ou d'une perturbation des processus automatiques de capture attentionnelle.

Le filtrage sensoriel permet de focaliser notre attention grâce à une sélection des informations pertinentes pour l'action en cours et une inhibition des informations non pertinentes. Il peut être exploré en neurophysiologie par le paradigme d'inhibition par le *prepulse* (PPI). Ce dernier correspond à l'atténuation de la réponse motrice et corticale suite à la présentation d'un stimulus sursautant (*pulse*) lorsque celui-ci est précédé de quelques millisecondes d'un stimulus non sursautant (*prepulse*). Le PPI est influencé par l'attention, son amplitude étant majorée lorsque l'attention est portée volontairement sur le *prepulse*. De plus, le processus de filtrage implique les noyaux gris centraux.

L'objectif général était donc de mieux caractériser la nature des troubles de la sélectivité attentionnelle dans la MP grâce à un paradigme actif de PPI au cours duquel la réponse corticale au *pulse* était enregistrée. Nous faisons l'hypothèse que les parkinsoniens présenteraient une inhibition plus faible que les témoins sains. En cas de défaillance de la mobilisation volontaire des ressources attentionnelles, l'inhibition de la réponse corticale au *pulse* devrait être moins importante lorsque les ressources attentionnelles allouées au traitement du *prepulse* mettent en jeu la mobilisation volontaire de l'attention. A l'inverse, en cas de défaut de capture

attentionnelle, l'inhibition de la réponse serait moins importante lorsque le traitement du *prepulse* implique les processus automatiques de capture.

Pour répondre à cet objectif, nous avons dans un premier temps développé et validé un paradigme actif de PPI au cours duquel l'effet de la mobilisation volontaire de l'attention et de la capture attentionnelle sur le processus de filtrage sensoriel a été évalué. Pour ce faire, 26 témoins sains jeunes ont bénéficié d'un électroencéphalogramme à haute résolution tout en réalisant une tâche attentionnelle sur laquelle a été greffé un paradigme actif de PPI. Nous avons recueilli la réponse corticale évoquée et induite par la présentation du *pulse*. Seize témoins sains âgés, 16 patients parkinsoniens sans trouble cognitif et 16 patients avec troubles cognitifs légers ont bénéficié du même enregistrement au cours de la même tâche attentionnelle.

Chez les témoins sains jeunes, nous avons montré que les processus de mobilisation volontaire de l'attention et de capture attentionnelle modulaient de façon différentielle la réponse évoquée et induite par la présentation du *pulse*. Au cours du vieillissement, nous avons observé une meilleure sensibilité de la réponse corticale induite, ce qui nous a conduit à choisir ce marqueur cortical pour évaluer le filtrage sensoriel dans la MP. Nos résultats montrent une réduction de l'inhibition de la réponse induite chez les parkinsoniens avec troubles cognitifs légers, confirmant la distractibilité. La MP s'accompagne aussi d'une altération dans la génération des oscillations corticales dans la bande de fréquence thêta quand la focalisation de l'attention est engagée.

Parkinson's disease (PD) is the most frequent neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease. It is characterized by degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta, causing a progressive loss of dopamine neurotransmission within the basal ganglia. Apart from motor symptoms, PD patients have cognitive disorders. Namely, focused attention is impaired and PD patients fail to select task-relevant information, leading sometimes to mild cognitive impairment (MCI). The origin of this impairment is still debated: PD-related selective attention deficit may be due either to a failure of goal-directed or stimulus-driven attention.

Sensory gating helps the individuals to selectively allocate their attentional resources to salient stimuli and to inhibit irrelevant information. One of the physiological markers of this process is referred to as prepulse inhibition (PPI). It corresponds to the attenuation of the motor and cortical responses to a startling stimulus (the pulse) when a non-startling stimulus (the prepulse) precedes the pulse by few milliseconds. PPI can be modulated by attention, its magnitude being greater after a to-be attended prepulse. Moreover, PPI is mediated by basal ganglia.

The main aim of this work was to better identify the mechanisms involved in selective attention deficits in PD. We used an active PPI paradigm and recorded the cortical response to the pulse. We assumed that PD patients would exhibit a lower inhibition of the cortical response than healthy controls. If attention deficits in PD are related to an impairment of goal-directed attention, PD patients would exhibit lower inhibition after a to-be-attended prepulse than in the other conditions. At the opposite, if it is due to a failure of stimulus-driven attention, inhibition would be lower after a prepulse which involuntarily captures attention than in the other conditions.

In order to reach this objective, we have first developed and validated a new active PPI paradigm in order to investigate the role of goal-directed and stimulus-driven attention on sensory-cognitive gating. To this end, high resolution electroencephalogram was recorded in 26 young healthy subjects. They performed a selective attention task combined with an active PPI paradigm and the auditory-evoked and induced cortical response to the pulse was recorded. Then, the same

procedure was administered in 16 elderly healthy subjects, 16 PD patients without MCI and 16 PD patients with MCI.

In young healthy subjects, we found that stimulus-driven and goal-directed attention each had specific effects on the inhibition of the evoked and induced response to the pulse. The investigation of age-related changes on sensory gating revealed that the induced cortical response was more sensitive for assessing age-related changes than the evoked response. Then, we chose this cortical marker to investigate sensory gating in PD. Our results showed that PD patients with MCI exhibit lower inhibition of induced cortical response to the pulse than healthy controls. This finding confirms previous results showing a high distractibility in these patients. Moreover, PD patients exhibit impaired theta synchronization when focused attention was engaged.

INTRODUCTION GENERALE

Dans la maladie de Parkinson, les troubles moteurs sont souvent au centre de la prise en charge. Cependant, les troubles cognitifs font partie intégrante du tableau clinique et peuvent survenir très tôt dans l'évolution de la maladie. Ils évoluent progressivement et ont un retentissement dans la vie quotidienne d'un certain nombre de patients. Plusieurs domaines cognitifs variés sont touchés, mais les troubles attentionnels occupent une place centrale dans le profil cognitif des patients. L'attention est en effet un processus cognitif majeur qui sous-tend la mise en œuvre des autres processus cognitifs. L'attention correspond à l'effort mental produit pour sélectionner dans le milieu externe ou interne les informations pertinentes pour l'action en cours. Nos ressources attentionnelles étant limitées, un processus de filtrage doit s'opérer. Il permet de sélectionner l'information pertinente en inhibant celles qui ne le sont pas et interfèrent avec l'activité cognitive en cours. Cette sélection varie notamment selon le mode d'orientation de l'attention vers l'information cible (volontaire ou automatique). Dans la maladie de Parkinson, les patients présentent un trouble du contrôle cognitif, réduisant leurs capacités à sélectionner les informations pertinentes pour la conduite en cours. L'origine du déficit attentionnel reste imprécise ; on ignore notamment si cette réduction de la sélectivité attentionnelle résulte d'une défaillance des mécanismes volontaires permettant d'orienter consciemment les ressources mentales vers une information cible ou plutôt d'une perturbation du processus d'orientation automatique de l'attention vers les informations saillantes non pertinentes (capture attentionnelle).

Les fonctions attentionnelles peuvent être explorées au moyen de différents tests cliniques, qui nous donnent des informations uniquement d'ordre comportemental. La neurophysiologie permet d'enregistrer l'activité corticale et d'évaluer plus précisément l'attention et son rôle dans le traitement de l'information. Dans la maladie de Parkinson, les processus attentionnels ont surtout été évalués par l'étude des potentiels évoqués cognitifs. D'autres outils d'exploration peuvent être utilisés. Ainsi, le processus de filtrage sensoriel peut être évalué en neurophysiologie par le

paradigme d'inhibition par le *prepulse*. Il a été montré que ce processus de filtrage impliquait les noyaux gris centraux et qu'il était modulé par l'attention. Cet outil apparaît donc séduisant afin d'évaluer les troubles de l'attention dans le modèle pathologique de la maladie de Parkinson.

Ce travail de thèse a été élaboré autour de la question de la nature des troubles de la sélectivité attentionnelle dans la maladie de Parkinson, à savoir une défaillance de la mobilisation volontaire des ressources attentionnelles ou bien des anomalies de capture attentionnelle. Nous avons souhaité répondre à cette question grâce au paradigme d'inhibition par le *prepulse*. Les trois premiers chapitres ont pour objectif de présenter les aspects cliniques et physiologiques permettant de justifier ce travail. Dans le premier chapitre, nous rappelons les aspects cliniques et physiopathologiques de la maladie de Parkinson, en insistant particulièrement sur les troubles cognitifs. Dans le deuxième chapitre, nous revenons sur l'attention et son rôle central dans les processus cognitifs. Dans une troisième partie, nous détaillons les explorations neurophysiologiques utilisées pour évaluer l'attention avec un focus particulier sur le paradigme d'inhibition par le *prepulse*. Nous rappelons les données actuelles concernant les facteurs qui influencent le PPI ainsi que les régions corticales et sous-corticales qui le régulent. Après avoir défini les objectifs et détaillé les différentes méthodes utilisées, nous présentons nos résultats expérimentaux sous la forme de quatre articles. Nous terminons enfin par une discussion générale.

CHAPITRE 1 : LA MALADIE DE PARKINSON

I. EPIDEMIOLOGIE

La maladie de Parkinson (MP) est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Le taux d'incidence est estimé à 17 cas/100 000 habitants/an, avec un pic entre 70 et 79 ans (Twelves et al., 2003). La prévalence de la MP dans les pays industrialisés est estimée à 0,3 % de la population générale, 1 % chez les plus de 60 ans (Nussbaum et Ellis, 2003) et 1,7 % chez les plus de 65 ans (de Rijk et al., 2000). En France, elle atteint 1,9 % des plus de 65 ans (Tison et al., 1994). Une prévalence plus importante est retrouvée chez les hommes (Taylor et al., 2007).

II. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON

Les signes cardinaux moteurs de la MP sont représentés par le tremblement de repos (fréquence de 4 à 6 Hz), l'akinésie (ou bradykinésie), la rigidité musculaire et l'instabilité posturale (non causée par une atteinte primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive). Après quelques années, surviennent les complications motrices de la MP, à savoir des fluctuations au cours de la journée de la symptomatologie motrice et des mouvements anormaux (dyskinésies). A un stade avancé, la MP se caractérise également par la présence de signes axiaux invalidants à savoir les épisodes d'enrayages cinétiques (*freezing*), de festination, de dysarthrie avec troubles de la déglutition et de l'équilibre. Ces signes axiaux ont un retentissement négatif dans la vie quotidienne (Bloem et al., 2004; Moore et al., 2007).

Des signes non moteurs sont présents dès le début de la MP, chez quasiment la totalité des patients parkinsoniens (Barone et al., 2009). Ils sont polymorphes et se manifestent par des troubles de l'odorat, une dysautonomie (touchant les fonctions digestives, cardiovasculaires, vésico-sphinctériennes et respiratoires), des douleurs, des troubles sensitifs ainsi que des troubles du sommeil et de la vigilance (troubles

du comportement en sommeil paradoxal, insomnie, fragmentation du sommeil, syndrome d'apnées du sommeil, syndrome des jambes sans repos, somnolence diurne excessive). Les patients parkinsoniens peuvent également présenter des troubles psychiques et comportementaux à savoir dépression, anxiété, hallucinations, apathie, troubles du contrôle des impulsions et comportements répétitifs (Defebvre et Vérin, 2011). Enfin, les troubles cognitifs participent aussi au tableau clinique de la MP. Ils sont assez variés et touchent la vitesse de traitement de l'information, le traitement des informations visuo-spatiales, les capacités attentionnelles, la mémoire ainsi que les fonctions exécutives (Barone et al., 2011). Ils seront présentés en détail dans un paragraphe spécifique de ce chapitre. Certains troubles non moteurs (les troubles de l'odorat, la constipation, l'anxiété, les troubles de l'humeur et les troubles du comportement en sommeil paradoxal) peuvent précéder de plusieurs années le diagnostic clinique de la MP (Wolters et Braak, 2006).

III. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE PARKINSON

La MP se caractérise par une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte (SNc) avec la présence dans les neurones survivants d'inclusions intracytoplasmiques appelées corps de Lewy. Ces inclusions sont faites d'agrégats protéiques anormaux, dont le principal composant est l' α -synucléine (Spillantini et al., 1997). Selon la classification de Braak et al. (2006), la distribution des corps de Lewy dans le système nerveux central suit une progression ascendante, avec une atteinte initiale du noyau dorsal du vague et du bulbe olfactif (stade 1), le néocortex étant atteint par le processus dégénératif aux derniers stades (stades 5-6). Selon ce modèle, les lésions de la SNc ne sont présentes qu'à partir du stade 3.

La dépopulation neuronale de la SNc est hétérogène, elle touche très majoritairement la région ventrolatérale, puis la région médiane et enfin la région dorsale (Fearnley et Lees, 1991). Cette dépopulation neuronale entraîne une dénervation dopaminergique du *striatum* (composé du noyau caudé et du *putamen*).

Au gradient de perte neuronale observé au niveau mésencéphalique correspond un gradient dorso-ventral de dénervation dopaminergique striatale (figure 1). Celle-ci est la plus marquée dans la partie dorsolatérale du *putamen* et diminue progressivement en allant vers le noyau caudé, puis vers le *striatum* ventral ou noyau *accumbens* (Kish et al., 1988; Leenders et al., 1990). Au moment du diagnostic, la déplétion dopaminergique striatale est estimée à 70 % et peut atteindre 90 % au niveau du *putamen* postérieur (Whone et al., 2003).

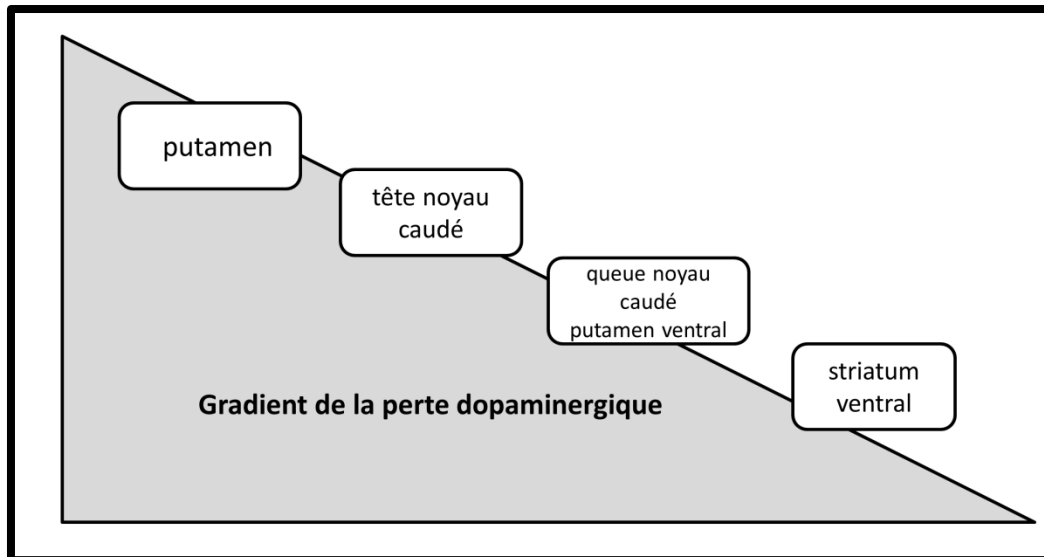


Figure 1 : représentation schématique du gradient de dénervation dopaminergique au sein du striatum.

Le *striatum* appartient au système des ganglions de la base (ou noyaux gris centraux) qui comprend différentes structures sous-corticales interagissant entre elles. Ces structures se composent donc du *striatum* (noyau caudé et *putamen*) dorsal et ventral, mais aussi du *globus pallidus* interne (GPi) et externe (GPe), du noyau subthalamique (NST) et de la substance noire compacte (SNc) et réticulée (SNr). Les ganglions de la base forment un ensemble hautement structuré. En plus d'être interconnectés entre eux, ils sont connectés au cortex. Le *striatum* et le NST représentent les structures d'entrée du système des ganglions de la base. Elles reçoivent les afférences corticales. D'après le modèle classique de DeLong (1990), des voies descendantes unidirectionnelles partent ensuite du *striatum* et convergent

sur les structures de sortie des ganglions de la base, à savoir le GPi/SNr. On distingue à ce niveau une voie directe et indirecte (figure 2).

- la voie directe connecte sans intermédiaire le *striatum* au complexe GPi/SNr par le biais de neurones inhibiteurs GABAergiques (acide gamma-amino butyrique). Cette voie est facilitée par les projections nigro-striées excitatrices mettant en jeu les récepteurs dopaminergiques de type D1.
- la voie indirecte connecte le *striatum* aux noyaux de sortie en passant par le GPe et le NST. Plus précisément, des projections inhibitrices GABAergiques partent du *striatum* vers le GPe puis le NST. Ce dernier projette sur la voie de sortie GPi/SNr par des fibres excitatrices glutamatergiques. Cette voie est inhibée par les projections nigrostriées inhibitrices mettant en jeu les récepteurs dopaminergiques de type D2.

Les structures de sortie projettent ensuite sur le cortex d'origine, après un relais par le thalamus. On parle ainsi de boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales.

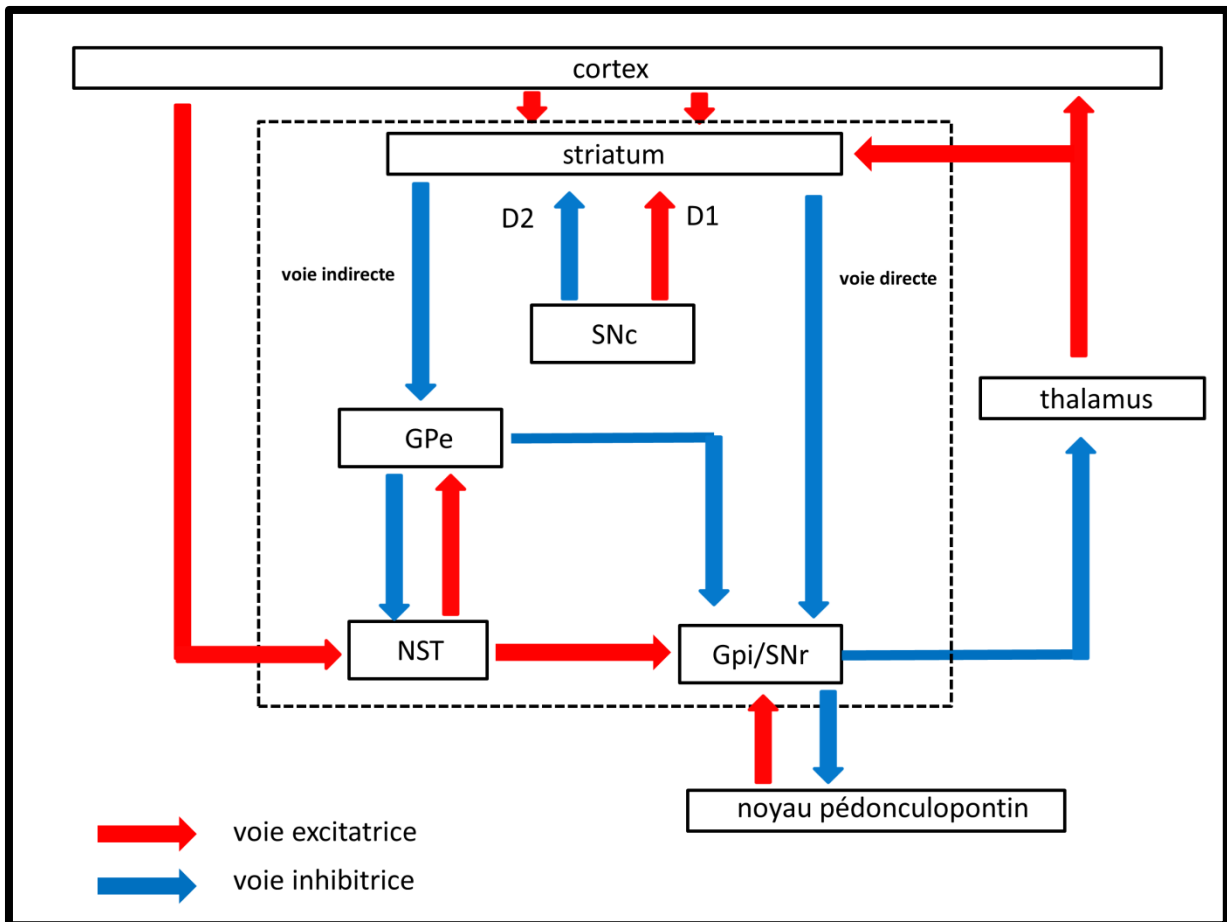


Figure 2 : diagramme schématisique de l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base dans la situation normale. GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; SNc : substance noire compacte ; SNr : substance noire reticulée ; NST : noyau subthalamique. Le rectangle en pointillés noirs représente les interactions des ganglions de la base entre eux, avec représentation de la voie directe et indirecte. Adapté d'après Viallet et al. (2010).

Ces boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales sont topographiquement organisées et relient des aires corticales spécifiques à des territoires indépendants des noyaux gris centraux qui projettent en retour sur les mêmes aires corticales. Cette organisation traduit des spécialisations fonctionnelles. Ainsi, trois types de circuits sont classiquement décrits : le circuit moteur, associatif et limbique (figure 3) (Alexander et al., 1986; Albin et al., 1989; Alexander et al., 1990; Parent et Hazrati, 1995; Temel et al., 2005).

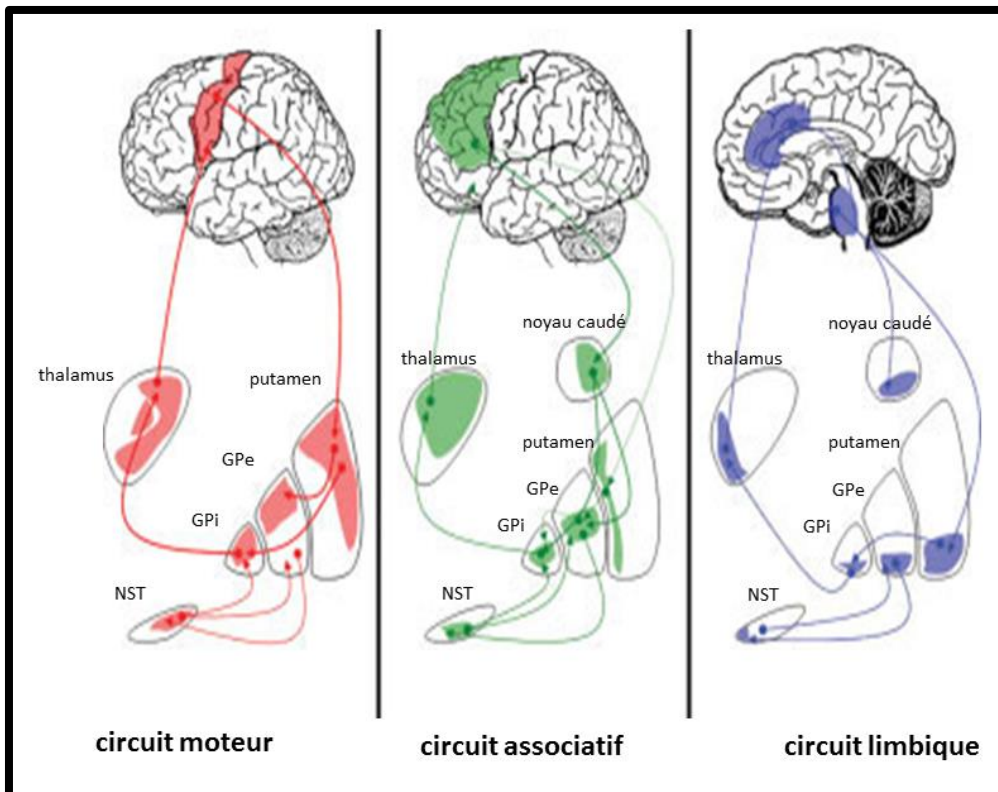


Figure 3 : organisation anatomo-fonctionnelle des circuits moteur (en rouge), associatif (en vert) et limbique (en bleu) des ganglions de la base (selon Obeso et al. (2008)). NST : noyau subthalamique ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne.

Le circuit moteur relie les régions motrices du cortex (cortex moteur primaire, aires prémotrices, aire motrice supplémentaire, cortex sensori-moteur) au *putamen* postéro-latéral qui projette alors au niveau de la partie motrice (postéro et ventro-latérale) du GPe et du GPi et au niveau de la SNr (région postéro-latérale). A partir du GPe, des projections sont envoyées sur le NST. Le NST projette alors sur la voie de sortie des ganglions de la base, à savoir le GPi et la SNr. Le circuit moteur se termine par des projections du thalamus (noyau ventrolatéral, ventral antérieur et centromédian) vers le cortex d'origine. Ce circuit intervient dans le contrôle moteur et la programmation motrice de l'action (Temel et al., 2005).

Le circuit associatif prend son origine au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral, ventrolatéral et des cortex associatifs pariétal et temporal. Il projette ensuite vers le noyau caudé dorsolatéral puis vers le GPi dorsomédian et la SNr latérale. Le GPi et la SNr envoient à leur tour des projections aux noyaux ventral antérieur et

médiodorsal du thalamus, le circuit se termine par des projections du thalamus vers le cortex préfrontal. Le *striatum* associatif intègre des informations venant des régions corticales d'origine et des régions corticales impliquées dans le traitement des informations sensorielles. Ainsi, ce circuit intervient dans le contrôle cognitif de l'action (fonctions exécutives), la mémoire de travail et l'attention (Temel et al., 2005).

Le circuit limbique implique le cortex cingulaire antérieur, orbitofrontal et l'amygdale, d'où partent les projections vers le *striatum* ventral (noyau *accumbens*), qui projette sur le GPi ventral postérieur et la SNr. Après un relais par le thalamus médiodorsal, le circuit se termine par des projections sur la région cingulaire antérieure. Il intervient dans la régulation des émotions, la motivation, et les apprentissages renforcés (Temel et al., 2005).

Bien que topographiquement séparés, il semblerait que ces 3 circuits interagissent entre eux, si bien que l'information pourrait être véhiculée par la voie limbique, cognitive puis motrice pour que la prise de décision puisse intégrer ces différentes composantes, permettant alors une réponse adéquate (Haber et Calzavara, 2009).

A côté de ces circuits est décrite une voie dopaminergique méso-limbique, constituée de projections depuis les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale jusqu'au *striatum* ventral, l'amygdale et l'hippocampe. La voie dopaminergique méso-corticale relie quant à elle l'aire tegmentale ventrale au cortex préfrontal, entorhinal et cingulaire antérieur (figure 4).

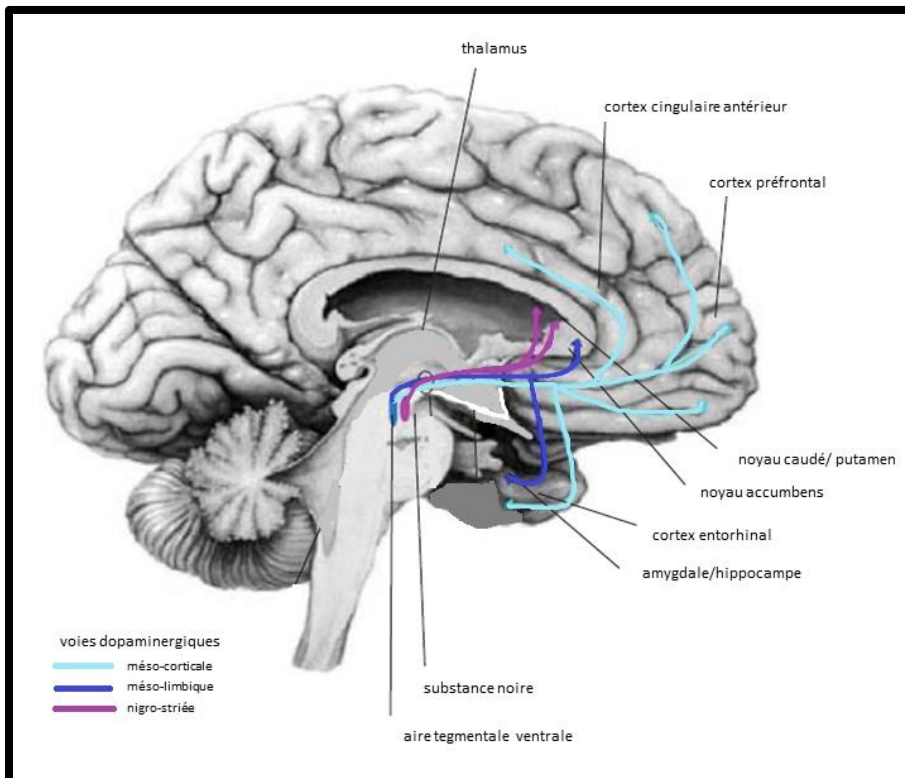


Figure 4 : voies dopaminergiques méso-corticale (en bleu clair), méso-limbique (en bleu foncé) et nigro-striée (en violet). D'après Szabo et al. (2004).

La MP entraîne donc un dysfonctionnement du système des ganglions de la base. En effet, la dégénérescence de la voie dopaminergique nigro-striée est responsable d'une augmentation de l'activité neuronale au sein de la voie indirecte et d'une diminution au sein de la voie directe du circuit des ganglions de la base. Ces modifications sont responsables d'une hypoactivité du GPe et d'une hyperactivité du NST, du GPi et de la SNr. Il en résulte une réduction des influx thalamo-corticaux et une diminution de l'activité des zones corticales de projection (figure 5). On observe également dans la MP une atteinte plus tardive des voies dopaminergiques méso-corticale et méso-limbique.

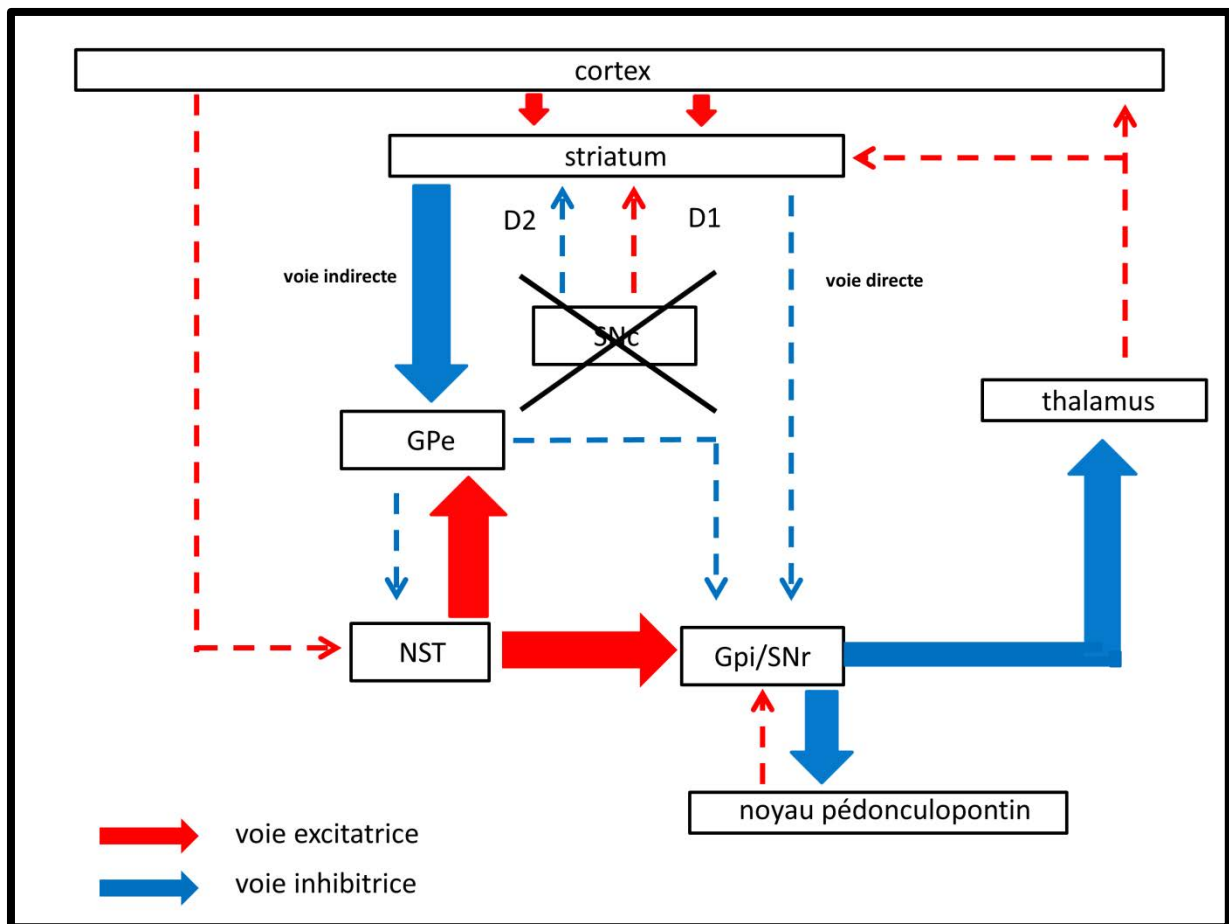


Figure 5 : représentation schématique de l'organisation fonctionnelle des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson. GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; SNc : substance noire compacte ; SNr : substance noire reticulée ; NST : noyau sub-thalamique. Les flèches en pointillés représentent une diminution de l'activité, les flèches de gros calibre représentent une augmentation de l'activité.

Le processus dégénératif est également observé au niveau des neurones noradrénergiques du *locus coeruleus* (Zweig et al., 1993), des neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert (Whitehouse, 1987), du noyau pédonculopontin (Hirsch et al., 1987) et du noyau *subcoeruleus* (German et al., 1992). Le système sérotoninergique est également touché par le processus dégénératif via l'atteinte des noyaux du raphé (Halliday et al., 1990).

IV. TROUBLES COGNITIFS DANS LA MALADIE DE PARKINSON

A. Présentation clinique

Les troubles cognitifs dans la MP touchent des domaines variés.

Dès les stades précoces de la MP, la vitesse de traitement de l'information est ralentie. Ce ralentissement va progressivement s'aggraver au cours de l'évolution de la MP. Il se traduit par une augmentation du temps de réaction lors des épreuves attentionnelles. L'importance du ralentissement varie avec la complexité cognitive de la tâche, il pourrait être secondaire à un défaut d'identification des caractéristiques du stimulus et de la prise de décision (Cooper et al., 1994). D'autre part, il pourrait contribuer aux difficultés de compréhension syntaxique et d'imagerie mentale (Lee et al., 2003).

Les patients parkinsoniens présentent également des troubles visuo-spatiaux avec une altération des composantes sensorielles, perceptives et cognitives du traitement des informations visuo-spatiales, même lorsque la MP est peu évoluée (Uc et al., 2005; Archibald et al., 2013).

Des troubles mnésiques sont rapportés dans la MP. Concernant la mémoire épisodique, les capacités d'encodage, de stockage et de consolidation sont préservées. Par contre, les patients sont en difficulté lorsqu'il s'agit de récupérer l'information encodée. Ils auraient perdu leurs capacités à générer spontanément des stratégies d'encodage et de recherche des informations en mémoire. Le simple fait de leur fournir des indices permet généralement d'améliorer les performances (Dujardin et Defebvre, 2007). Les patients parkinsoniens présentent également des déficits de la mémoire de travail, mais selon Owen et al. (1997) les difficultés présentées sont variables en fonction du degré d'évolution de la MP. En effet, les auteurs ont montré que les patients avec des symptômes sévères présentaient des difficultés à manipuler l'information verbale, visuelle et spatiale, alors que les patients avec des symptômes modérés étaient déficients uniquement dans la manipulation de l'information spatiale. Les performances chez les patients *de novo* étaient comparables à celles des témoins contrôles. Dujardin et al. (1999) ont néanmoins montré une altération de la mémoire de travail chez les patients *de novo*, par une

atteinte des capacités de l'administrateur central. Pour ces auteurs, les patients présentent des difficultés à établir et maintenir un schéma de réponse inhabituel, ainsi qu'à inhiber une réponse non pertinente, alors que les capacités de partage des ressources attentionnelles étaient comparables aux sujets contrôles. Pour Lee et al. (2010), le déficit de la mémoire de travail est également secondaire à une réduction des capacités de stockage. Le déclin des capacités de la mémoire de travail est proportionnel avec la complexité de la tâche (Bublak et al., 2002).

De nombreux travaux ont mis en évidence chez les parkinsoniens la présence d'un trouble de l'apprentissage procédural (Saint-Cyr et al., 1988; Knowlton et al., 1996; Swinson et al., 2000; Shohamy et al., 2004). En situation de tests, les patients présentent une préservation des capacités d'apprentissage de règles, mais ils ont des difficultés à tenir compte spontanément de leurs erreurs afin d'adapter leurs réponses (Dominey et al., 1997).

Les fonctions exécutives sont touchées précocement dans la MP et chez près de la moitié des parkinsoniens non déments (Kulisevsky et al., 2008). Les fonctions exécutives regroupent l'ensemble des opérations impliquées dans le contrôle cognitif des activités non routinières et dans la réalisation de comportements dirigés vers un but. Le syndrome dysexécutif se traduit dans la vie quotidienne, par une plus grande sensibilité à l'interférence, des difficultés à s'adapter au changement, à intégrer plusieurs sources d'information et à alterner entre des schémas d'action (Dujardin et Defebvre, 2007). Le syndrome dysexécutif est au cœur des troubles cognitifs de la MP. De très nombreux travaux ont objectivé une altération des performances lors de l'évaluation des fonctions exécutives par divers tests cliniques, mais l'atteinte est hétérogène, avec des perturbations qui touchent préférentiellement certains aspects des fonctions exécutives selon l'évolution de la MP (pour une revue, voir Dirnberger et Jahanshahi (2013)).

Les capacités attentionnelles sont également perturbées précocement dans la MP. Les parkinsoniens présentent une baisse des capacités d'attention focalisée, avec des difficultés à sélectionner les informations pertinentes pour la tâche en cours et à inhiber des stimuli distracteurs. En situation de tests, ceci se traduit chez les patients

par un allongement des temps de réponse lors des épreuves de temps de réaction de choix (Dujardin et Defebvre, 2007). Plusieurs travaux ont montré également des performances perturbées dans des épreuves de double tâche chez les parkinsoniens comparativement aux contrôles sains (Brown et Marsden, 1991; Malapani et al., 1994; Robertson et al., 1996), évoquant ainsi une perturbation de l'attention divisée. Contrairement aux témoins sains qui traitent les informations de manière simultanée, les patients parkinsoniens traitent les informations de manière séquentielle, suggérant ainsi des difficultés pour les patients à partager leurs ressources attentionnelles (Koerts et al., 2011). Par contre, les capacités d'attention soutenue sont relativement préservées dans la MP (Dujardin et Defebvre, 2007). L'altération des capacités attentionnelles joue un rôle majeur dans les troubles cognitifs associés à la MP. Les patients présentent des difficultés à allouer les ressources attentionnelles lorsqu'une tâche nécessite un contrôle attentionnel volontaire (Brown et Marsden, 1988), or ce processus est indispensable pour la réalisation des tâches non routinières dans la vie quotidienne (Baddeley et Hitch, 1974 ; Norman et Shallice, 1986). Leurs capacités d'intégration des informations visuo-spatiales, d'organisation spontanée du contenu de la mémoire, de mise en place de stratégies, de résistance à l'interférence, de planification et de coordination de l'action sont ainsi réduites (Dujardin et Defebvre, 2007). En plus d'être à l'origine d'autres troubles cognitifs, les troubles attentionnels participent aussi aux troubles moteurs axiaux (Tard et al., 2014).

La présentation clinique des troubles cognitifs dans la MP est cependant hétérogène (Troster, 2011). Certains patients ne présentent aucun trouble, alors que d'autres ont une plainte, en rapport avec l'atteinte d'un ou plusieurs domaines cognitifs, sans pour autant que leur autonomie soit altérée (Dujardin et al., 2013). On parle alors de troubles cognitifs légers (*mild cognitif impairment* – MCI). Entre 18,9 et 52,8 % des parkinsoniens sont concernés (Janvin et al., 2006; Aarsland et Kurz, 2010), cette fréquence augmentant avec l'âge et la durée d'évolution de la MP (Litvan et al., 2011). Aarsland et al (2009) ont montré que les patients parkinsoniens avaient deux fois plus de risque que les sujets sains de développer un MCI. La présence d'un MCI est associée à un âge élevé au début de la MP, au genre

masculin, à la dépression, à des symptômes moteurs sévères et à stade avancé de la MP (Aarsland et al., 2010; Sollinger et al., 2010). Cependant, le MCI peut survenir chez des parkinsoniens *de novo* (Aarsland et al., 2009). Récemment, un groupe d'experts mandaté par la *Movement Disorder Society* a proposé des critères adaptés pour définir le MCI dans la MP (Litvan et al., 2012). Selon ces critères, on évoquera ce trouble chez un patient avec une plainte cognitive, sans retentissement notable dans la vie quotidienne et chez qui est mise en évidence une altération (performance inférieure aux normes de 1 à 2 écarts-types) des performances touchant au moins un des domaines cognitifs suivants : attention et mémoire de travail, fonctions exécutives, langage, mémoire, fonctions visuo-spatiales lors d'un bilan neuropsychologique ou lors de l'administration d'une échelle courte d'efficacité globale, validée dans la MP. Lorsque le diagnostic repose sur une échelle globale ou une batterie incluant moins de deux tests évaluant les cinq domaines cognitifs, comme c'est le cas dans la pratique courante, on parlera alors de diagnostic de niveau I. Un diagnostic de niveau II est recommandé pour la recherche et exige qu'au moins deux tests évaluant les cinq domaines cognitifs précédemment décrits soient administrés. Seul ce niveau II permet de qualifier le sous-type de MCI (domaine unique ou multiple, amnésique ou non amnésique) en fonction des déficits constatés (Litvan et al., 2012).

Lorsque les troubles cognitifs ont un retentissement important dans la vie quotidienne, on atteint alors le stade de démence parkinsonienne. D'après la revue d'Aarsland et al. (2005), 24 à 31 % des patients parkinsoniens remplissent les critères de démence. La prévalence de la démence augmente avec l'âge des patients et la durée d'évolution de la MP, elle est de 75 % après 10 ans d'évolution (Aarsland et Kurz, 2010), et de 83 % après 20 ans d'évolution (Hely et al., 2008). Le risque de développer une démence est six fois plus important chez les parkinsoniens que dans la population générale (Aarsland et al., 2001). L'incidence de la démence parkinsonienne est de 30 cas pour 1000 individus par an (Williams-Gray et al., 2007). L'incidence cumulée augmente progressivement avec l'âge et la durée de la MP (Buter et al., 2008). Les facteurs de risque d'évolution vers ce stade ultime incluent un âge supérieur à 60 ans au début de la maladie, le phénotype akinéto-rigide

prédominant, la présence précoce d'hallucinations, une perturbation des capacités visuo-spatiales, des fonctions exécutives et de la mémoire verbale (Mahieux et al., 1998; Levy et al., 2002; Aarsland et al., 2003; Williams-Gray et al., 2007). Par ailleurs, le MCI est un facteur prédictif de démence (Pedersen et al., 2013). Les études de suivi longitudinal sur 4 à 5 ans ont montré qu'entre 26 % et 62 % des patients parkinsoniens MCI vont développer une démence parkinsonienne (Janvin et al., 2006; Broeders et al., 2013).

B. Physiopathologie des troubles cognitifs

Dans la MP, les troubles cognitifs résulte en partie du dysfonctionnement de la voie dopaminergique nigro-striato-corticale (Owen, 2004). Aux stades précoces de la MP, la déplétion dopaminergique striatale touche notamment la partie dorsolatérale de la tête du noyau caudé, impliquée dans le circuit associatif préfrontal dorsolatéral. Il en résulte un dysfonctionnement du cortex préfrontal, prédominant dans sa région dorsale (Cools et Robbins, 2004), à l'origine d'une atteinte des fonctions exécutives (Stewart, 2006; Bonelli et Cummings, 2008). L'atteinte de la voie dopaminergique méso-corticale participe également à l'apparition de ce syndrome dysexécutif (Ito et al., 2002), mais cette déplétion dopaminergique corticale intervient probablement à un stade plus évolué de la MP (Sawamoto et al., 2008). En effet, en début de maladie, des études en tomographie par émission de positons (TEP) à la fluorodopa ont montré une *up*-régulation du métabolisme dopaminergique au niveau du cortex préfrontal (Rakshi et al., 1999; Kaasinen et al., 2001). Ce mécanisme compensateur complique l'évaluation du rôle de la dopamine au sein du cortex préfrontal dans les troubles cognitifs et pourrait masquer des perturbations résultant de la perte dopaminergique striatale. La supplémentation dopaminergique pourrait notamment entraîner un excès de dopamine au sein du cortex préfrontal et rendre compte de la distractibilité observée dans la MP (Cools et al., 2010).

Le syndrome dysexécutif résulterait également de l'atteinte d'autres systèmes neuromodulateurs. Seraient ainsi impliqués les déficits cholinergique via les projections sur le cortex frontal (Bohnen et al., 2006), sérotoninergique (Huot et al., 2011) et noradrénergique possiblement en rapport avec une désafférentation au

niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (McGaughy et al., 2008; Marsh et al., 2009; Kehagia et al., 2010).

Toutefois, les troubles cognitifs dans la MP ne se limitent pas à un syndrome dysexécutif, et certains troubles ne s'expliquent pas par l'atteinte du système dopaminergique. Les troubles visuo-spatiaux seraient en lien avec le déficit cholinergique (Uc et al., 2005; Kehagia et al., 2013). Les troubles attentionnels et mnésiques seraient également en rapport avec le déficit cholinergique (Bohnen et al., 2006, 2010), mais aussi noradrénergique (Marsh et al., 2009). Par ailleurs, l'étendue du déficit au sein de ces systèmes de neurotransmission semble être en relation avec l'importance des troubles cognitifs. En effet, au stade de démence parkinsonienne, le déficit cholinergique est sévère au niveau des régions frontales, pariétales, temporales et limbiques (Bohnen et al., 2003; Hilker et al., 2005), notamment en lien avec l'importance de stigmates neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer (dégénérescence neurofibrillaire, plaque amyloïde) (Kempster et al., 2010). L'atteinte du système cholinergique est d'ailleurs plus marquée chez les patients parkinsoniens déments que chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (Bohnen et al., 2003). Concernant le déficit noradrénergique, Zweig et al. (1993) ont montré que l'étendue de la perte neuronale au sein du *locus coeruleus* était proportionnelle à la sévérité des troubles cognitifs.

CHAPITRE 2 : L'ATTENTION : UN PROCESSUS COGNITIF FONDAMENTAL

I. DEFINITION DE L'ATTENTION

Selon James (1890), l'attention se définit comme « la prise de possession par l'esprit, sous une forme claire et vive, d'un objet ou d'une suite de pensées parmi plusieurs qui semblent possibles [...] Elle implique le retrait de certains objets afin de traiter plus efficacement les autres ». Dès cette époque, James notait que l'attention nécessite la sélection d'une information ou d'un événement extérieur à la pensée et son maintien dans la conscience. Le processus de sélection est indispensable car nous sommes en permanence entourés d'informations potentiellement intéressantes. Nos capacités de traitement étant limitées, nous ne pouvons pas traiter simultanément à un niveau élaboré toutes ces informations. Un choix est nécessaire afin d'allouer un traitement plus élaboré à une information précise. La sélection de l'information suppose ainsi la mise en jeu d'un filtrage grâce auquel certains aspects de l'information seront atténués ou supprimés et d'autres au contraire seront amplifiés (Hillyard et Picton, 1979).

L'attention a ainsi pour rôle d'optimiser le traitement de l'information et constitue un pré-requis pour l'ensemble des fonctions cognitives. Les capacités attentionnelles sont sollicitées dans la plupart des activités quotidiennes afin d'assurer à chaque instant un comportement efficace et adapté à la situation. L'attention n'est cependant pas un processus unique, et il convient plutôt de parler de système attentionnel, constitué de plusieurs composantes (figure 6). Différents modèles de l'attention ont été proposés mais on s'accorde actuellement sur l'existence d'un système à trois composantes : l'alerte, l'orientation et le contrôle volontaire de l'attention (Posner et Petersen, 1990; Fan et al., 2002, 2003). Bien qu'anatomiquement et fonctionnellement distinctes, ces trois composantes interagissent entre elles (Fan et al., 2009).

II. COMPOSANTES DE L'ATTENTION

L'alerte ou attention soutenue permet de maintenir dans la durée un certain niveau de ressources attentionnelles. Cette capacité s'exerce dans deux types de situations. On distingue en effet l'alerte tonique (ou intrinsèque) qui correspond à un état d'éveil général variant en fonction du rythme circadien et l'alerte phasique permettant, après un signal préparatoire, d'augmenter la réactivité durant une brève période. L'alerte est fondamentale dans des tâches impliquant un niveau cognitif élevé (Fan et al., 2003) et permet le bon fonctionnement des autres composantes attentionnelles (Parasuraman et al., 1998).

Le processus d'orientation de l'attention est impliqué dans la sélection d'une information spécifique parmi d'autres stimuli sensoriels. Elle implique un processus de filtrage qui s'appuie notamment sur une inhibition des stimuli non pertinents (considérés comme des distracteurs). On distingue un processus d'orientation endogène (*goal-directed* attention) et exogène (*stimulus-driven* attention). L'orientation endogène est un mécanisme volontaire d'orientation de l'attention. Il implique un contrôle interne, c'est-à-dire que l'attention est orientée volontairement sur la base d'une représentation mentale du stimulus pertinent pour la tâche en cours (Kastner et Ungerleider, 2000). L'orientation exogène est involontaire. On parle alors de capture attentionnelle puisque l'attention est captée de manière involontaire par la saillance d'un stimulus pertinent ou non pour la tâche en cours (Kastner et Ungerleider, 2000; Leclercq et Zimmermann, 2002). La saillance du stimulus fait référence à ses propriétés intrinsèques (par exemple, la couleur, la forme ou la texture) ou à sa faible fréquence d'occurrence, elle attire donc l'attention puisque le stimulus est déviant par rapport aux autres.

Le contrôle volontaire de l'attention (composante exécutive) permet d'organiser de manière efficace l'orientation de l'attention et le partage des ressources attentionnelles qui sont limitées. Elle intervient dans la gestion du conflit lié à la survenue de stimuli non pertinents ou contradictoires qu'il faut inhiber. L'objectif est de favoriser le traitement de l'information pertinente pour la tâche en cours et d'inhiber, par un mécanisme de résistance à l'interférence, le traitement de stimuli

non pertinents. Cette composante exécutive intervient aussi dans la détection d'erreur, la prise en compte de la nouveauté ou de situations non familières ou dangereuses. Elle participe de ce fait à la prise de décision et la planification du comportement (Raz, 2004). Elle autorise une certaine flexibilité cognitive.

Il existe donc un chevauchement entre la composante exécutive de l'attention et le concept plus large de fonctions exécutives (Van Zomeren et Brouwer, 1994). Les fonctions exécutives regroupent l'ensemble des opérations impliquées dans le contrôle cognitif des activités non routinières et dans la réalisation de comportements dirigés vers un but (Dujardin et Defebvre, 2007). Elles interviennent dans des situations nécessitant de mettre en place des opérations nouvelles, complexes et conflictuelles reposant sur l'analyse de la situation, la définition de l'objectif, la manipulation d'informations et la détection de sources de difficultés (Godefroy, 2009). Luck et Gold (2008) ont insisté sur le lien entre attention et fonctions exécutives. Au sein de l'attention, ils distinguent d'une part un processus de sélection de l'information pertinente à traiter, qui implique une orientation de l'attention vers cette information pertinente, son rehaussement et la suppression des informations non pertinentes et d'autre part, un processus de sélection de règles selon la tâche demandée. Pour ces auteurs, les fonctions exécutives sont nécessaires pour guider la sélection de l'information pertinente et la sélection de règles constitue un des aspects essentiels de la fonction exécutive.

III. BASES NEUROBIOLOGIQUES

La fonction d'alerte implique un réseau hémisphérique droit incluant le *locus coeruleus*, les aires frontales, le cortex pariétal et le thalamus (Posner et Petersen, 1990; Coull et al., 1996; Marroco et Davidson, 1998). La neurotransmission est assurée par la noradrénaline. Sturm et al. (1999) ont proposé un réseau au sein duquel le gyrus cingulaire antérieur et le cortex frontal dorsolatéral contrôleraient le système noradrénergique via le noyau réticulaire du thalamus.

L'orientation implique des réseaux cortico-fronto-pariétaux différents mais interconnectés entre eux. Corbetta et Shulman (2002) ont décrit, suite à des travaux

en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) deux réseaux attentionnels : un réseau fronto-pariétal dorsal connectant le cortex pariétal dorsal au cortex frontal dorsal (impliqué lorsque le sujet est dans l'attente d'un stimulus et focalise son attention) et un réseau fronto-pariétal ventral reliant la jonction temporo-pariétale au cortex préfrontal ventral (impliqué lorsque des objets pertinents sont détectés). Pour Bledowski et al. (2004), l'orientation volontaire de l'attention et la capture attentionnelle impliquent toutes deux la jonction temporo-pariétale ainsi que le cortex préfrontal droit, ces deux régions appartenant au réseau fronto-pariétal dorsal. Pour ces auteurs, l'orientation volontaire de l'attention mettrait en jeu plus spécifiquement la région périsylvienne alors que la capture attentionnelle engagerait une région frontale supérieure (le *frontal eye field*) et le cortex pariétal supérieur bilatéral (appartenant au réseau fronto-pariétal ventral). Plus récemment, Bocquillon et al. (2011) ont montré, en utilisant une méthode de localisation de sources des potentiels évoqués cognitifs¹, l'implication du réseau fronto-pariétal dorsal dans la mobilisation volontaire et la capture de l'attention, tandis que le réseau fronto-pariétal ventral était plus spécifiquement impliqué dans l'orientation volontaire de l'attention. Le *pulvinar* (noyau postérieur du thalamus) et le *colliculus* supérieur sont également mis en jeu dans la composante d'orientation (Raz et Buhle, 2006). La neurotransmission est assurée essentiellement par le système cholinergique (Voytko et al., 1994; Davidson et Marrocco, 2000).

La composante de contrôle met en jeu le cortex cingulaire antérieur qui module le cortex préfrontal soit directement, soit via le *locus coeruleus* (Cohen et al., 2000; Kerns et al., 2004). La neurotransmission est assurée par le système dopaminergique grâce aux voies méso-cortico-limbique et nigro-striée qui envoient des projections vers le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal latéral. Le système noradrénergique, via les projections du *locus coeruleus* au niveau du cortex

¹ Plus de détails sur la location de sources et les potentiels évoqués sont apportés au chapitre 3

cingulaire antérieur (Lapiz et Morilak, 2006; Tait et al., 2007; McGaughy et al., 2008), ainsi que le système cholinergique (Havekes et al., 2011) sont également impliqués, surtout dans le processus de flexibilité.

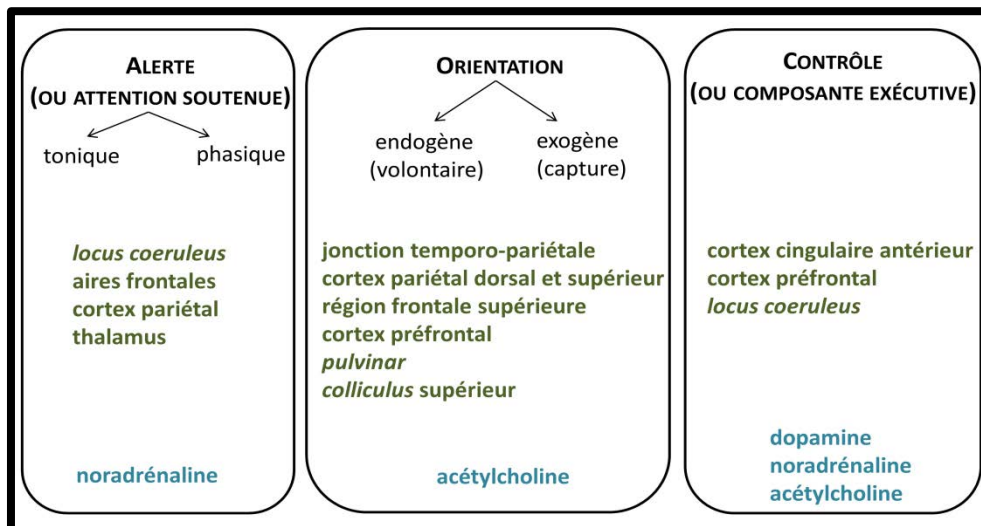


Figure 6 : les trois composantes de l'attention. Les structures impliquées sont indiquées en vert, les systèmes de neurotransmission en bleu.

IV. EXPLORATION DE L'ATTENTION

L'évaluation clinique des capacités attentionnelles peut s'effectuer par des tests standardisés comme par exemple avec les épreuves de barrage ou codage, qui consistent à identifier des chiffres, des lettres ou des figures et de sélectionner une ou des cibles parmi des distracteurs. Les capacités attentionnelles peuvent aussi être explorées par une batterie de tests informatisés, notamment par les Tests d'Évaluation de l'Attention de Zimmermann et Fimm (Zimmermann et Fimm, 1994). Les différentes modalités attentionnelles sont évaluées par des épreuves de temps de réaction simples (pour l'attention soutenue) ou de choix (pour l'attention sélective).

L'évaluation peut également s'effectuer au moyen de l'*Attentional Network Test*. Il permet de tester, au cours d'une même tâche, l'efficacité des réseaux de l'alerte, de l'orientation et du contrôle exécutif (Fan et al., 2002).

L'évaluation de l'attention peut être utilement complétée par des explorations neurophysiologiques. Ceci fait l'objet du prochain chapitre.

CHAPITRE 3 : METHODES D'EXPLORATION DE L'ATTENTION EN NEUROPHYSIOLOGIE

I. GENERALITES CONCERNANT LES METHODES D'EXPLORATION EN NEUROPHYSIOLOGIE

A. Bases physiologiques de l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale

Les neurones communiquent entre eux au moyen de synapses, l'arrivée d'un potentiel d'action présynaptique provoque la libération de neurotransmetteurs se fixant aux récepteurs post-synaptiques. Il en résulte une ouverture de canaux ioniques et la formation d'un potentiel post-synaptique excitateur ou inhibiteur selon la nature du neurotransmetteur. La sommation des potentiels post-synaptiques d'un grand nombre de neurones parallèles est à l'origine des activités enregistrées en surface du scalp (Elul, 1971). En effet, lorsque le neurone est activé, des mouvements d'ions sont créés (entrée massive d'ions positifs compensée en aval par une sortie d'ions positifs), générant ainsi des courants extracellulaires à l'origine des activités recueillies en surface grâce à l'électroencéphalographie (EEG) (Nunez, 1981). L'EEG consiste ainsi en la mesure de différences de potentiels, variant dans le temps, entre des électrodes placées sur le scalp (figure 7). Ce sont surtout les cellules pyramidales qui participent à l'activité EEG. L'amplitude du signal émis par chaque neurone étant faible, l'enregistrement à la surface du scalp n'est possible qu'en cas de synchronisation, c'est-à-dire lorsqu'un grand nombre de neurones vont s'activer simultanément. Lorsque les neurones sont synchronisés au sein de réseaux, ils produisent spontanément des oscillations physiologiques générant des rythmes coordonnés (Nunez, 1981), caractérisés par leur fréquence. On distingue ainsi le rythme delta (0,1-4 Hz), thêta (4-7 Hz), alpha (8-12 Hz), bêta (13-30 Hz) et gamma (30-80 Hz).

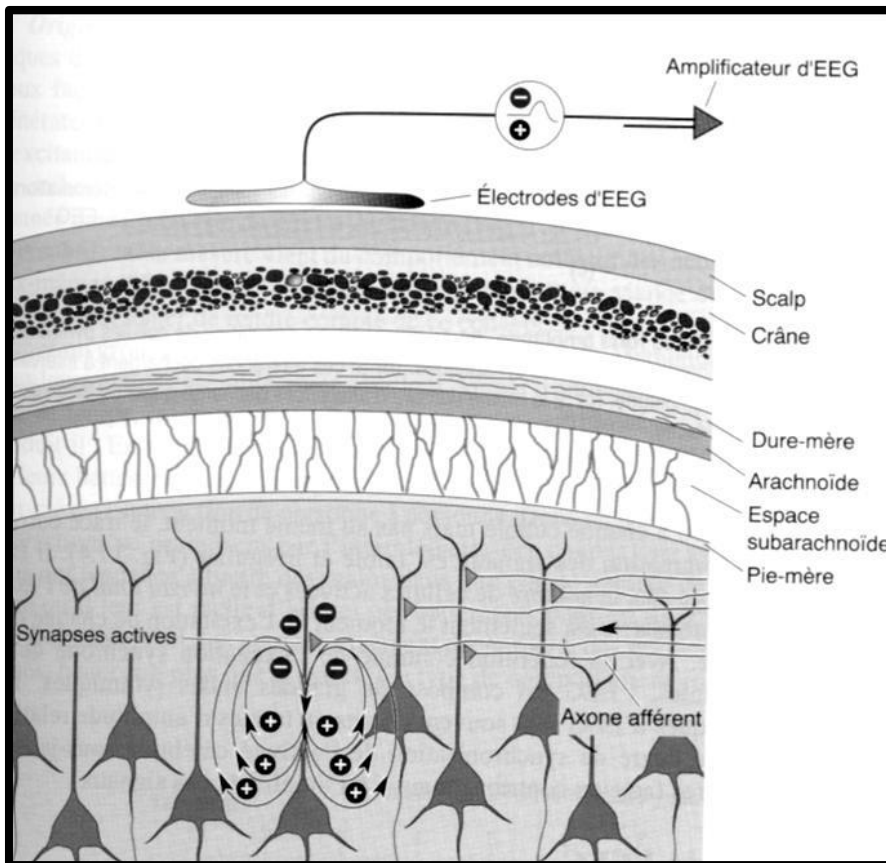


Figure 7 : principes physiologiques de l'enregistrement de l'EEG (d'après Bear et al. 2007)).

Le signal EEG est traditionnellement modélisé comme une série d'ondes sinusoïdales de différentes fréquences se chevauchant dans le temps, avec différents angles de phase. Une onde sinusoïdale se caractérise classiquement par trois paramètres : sa fréquence, son amplitude et sa phase (figure 8). Par ailleurs, la période d'une onde sinusoïdale correspond à la durée d'un cycle que l'on peut découper en degrés, de 0 à 360° (figure 9).

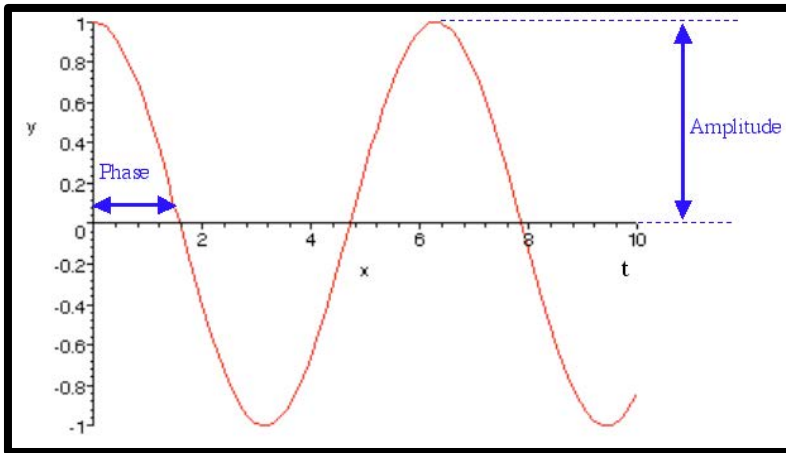


Figure 8 : exemple d'une onde sinusoïdale. L'axe des abscisses (x) représente le temps, l'axe des ordonnées (y) l'amplitude.

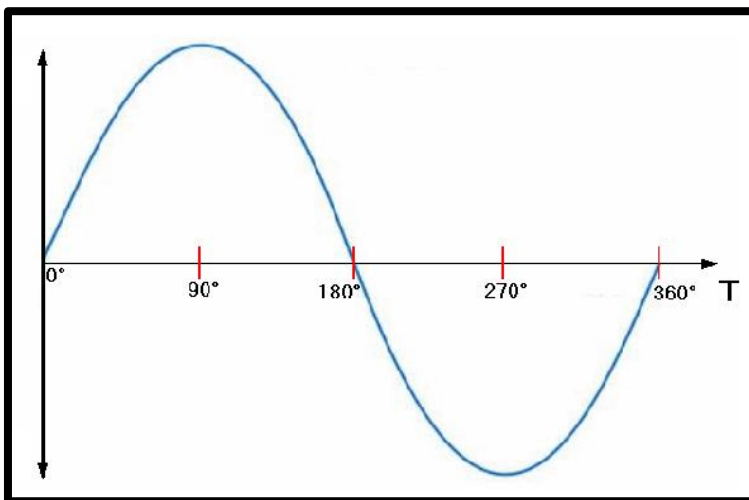


Figure 9 : exemple d'une période d'une onde sinusoïdale qui atteint son amplitude positive maximale à 90°, puis qui revient à zéro à la moitié de sa période (180°) et atteint son amplitude négative maximale au trois-quarts de sa période (270°), pour enfin revenir à zéro à la fin de son cycle (360°).

Une onde sinusoïdale se définit par $f(t) = A \times \sin(\omega_0 t + \varphi)$ avec

- A représentant l'amplitude de l'onde, c'est-à-dire le maximum de la hauteur des pics de l'onde sinusoïdale par rapport à l'axe horizontal. Elle s'exprime en microvolts (μV).
- $\omega_0 = f \times 2\pi$, f représentant la fréquence de l'onde. La fréquence de l'onde correspond au nombre de cycles ou d'oscillations sur une période d'une seconde, c'est-à-dire au nombre de fois que l'onde se reproduit identique à elle-même en une seconde. Elle s'exprime en Hertz (Hz).

- φ représentant la phase, c'est-à-dire l'intervalle séparant l'instant initial d'émission de l'onde et l'instant où le signal coupe l'axe des abscisses pour la première fois. Elle s'exprime en degrés (figure 10).

Deux exemples d'ondes sinusoïdales sont représentés sur la figure 10.

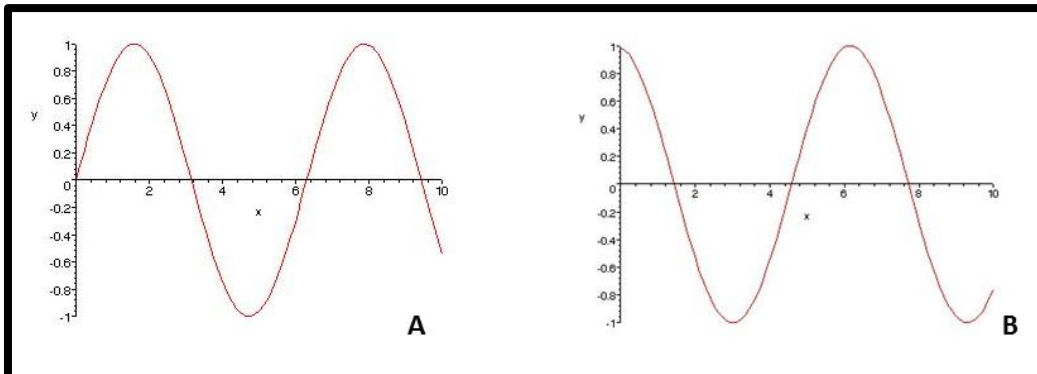


Figure 10 : exemple de deux ondes sinusoïdales de même fréquence et de même amplitude, mais de valeur de phase différente, avec une onde de phase $\varphi = 0$ sur la figure de gauche (A) et une onde de phase $\varphi = 90^\circ$ sur la figure de droite (B).

En pratique, seule la différence de phase (ou déphasage) entre deux ondes est une grandeur utile, permettant de comparer deux signaux de même fréquence. Plus précisément, les signaux seront dits en phase s'ils sont superposés, sinon il y a un déphasage, c'est-à-dire un décalage temporel entre les signaux (figure 11).

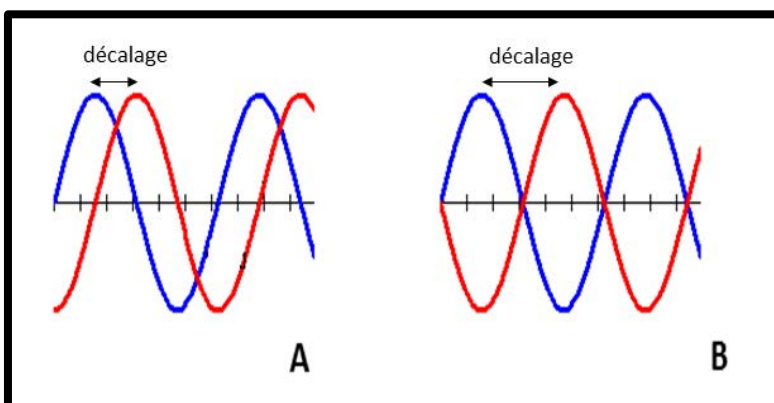


Figure 11 : exemple de deux ondes sinusoïdales d'amplitude et de fréquence identique, mais avec un déphasage de 90° sur la figure de gauche (A) et de 180° sur la figure de droite (B).

En mathématique, une onde sinusoïdale peut être représentée par l'utilisation de nombres complexes (z) (figure 12). Chaque nombre complexe comprend une

composante réelle et imaginaire. Un nombre complexe se définit en effet comme la somme $a + bi$ où a est la partie réelle de z ($\text{Re}(z)$) et b la partie imaginaire de z ($\text{Im}(z)$). Ces deux composantes peuvent être représentées sur un graphique en 2 dimensions, l'axe des abscisses représentant la composante réelle (Re) et l'axe des ordonnées la composante imaginaire (Im). Ainsi, les coordonnées du nombre complexe sont (Re , Im). Lorsqu'une ligne est tracée depuis l'origine du graphique au point représentant le nombre complexe, deux caractéristiques de l'onde sinusoïdale sont alors définies pour ce point : la magnitude et l'angle de phase. La magnitude est égale à la longueur de la ligne reliant l'origine (0,0) au point sur le graphique (Re , Im). La magnitude est reliée à l'amplitude (racine carrée de la puissance) de l'onde sinusoïdale à ce point. L'angle de phase est égal à l'angle formé par la magnitude et l'axe des abscisses (Roach et Mathalon, 2008).

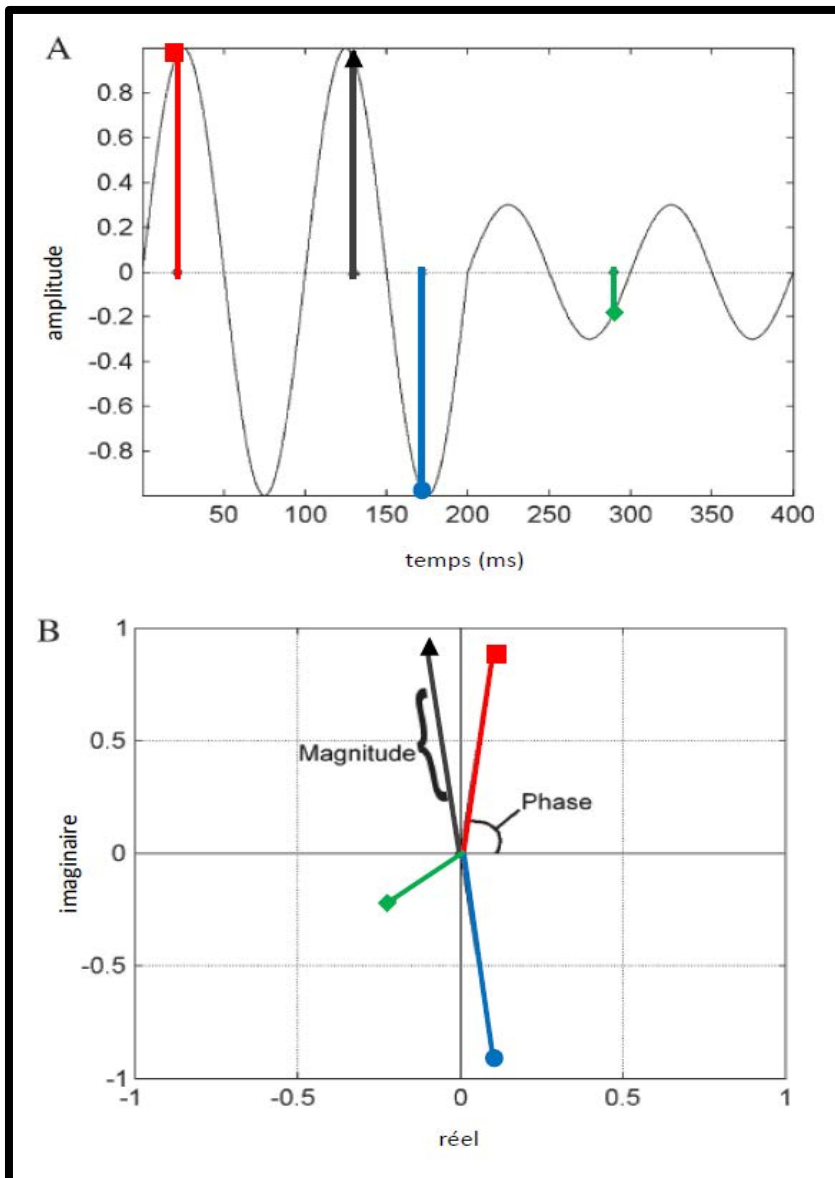


Figure 12 : **A** : exemple de 4 cycles d'une onde sinusoïdale dont la fréquence est de 10 Hz. Les lignes verticales marquent quatre points différents de l'onde représentés par un carré rouge, une flèche noire, un rond bleu, un losange vert). **B** : les nombres complexes des quatre points de l'onde sont placés avec leurs coordonnées réelles (axe des abscisses) et imaginaires (axe des ordonnées), les lignes tracées depuis l'origine représentent la magnitude et l'angle de phase. Adapté d'après Roach et Mathalon (2008).

Le signal EEG étant considéré comme une série d'ondes sinusoïdales qui se chevauchent, il peut être représenté (figure 13) dans le domaine temporel (c'est-à-dire que l'amplitude du signal varie en fonction du temps) et fréquentiel (c'est-à-dire

une variation de puissance en fonction de la fréquence du signal). Les méthodes d'exploration de ces deux domaines seront exposées ci-dessous.

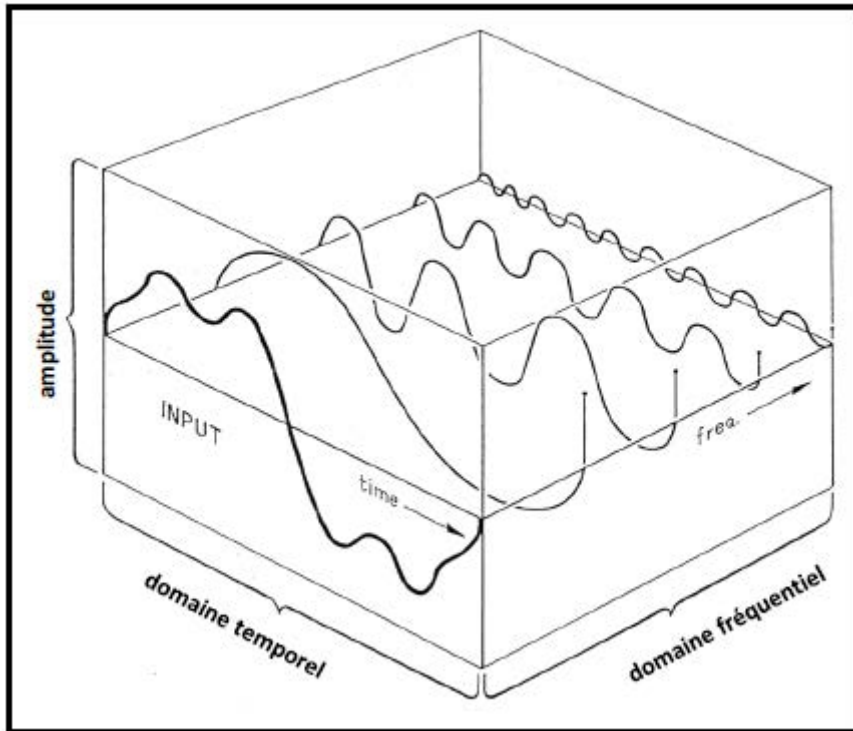


Figure 13 : représentation du signal EEG dans le domaine temporel et fréquentiel.

Suite à la survenue d'une stimulation sensorielle, deux types d'activité sont observés dans le signal EEG : une activité évoquée et une activité induite (figure 14).

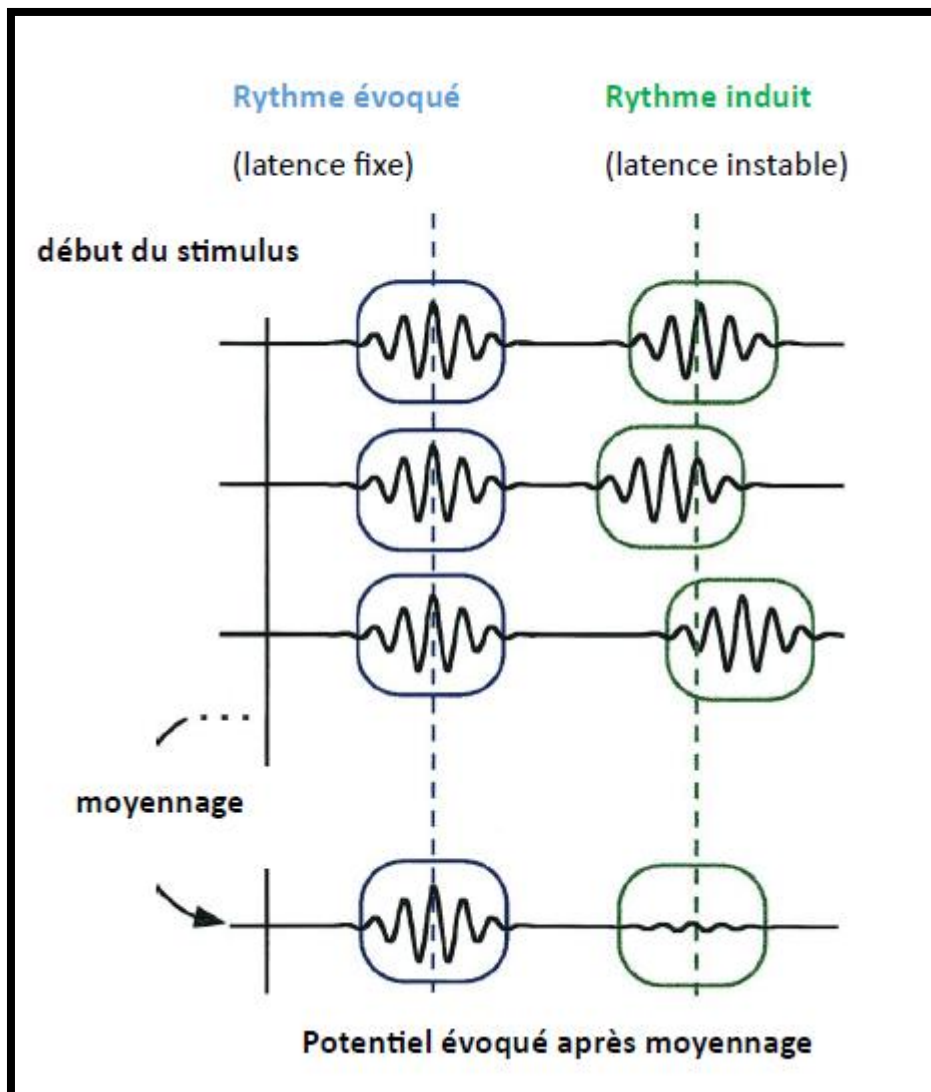


Figure 14 : représentation schématique de la réponse évoquée et induite dans une bande de fréquence donnée. Une réponse évoquée (entourée en bleu) apparaît à la même latence (ligne bleue en pointillé) et phase lors de chaque essai et de ce fait est détectable dans le potentiel évoqué (obtenu par moyennage). Une réponse induite (entourée en vert) apparaît avec une latence instable d'un essai à l'autre, autour d'une latence donnée (ligne verte en pointillé). Elle tend donc à s'annuler complètement lors du moyennage. D'après Tallon-Baudry et Bertrand (1999).

L'activité évoquée représente une modification transitoire de l'activité EEG, synchrone de la volée afférente secondaire à la stimulation. Cette activité est d'amplitude faible, de l'ordre de quelques dixièmes à quelques dizaines de microvolts. Elle est de ce fait noyée dans l'activité EEG spontanée dont l'amplitude est de l'ordre de 50 à 100 μV . L'amplitude de l'activité évoquée reflète principalement

la quantité de l'activité synchronisée. Sa caractéristique est d'être calée dans le temps (même latence de survenue entre les essais) et en phase (même angle de phase entre les essais).

L'activité induite traduit une modification de l'activité d'un réseau de neurones résultant d'un changement de la connectivité fonctionnelle de ce réseau. Contrairement à l'activité évoquée, l'activité induite survient avec une latence instable (figure 14), ou avec une latence stable mais non calée en phase (figure 15). Par ailleurs, l'activité induite peut aussi être représentée par une modification de l'activité de fond qui va se caler en phase, à un instant donné et pour un rythme donné (figure 16).

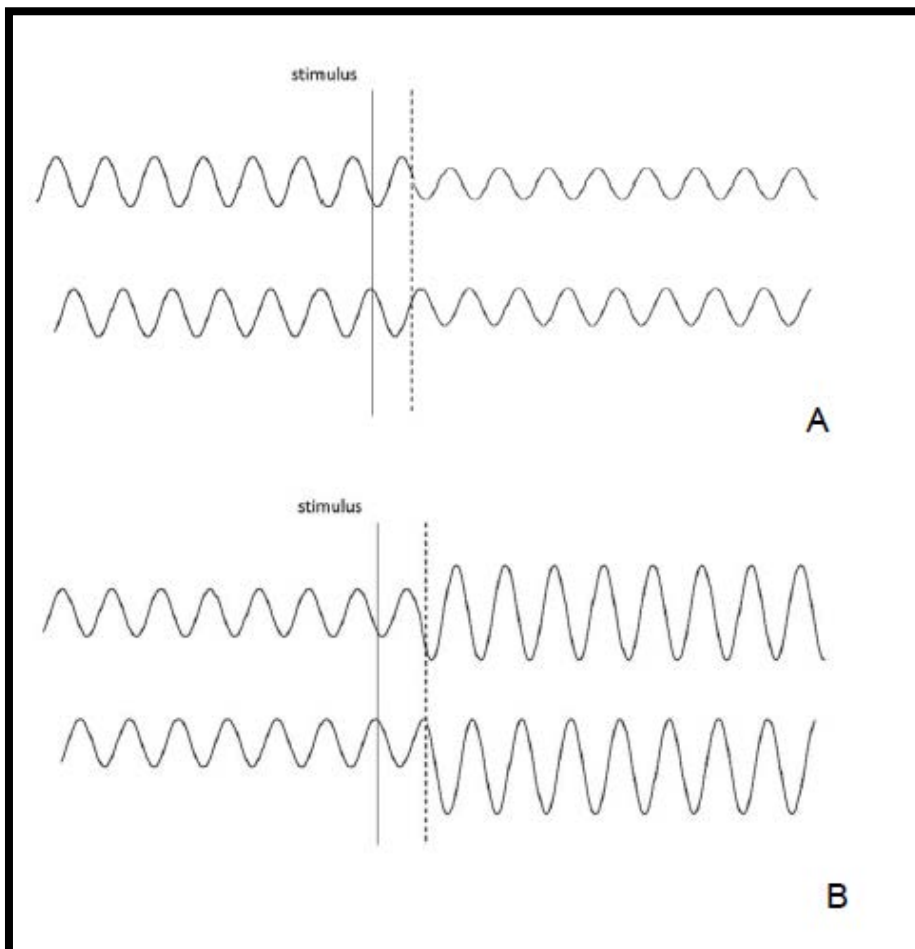


Figure 15 : deux exemples d'activité induite calée en temps, mais non calée en phase. **A** : diminution de l'amplitude de l'activité. **B** : augmentation de l'amplitude de l'activité. Le trait plein indique le début du stimulus, le trait en pointillé indique le début de la modification de l'activité.

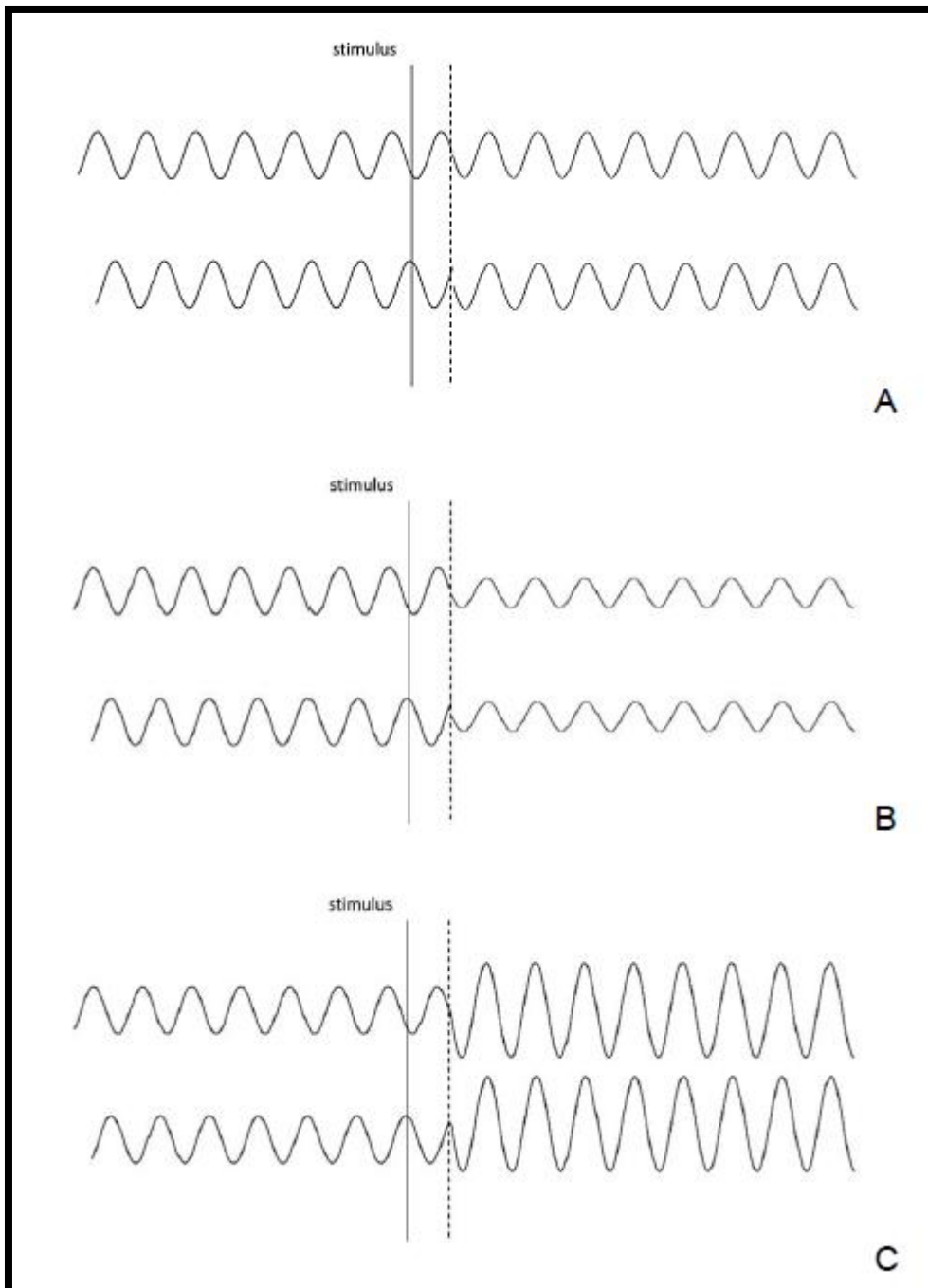


Figure 16 : trois exemples d'activité induite calée en temps et en phase. **A** : absence de modification de l'amplitude de l'activité. **B** : diminution de l'amplitude de l'activité. **C** : augmentation de l'amplitude de l'activité. Le trait plein indique le début du stimulus, le trait en pointillé indique le début de la modification de l'activité.

Différentes méthodes d'analyse de ces activités peuvent être utilisées. La technique de moyennage est une méthode d'analyse dans le domaine temporel. Elle

est appropriée pour l'analyse de l'activité évoquée. Par contre, elle ne peut pas s'appliquer pour l'étude de l'activité induite en cas de latence instable (figures 14 et 17) ou d'activité non calée en phase. L'analyse temps-fréquence, quant à elle, constitue une méthode d'exploration dans le domaine fréquentiel. Elle permet l'étude des rythmes corticaux qui constituent l'activité induite, mais aussi évoquée (figure 17). Ces méthodes d'analyse sont exposées ci-après.

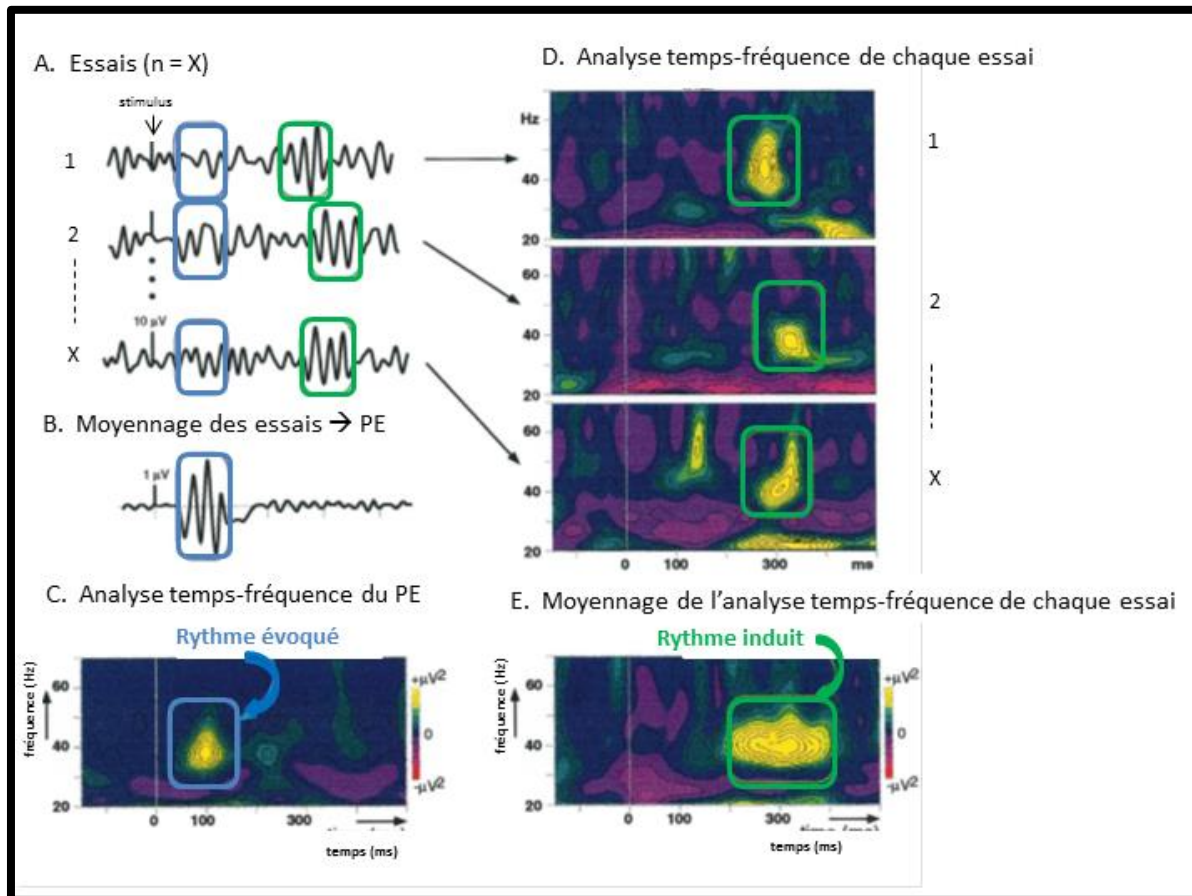


Figure 17 : **A** : différents essais ($n = X$) obtenus après la survenue d'un stimulus, avec une réponse de faible amplitude dans une bande de fréquence donnée, calée en phase et en temps (entourée en bleu), et une activité dans la même bande de fréquence mais de latence fluctuante (entourée en vert). **B** : moyennage des essais permettant d'obtenir le potentiel évoqué. **C** : représentation de l'analyse temps-fréquence de la réponse évoquée, l'axe des abscisses représente le temps et l'axe des ordonnées la fréquence. L'échelle de couleur code pour les variations de puissance (positive ou négative) en fonction de la ligne de base. L'activité qui n'est pas calée en phase est annulée. **D** : analyse temps-fréquence calculée pour chaque essai, avec par la suite un moyennage des résultats obtenus (**E**). PE : potentiel évoqué, Hz : hertz, ms : millisecondes, μV : microvolts. Adapté d'après Tallon-Baudry et Bertrand (1999).

B. Analyse de l'activité évoquée

L'activité évoquée, liée à la stimulation, survient toujours avec la même latence et la même phase. Etant donné qu'elle est noyée dans l'activité EEG, elle peut être extraite de ce bruit de fond grâce au moyennage. Cette technique permet d'améliorer le rapport signal sur bruit, afin de mettre en évidence l'activité évoquée sous la forme d'un potentiel évoqué (PE) (Bourgerol, 1993). Les composantes (ou déflexions) des PE sont caractérisées par leur polarité (positive : 'P' ou négative : 'N') et leur latence moyenne d'apparition mesurée en ms. Chaque déflexion est ensuite caractérisée par les mesures de son amplitude (en μV) et de sa latence (en ms). On distingue les PE exogènes dont la survenue est uniquement liée aux caractéristiques physiques du stimulus et non à l'attention et au traitement cognitif de son contenu informationnel (Mauguière et Fischer, 2007) et les PE endogènes dont la survenue est conditionnée par la mise en jeu de neurones impliqués dans l'attention, la mémoire, l'exécution de tâches particulières (Donchin et al., 1978). Nous allons détailler plus précisément les potentiels évoqués auditifs (PEA) dans cette partie. Nous détaillerons les potentiels évoqués cognitifs dans la partie consacrée plus spécifiquement à l'évaluation des processus attentionnels.

Les PEA reflètent l'activité électrique produite le long des voies auditives périphériques et centrales par des stimulations sonores. On distingue les PEA précoces (ou PEA du tronc cérébral), les PEA de latence moyenne (10 à 50 ms après le stimulus sonore) et les PEA tardifs constitués des ondes N100 et P200 (figure 18) recueillies grâce à l'EEG (Mauguière et Fischer, 2007). Les PEA précoces et de latence moyenne sont des PE exogènes, les PEA tardifs sont quant à eux des PE endogènes.

La composante N100 est un pic négatif qui survient 75 à 150 ms après le stimulus sonore. Son amplitude, maximale dans la région fronto-centrale du scalp, varie selon l'intensité et le temps de montée du stimulus sonore, l'attention sélective, l'éveil, l'intervalle entre les stimuli sonores avec une période réfractaire de 8 à 10 secondes (Rosburg et al., 2008). Elle est générée majoritairement par le *planum temporale*, une aire allant du gyrus temporal postérieur supérieur au gyrus de Heschl

(Lutkenhoner et Steinstrater, 1998) mais des générateurs ont été retrouvés dans les régions limbiques, frontales, occipitales et pariétales du cortex ainsi que dans le thalamus (Mayhew et al., 2010; Zhang et al., 2011).

La composante P200 est un pic positif survenant dans un intervalle de temps allant de 130 à 300 ms après la présentation du stimulus. Son amplitude est maximale dans la région fronto-centrale du scalp. Elle varie avec l'éveil, l'attention, le vieillissement (Crowley et Colrain, 2004). L'onde P200 reflète le traitement du stimulus auditif à un stade plus tardif et traduirait un processus d'intégration cognitive (Garcia-Larrea et al., 1992). Plusieurs sources génèrent cette composante, que ce soit au niveau du cortex auditif (le *planum temporale* et l'aire 22 de Brodmann correspondant à la circonvolution temporale supérieure (Hari et al., 1980; Perrault et Picton, 1984; Godey et al., 2001)) ou des régions frontales, pariétales et occipitales (Knight et al., 1988; McCarley et al., 1991; Jung et al., 2010; De Pascalis et al., 2013).

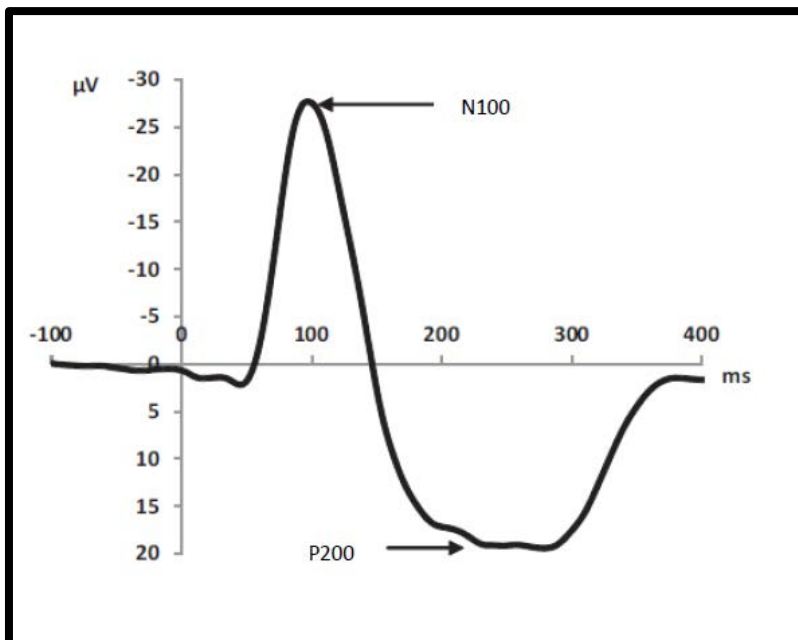


Figure 18 : exemple de PEA et ses deux composantes : les ondes N100 et P200 (données personnelles). Recueil au niveau du vertex (Cz).

L'analyse de l'activité évoquée peut être complétée par une exploration des sources à l'origine des PE enregistrés à la surface du scalp. Cette analyse est

réalisée au moyen de méthodes de reconstruction de sources. Le principe général des analyses de sources est d'identifier les générateurs cérébraux de l'activité EEG enregistrée en surface, puisque cette activité de surface n'est qu'une représentation indirecte de l'activité électrique intra-cérébrale. L'objectif est de reconstruire en trois dimensions l'activité cérébrale à partir de l'enregistrement de surface. Différentes méthodes de reconstruction des sources ont été mises en place, notamment le modèle de sources distribuées qui prend en compte un grand nombre de dipôles répartis de manière régulière dans une partie ou la totalité du volume cérébral, à une position fixe et connue. Parmi les différentes méthodes distribuées de localisation de sources, celle appelée LORETA (*Low Resolution Electrical Tomography*), développée par Pascual-Marqui et al. (1994), consiste à calculer la densité de courant de manière distribuée dans le volume du cerveau représenté sous forme d'une grille 3D dense, les sources étant localisées sur chaque point de cette grille. La force et la direction de l'activité électrique en chaque point déterminent le champ magnétique et électrique mesuré sur le scalp. Plusieurs solutions mènent aux mêmes champs mesurés en surface. Afin de trouver une solution valable, la méthode LORETA utilise le fait que les neurones voisins sont plus probablement actifs de manière simultanée et synchrone que des neurones éloignés. La solution trouvée est donc celle dans laquelle un maximum de neurones voisins est synchronisé. La méthode LORETA produit une image localisée floue de la source, avec une bonne localisation de l'activité maximale mais une dispersion autour du maximum, limitant ainsi la résolution spatiale. La méthode LORETA présente donc un degré d'erreur de localisation trop important pour identifier précisément des générateurs. C'est la raison pour laquelle la méthode sLORETA (*Standardized Low Resolution Electrical Tomography*) s'est imposée afin d'obtenir des localisations plus précises. Elle permet de définir des localisations sans aucune erreur en l'absence totale de bruit et avec un faible niveau d'erreur en présence de bruit (Pascual-Marqui, 2002). Dernièrement, le développement de la méthode swLORETA (*standardized-weighted LORETA*) a permis une meilleure reconstruction des sources profondes (figure 19) et peut être utilisée en cas de bruit important (Palmero-Soler et al., 2007).

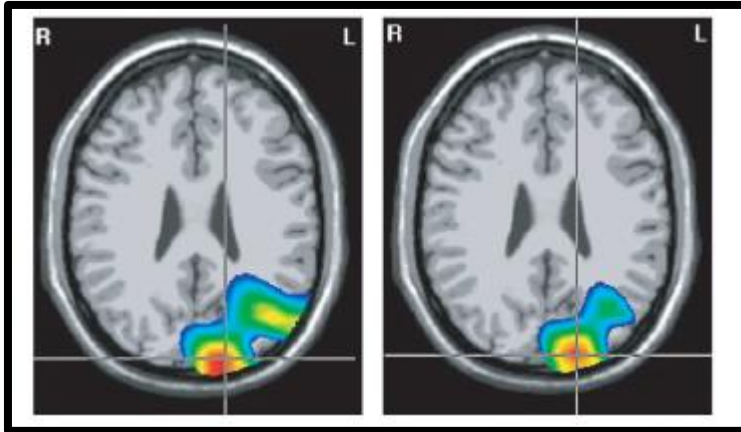


Figure 19 : exemple de localisation de deux sources superficielles distantes de 35 mm (données simulées) obtenue par la méthode swLORETA à gauche et sLORETA à droite. La méthode swLORETA est capable de distinguer les deux sources, ce qui est moins évident avec la méthode sLORETA. La densité de courant est codée en couleur, le curseur indiquant l'endroit où se situe la densité de courant maximale. D'après Palmero-Soler et al. (2007).

C. Analyse de l'activité induite

Etant donné que l'activité induite survient avec une latence instable ou une latence stable mais non calée en phase, la technique de moyennage ne peut pas être utilisée pour mettre en évidence cette activité. En effet, l'activité rythmique qui n'est pas parfaitement synchronisée dans le temps et en phase entre les essais va s'annuler par cette technique (figures 14 et 17). Pour mettre en évidence l'activité induite, on utilise une analyse temps-fréquence. Elle implique une décomposition spectrale du signal, ce qui permet d'extraire un nombre complexe (cf. figure 12) pour une ou plusieurs fréquences. Suite à la survenue d'un événement, le signal est ainsi analysé en trois dimensions (figure 20) : la fréquence, la puissance du signal et le niveau de cohérence (c'est-à-dire le degré d'interaction entre deux signaux).

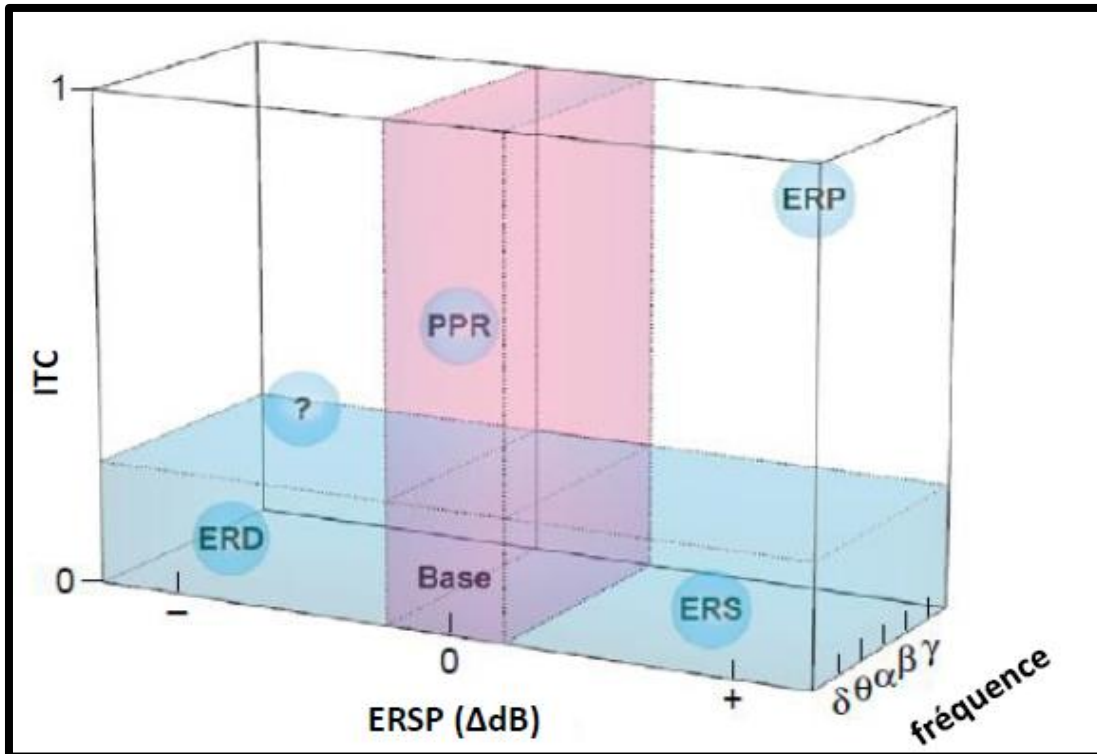


Figure 20 : modélisation de la dynamique de l'activité EEG en lien avec la survenue d'un évènement. L'axe de la profondeur représente les différentes bandes de fréquence (delta, thêta, alpha, bêta, gamma) ; l'axe horizontal représente le changement de la puissance spectrale par rapport à la ligne de base (ERSP, en dB) ; l'axe vertical représente le niveau de cohérence (ITC). Les aires colorées représentent un changement non significatif de l'état de base (Base). ERD : désynchronisation liée à l'évènement non calée en phase ; ERS : synchronisation liée à l'évènement non calée en phase ; PPR : calage en phase partiel, sans modification de puissance ; ERP : activité évoquée avec un calage en phase et une augmentation de puissance ; (?) : calage en phase avec diminution de puissance ; dB : décibel. D'après Makeig et al. (2004).

1. Analyse de la puissance du signal

Différentes méthodes d'analyse de la puissance du signal selon la fréquence ont été développées, parmi elles l'*Event-Related Spectral Perturbation* (ERSP) (Makeig, 1993). L'analyse de la puissance spectrale s'effectue essai par essai (et non sur l'activité moyennée). La puissance obtenue dans la fenêtre d'intérêt suivant la survenue de l'évènement doit être comparée par rapport à la puissance obtenue pendant une période de référence (ligne de base) qui précède l'évènement. Pour cela, la puissance obtenue pendant la période d'intérêt est divisée par la puissance obtenue pendant la période de référence. Une transformation logarithmique est

ensuite effectuée, permettant d'obtenir une mesure de l'ERSP en décibel (dB). L'évaluation de la puissance spectrale du signal apparaît alors selon une échelle de couleur (unité dB) (figure 21). Les représentations de l'ERSP ainsi obtenues pour chaque essai sont ensuite moyennées sur l'ensemble des essais (figure 17).

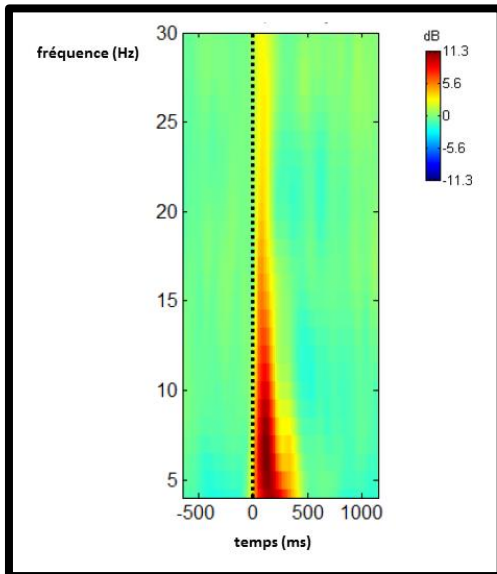


Figure 21 : exemple de décomposition spectrale au moyen de l'ERSP (représentation logarithmique), en fonction du temps et de la bande de fréquence, suite à la survenue d'un son à $t = 0$ (données personnelles). Recueil au niveau du vertex (Cz).

Grâce à l'ERSP, on étudie ainsi l'activité induite en réponse à un évènement. L'analyse temps-fréquence par la méthode ERSP est donc complémentaire de l'analyse de l'activité évoquée qui n'évalue qu'une partie de la modification du signal EEG suite à un évènement (celle calée à la fois en temps et en phase).

2. Analyse du niveau de cohérence

L'*InterTrial Coherence (ITC)* est utilisée pour étudier les variations d'angle de phase du signal (niveau de cohérence), en évaluant la force du calage en phase des signaux EEG. Cette mesure a été introduite par Tallon-Baudry et al. (1996). L'ITC est chiffrée de 0 (absence de calage de phase, reflétant une distribution aléatoire des angles de phase entre les essais) à 1 (calage de phase parfait reflétant des angles de phase identiques ou parfaitement synchronisés à travers les essais) (figures 22 et

23). L'analyse s'effectue essais par essais, les représentations de l'ITC sont ensuite moyennées sur l'ensemble des essais.

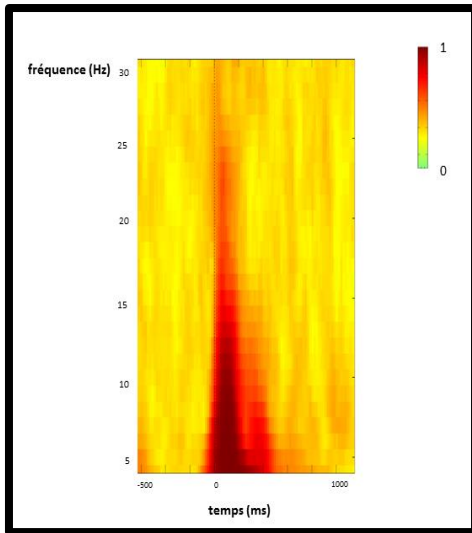
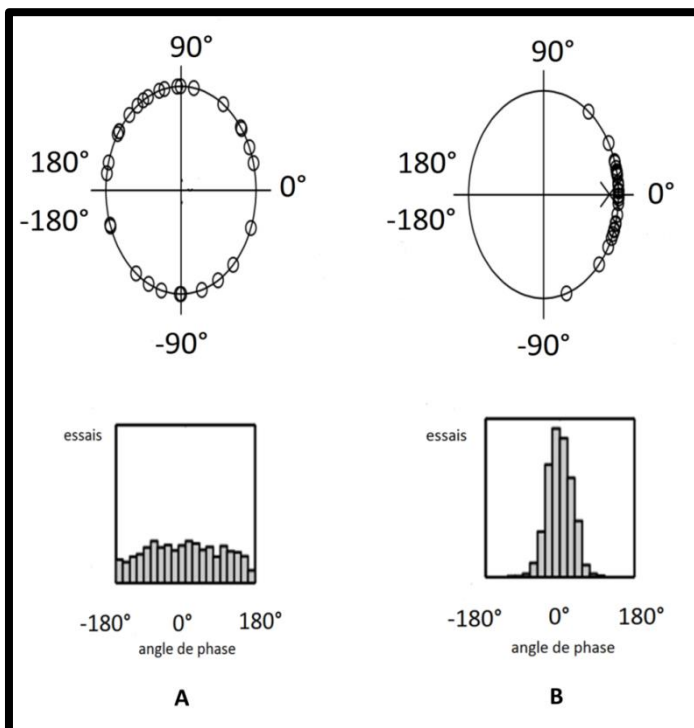


Figure 22 : exemple d'analyse de cohérence par ITC en fonction du temps et de la bande de fréquence, suite à la survenue d'un son à $t = 0$ (données personnelles). Recueil au niveau du vertex (Cz).



*Figure 23 : deux exemples de distribution d'angle de phase entre plusieurs essais. **A** : distribution aléatoire des angles de phase entre les essais, le niveau de cohérence sera faible. **B** : l'angle de phase entre les essais est proche de la même valeur (0° dans cet exemple), le niveau de cohérence sera élevé.*

La cohérence mesure le degré d'interaction entre deux signaux (Rappelsberger et Petsche, 1988) et sa valeur dépend de l'importance des corrélations entre les événements dans un domaine de fréquence. Les résultats obtenus grâce à l'ITC donnent une représentation des bandes de fréquence calées en phase qui constituent le potentiel lié à l'évènement (Makeig et al., 2004). Contrairement à l'ERSP, l'ITC n'est pas sensible à l'amplitude de la réponse.

D. Rôles des rythmes corticaux dans les processus cognitifs

Les rythmes corticaux sont donc analysés au moyen d'une analyse temps-fréquence. Ils représentent des marqueurs de l'activité cognitive et de différents stades du traitement de l'information. En effet, des modifications des propriétés spectrales de l'EEG dans des bandes de fréquence spécifiques peuvent être corrélées avec certains processus cognitifs. Il est cependant impossible d'assigner une seule fonction à un type donné d'oscillation corticale, chacune intervenant dans différents processus cognitifs.

1. Le rythme delta

Il a été montré que les rythmes corticaux se synchronisent dans la bande de fréquence delta dans les conditions impliquant la détection du signal et une prise de décision (Basar-Eroglu et al., 1992), un contrôle cognitif et un monitoring du comportement (Yordanova et al., 2004; Ocklenburg et al., 2011). Le rythme delta interviendrait également dans les processus de flexibilité (Monsell, 2003) et d'inhibition (Ocklenburg et al., 2011).

2. Le rythme thêta

Les oscillations dans la bande de fréquence thêta sont en lien avec les processus d'attention focalisée (Basar et al., 2001b), d'encodage d'informations nouvelles en mémoire (Klimesch, 1999), d'apprentissage d'informations structurées (Caplan et Glaholt, 2007), de contrôle exécutif et de mémoire de travail (Hanslmayr et al., 2008).

3. Le rythme alpha

Une synchronisation dans la bande de fréquence alpha est observée dans les conditions impliquant les processus d'inhibition (Klimesch et al., 2007). Une désynchronisation dans la bande de fréquence alpha est observée dans les conditions où la mémoire à long terme et les processus attentionnels sont mis en jeu (Klimesch, 1999).

4. Le rythme bêta

Le rythme bêta semble jouer un rôle dans les mécanismes de mobilisation volontaire de l'attention (Buschman et Miller, 2007). Le rythme bêta est également impliqué dans l'encodage et la consolidation de l'information sensorielle (Bibbig et al., 2001; Cheron et al., 2007). Haenschel et al. (2000) ont séparé l'activité bêta en deux parties : bêta1 (12-20 Hz) et bêta2 (21-30 Hz), et suggèrent que le rythme bêta1 est sensible à la détection de la nouveauté. Par ailleurs, selon Hong et al. (2008), les rythmes bêta sont impliqués dans le traitement de haut niveau de l'information sensorielle.

5. Le rythme gamma

Les oscillations dans la bande de fréquence gamma interviendraient dans les processus de perception, d'attention, de mémoire, de traitement du langage et d'intégration sensorielle (Pulvermuller et al., 1997; Tallon-Baudry et Bertrand, 1999; Basar et al., 2001a; Herrmann et al., 2004).

II. EXPLORATION NEUROPHYSIOLOGIQUE DES PROCESSUS ATTENTIONNELS

A. Les potentiels évoqués cognitifs

Les potentiels évoqués cognitifs (PEC) sont obtenus lors de la réalisation d'une tâche. Afin d'appréhender les processus attentionnels mis en jeu, les deux paradigmes les plus couramment utilisés sont le Go/No go et le *oddball*. Le paradigme Go/No go nécessite l'émission d'une réponse motrice pour des stimuli cibles (Go) en même temps que l'inhibition de cette réponse en présence de stimuli

non cibles (No go). Cette tâche implique une focalisation de l'attention sur les stimuli, et permet d'évaluer les processus d'inhibition de la réponse comportementale (Leimkuhler et Mesulam, 1985). Le paradigme *oddball* consiste à détecter un stimulus d'occurrence rare parmi des stimuli fréquents (paradigme à deux stimuli) (Squires et al., 1975). Des distracteurs de fréquence égale à la cible peuvent être ajoutés afin d'évaluer les capacités d'inhibition d'une information saillante, mais non pertinente pour la tâche en cours (paradigme à trois stimuli) (Courchesne et al., 1975). Différentes composantes des PEC ont été décrites, selon les paradigmes utilisés. Nous détaillerons dans cette partie l'onde N200 et P300.

1. L'onde N200

L'onde N200 est une onde négative, dont l'amplitude maximale survient dans les 200 à 350 ms après la présentation d'un stimulus (figure 24). Cette composante a notamment été explorée au cours de paradigme de type Go/No go ou de type *oddball*. L'onde N200 provoquée par un stimulus peut être divisée en une composante antérieure et une composante postérieure (Folstein et Van Petten, 2008).

- la composante antérieure (fronto-centrale) apparaît après l'apparition d'un stimulus peu fréquent, inattendu et non cible. Elle est indépendante de la modalité sensorielle du stimulus. Elle est divisée en deux sous-composantes : une première est en relation avec la détection de la nouveauté ou la détection d'une discordance entre le stimulus présenté et celui attendu. Une seconde composante est liée au contrôle cognitif, elle pourrait refléter l'inhibition et la surveillance du conflit.
- la composante postérieure (temporale et occipitale) n'apparaît qu'en modalité visuelle, après la présentation de stimuli cibles. Elle reflèterait le degré d'attention requis pour le traitement de ces stimuli au niveau du cortex visuel, en particulier elle interviendrait dans le processus de classification du stimulus (cible *versus* non cible).

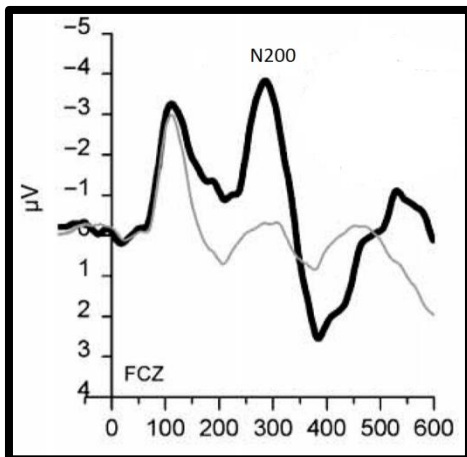


Figure 24 : exemple d'une onde N200 (composante antérieure) suite à la présentation d'un stimulus peu fréquent et inattendu (courbe en noire). Recueil en fronto-central sur la ligne médiane (FCz). D'après Ferrari et al. (2010).

2. L'onde P300

L'onde P300 est la composante la plus étudiée des PEC. Elle est utilisée afin d'étudier les processus attentionnels et de mémoire de travail (Linden, 2005). Le paradigme le plus utilisé pour la mettre en évidence est le paradigme *oddball*. L'onde P300 est le reflet des processus cognitifs engagés lorsque les ressources attentionnelles sont allouées dans le traitement d'un stimulus (Donchin et al., 1986). Il s'agit d'une onde positive dont l'amplitude maximale survient dans les 250 à 600 ms après la survenue d'un stimulus. L'amplitude de la P300 reflète les ressources allouées à la tâche, tandis que sa latence semble correspondre au temps nécessaire pour évaluer les caractéristiques d'un stimulus (Kutas et al., 1977). Les caractéristiques de l'onde P300 (latence, amplitude, topographie) varient selon la condition expérimentale (complexité de la tâche, intervalle entre les stimuli, probabilité d'apparition du stimulus, caractéristiques physiques, aspects affectifs et émotionnels du stimulus). Elles varient également selon le sujet (âge, degré de motivation et de vigilance) (Hansenne, 2000). L'onde P300 est constituée de deux composantes : P3a et P3b (figure 25) (Squires et al., 1975).

- l'onde P3a est générée suite à la présentation d'un stimulus distracteur, c'est-à-dire inattendu, de faible occurrence et pour lequel le sujet ne reçoit aucune consigne. Elle présente une distribution fronto-centrale et fait souvent suite à l'onde N200 antérieure (Folstein et Van Petten, 2008). L'onde P3a serait le

reflet du processus de capture attentionnelle par un stimulus distracteur (Escera et al., 1998; Friedman et al., 2001; Rushby et al., 2005; Polich et Criado, 2006), entraînant le déplacement involontaire des ressources attentionnelles depuis la tâche en cours vers le stimulus distracteur (Escera et al., 2000). Elle serait également en relation avec les processus d'alerte (Courchesne et al., 1975). L'onde P3a pourrait également être le reflet de l'inhibition d'une réponse automatique suite à la présentation d'un stimulus saillant, non pertinent pour la tâche en cours (Goldstein et al., 2002).

- l'onde P3b est générée suite à la présentation d'un stimulus cible. Elle prédomine en région centro-pariétale. Elle est plus tardive que la P3a. Elle fait suite à l'onde N200 postérieure (Folstein et Van Petten, 2008). Cette composante implique la mobilisation volontaire des ressources attentionnelles. Elle serait le reflet de l'adaptation de la mémoire de travail aux données de l'environnement (Donchin, 1981). Elle refléterait également le processus de prise de décision suite à la présentation du stimulus (Nieuwenhuis et al., 2005; Verleger et al., 2005).

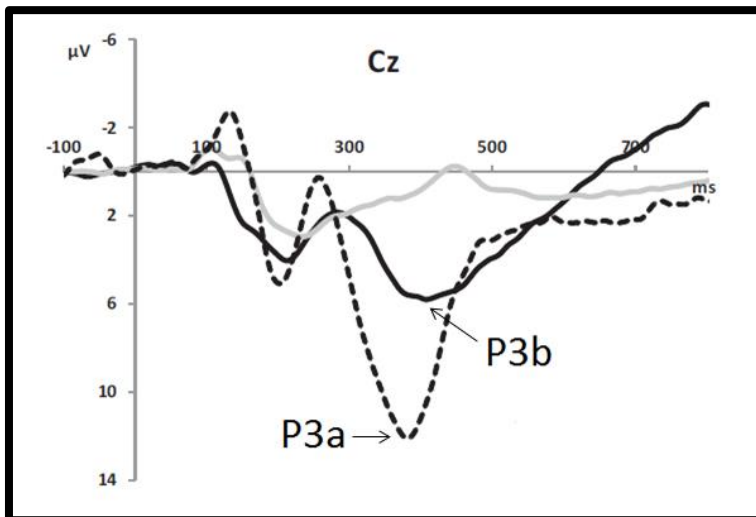


Figure 25 : exemple d'une onde P3a et d'une onde P3b. Recueil au niveau du vertex (Cz). Données personnelles.

B. L'inhibition par le *prepulse*

1. Généralités

Comme décrit précédemment, nos ressources attentionnelles sont limitées. Afin de traiter les informations pertinentes de manière efficace, un processus de filtrage est nécessaire, nous permettant de focaliser notre attention afin de sélectionner les informations pertinentes pour l'action en cours et inhiber celles qui ne le sont pas. Nous pouvons alors allouer efficacement nos ressources attentionnelles pour traiter cette information pertinente. Le phénomène de filtrage sensoriel des stimuli distrayeurs est donc une étape importante pour le bon fonctionnement des processus cognitifs, il peut s'explorer en neurophysiologie par le paradigme d'inhibition par le *prepulse* (PPI). Ce paradigme consiste à présenter un stimulus (visuel, auditif, olfactif ou tactile) intense et soudain, capable d'entraîner un réflexe de sursaut qui, chez l'Homme, se manifeste notamment par un clignement palpébral. Lorsque ce stimulus sursautant (appelé *pulse*) est précédé de quelques millisecondes, par un stimulus sensoriel de moindre intensité et non sursautant (appelé *prepulse*), le réflexe de sursaut est réduit voire aboli. On parle alors d'inhibition par le *prepulse*. *Prepulse* (PP) et *pulse* (P) peuvent être de nature sensorielle identique ou différente (Graham, 1980; Hoffman et Ison, 1980; Blumenthal et Gescheider, 1987). Ce phénomène est reproductible (Cadenhead et al., 1999) et ne nécessite pas d'apprentissage (Graham, 1975; Koch, 1999). Il ne présente pas de phénomène d'habituation (Blumenthal, 1997; Abel et al., 1998). L'inhibition est retrouvée chez 90 à 100 % des sujets adultes sains et le pourcentage d'inhibition (%PPI) est de l'ordre de 50 à 80 % (Filion et al., 1998). Le phénomène de PPI a été exploré également chez l'animal (Ison et Hoffman, 1983), chez qui le réflexe de sursaut concerne le corps entier (Davis, 1984). Les données recueillies chez l'animal ont notamment permis de formuler des hypothèses quant aux mécanismes à l'origine du PPI.

L'étude du PPI permet d'appréhender les étapes précoces du traitement de l'information car cette inhibition permettrait de protéger le traitement du *prepulse* puisque les réponses au *pulse* sont inhibées (Graham, 1975). En effet, le *prepulse*

exerce une influence inhibitrice jusqu'à ce que son traitement soit complet, ceci permettant de protéger les systèmes de traitement d'une surcharge d'informations. Le PPI est communément interprété comme un filtrage des informations non pertinentes dès les premiers stades de traitement de l'information, si bien que l'attention est dirigée vers les aspects environnementaux plus pertinents (Braff et al., 1978). Pour Geyer et al. (1990), ce processus d'inhibition reflète également la capacité à inhiber des stimuli internes tels que des pensées ou des impulsions.

Classiquement, les études menées chez l'Homme utilisent un paradigme passif de PPI où le *pulse* est un bruit blanc sursautant de 110 à 115 dB et le *prepulse* un bruit blanc de moindre intensité (75 à 85 dB). Lorsque ce dernier précède le *pulse* de 30 à 500 ms, on observe une atténuation du réflexe de clignement palpébral, mise en évidence grâce au recueil des données de l'électromyogramme sur le muscle orbiculaire des paupières (Graham, 1975). On parle alors de filtrage sensori-moteur, c'est-à-dire que le *prepulse* inhibe la réponse motrice de sursaut. Le *prepulse* inhibe aussi la réponse corticale au *pulse*, notamment les composantes N100, P200 et P300 des PEA (Perlstein et al., 1993; Sugawara et al., 1994; Abduljawad et al., 1999; Ford et al., 1999; Perlstein et al., 2001; Graham et al., 2004). Kedzior et al. (2006, 2007) ont étudié la réponse corticale à un *pulse* auditif, à savoir le PEA mais aussi les rythmes corticaux qui le composent, lorsque ce *pulse* était précédé d'un *prepulse* auditif (intervalle *prepulse-pulse* de 60, 120 et 240 ms). Ces auteurs ont montré que le *prepulse* atténuait les rythmes thêta, alpha et gamma évoqués par le *pulse*. Le PPI serait donc le reflet d'un contrôle sur le traitement cognitif des informations sensorielles, suggérant ainsi qu'il s'agisse d'un marqueur du filtrage sensori-cognitif.

2. Facteurs influençant le PPI

a. Intervalle prepulse-pulse

La durée de l'intervalle *prepulse-pulse* influence l'amplitude du PPI. Le PPI est observé pour une large gamme d'intervalles. On parle d'intervalle *prepulse-pulse* court lorsqu'il n'excède pas 500 à 800 ms et d'intervalle long au-delà. Dans les paradigmes avec étude de la réponse motrice au *pulse*, le maximum d'inhibition est généralement obtenu pour un intervalle *prepulse-pulse* de 120 ms (Braff et al., 2001).

A intervalle *prepulse-pulse* long (supérieur à 800 ms), il existe soit une inhibition induite par le *prepulse*, soit une facilitation (majoration de l'amplitude du réflexe de sursaut), modulées par des facteurs comme le type de tâche à accomplir, l'attention du sujet, la valence affective du *prepulse* ou la modalité sensorielle du *prepulse* et du *pulse* (Filion et al., 1998).

Lorsque l'intervalle *prepulse-pulse* est inférieur à 120 ms, le *prepulse* est enregistré et analysé automatiquement (sans intervention des processus attentionnels), la présence d'un PPI à cet intervalle est interprétée comme étant le reflet du traitement automatique et involontaire de l'information (Graham, 1975). Lorsque cet intervalle est supérieur à 120 ms, les processus d'attention contrôlée sont mis en jeu dans le traitement de l'information et influencent le PPI.

b. *Intensité du prepulse et du pulse*

Le degré d'inhibition de la réponse au *pulse* dépend de l'intensité du *prepulse*, le pourcentage d'inhibition augmentant avec l'intensité du *prepulse* que ce soit lors de l'étude de la réponse motrice (Grillon et al., 1992; Swerdlow et al., 1993a, 1995) ou corticale (Inui et al., 2012) au *pulse*. La quantité d'inhibition dépend également de l'intensité du *pulse*, avec un %PPI plus important lorsque l'intensité du *pulse* augmente (Blumenthal et Creps, 1994; Blumenthal, 1996).

c. *L'attention*

Afin d'évaluer le rôle de l'attention dans le processus de filtrage sensoriel, Dawson et al. (1993) ont utilisé un paradigme actif de PPI en faisant réaliser une tâche d'attention sélective pendant la présentation des *pulses*. En effet, les auteurs demandaient à des sujets sains de porter leur attention sur des sons d'une certaine intensité (sons attendus) et d'ignorer les autres sons (sons ignorés), avec pour consigne de discriminer la longueur des sons attendus. Certains de ces sons servaient de *prepulses* à des *pulses*. Les auteurs ont montré qu'après les sons attendus et ignorés (qui faisaient office de *prepulses*), une atténuation du réflexe de clignement palpébral était enregistrée lorsque le *prepulse* était présenté 60 ms, 120 ms et 240 ms avant le *pulse*, et surtout à 120 ms. De plus, l'inhibition était significativement plus importante après un son attendu qu'ignoré. Ces résultats furent

retrouvés dans d'autres études utilisant un paradigme actif (Filion et al., 1993; Jennings et al., 1996). Elden et Flaten (2002) retrouvaient une inhibition du réflexe de clignement palpébral jusqu'à un intervalle *prepulse-pulse* de 420 ms. Stojanov et al. (2003) ont quant à eux objectivé une inhibition de l'onde P300 du PEA recueillie dans les régions frontales lorsque le *prepulse* auditif était attendu comparativement au *prepulse* ignoré, à un intervalle *prepulse-pulse* de 500 ms.

L'utilisation d'un paradigme actif de PPI dans une tâche attentionnelle de *continuous performance test* (CPT) a été proposée afin d'explorer plus précisément le rôle de l'attention dans le processus de filtrage (Hazlett et al., 2001). Le CPT est une tâche consistant à présenter très brièvement, de façon successive et régulière des stimuli visuels (par exemple, des lettres) parmi lesquels le sujet doit détecter un stimulus cible (Beck et al., 1956). On distingue différentes versions du CPT, dont la version « A-X » durant laquelle le sujet doit appuyer lorsqu'il voit la lettre « X » (stimulus cible) à condition qu'elle soit précédée de la lettre « A » (stimulus avertisseur). Cette tâche implique les processus d'attention soutenue, sélective et de mémoire de travail (Ballard, 1996; Conners et Staff, 2000). Les études en IRMf durant la réalisation d'une tâche de CPT ont objectivé une implication du cortex préfrontal dorsolatéral, du cortex pariétal, de l'insula, du cortex pariétal, temporal et occipital et surtout du gyrus cingulaire antérieur (Tana et al., 2010; Lesh et al., 2013).

Hazlett et al. (2001) ont ainsi utilisé un paradigme actif de PPI lors d'une tâche de CPT. Les sujets voyaient défiler des chiffres (de 0 à 9) et ils devaient appuyer sur un bouton réponse à chaque survenue du chiffre « 7 » à condition qu'il soit précédé d'un « 3 », le « 3 » de la séquence « 3 – 7 » représentant le stimulus avertisseur et le « 7 » la cible. Dans cette étude, à l'insu des sujets, les expérimentateurs ont présenté des *pulses* auditifs juste après la survenue d'un stimulus visuel. Ceux-ci servaient donc de *prepulses* à des *pulses*. Plus précisément, le stimulus avertisseur servait de *prepulse* attendu, les autres stimuli visuels de *prepulses* ignorés. Les auteurs s'intéressaient à l'effet du *prepulse* visuel sur l'amplitude du réflexe de clignement palpébral induit par le *pulse*, ils ont retrouvé un %PPI significativement plus élevé quand le *prepulse* attendu précédait le *pulse* de 120 ms, comparativement au *prepulse* ignoré. Ces résultats furent confirmés par Rissling et al. (2007) avec une

inhibition de l'amplitude du réflexe de clignement palpébral plus importante quand le *prepulse* attendu précédait le *pulse* de 240 ms. Par ailleurs, Rissling et al. (2005) ont montré que la réduction d'amplitude du réflexe de clignement palpébral était influencée par l'importance de l'allocation des ressources attentionnelles nécessaire au processus de perception du *prepulse* grâce à l'utilisation de deux types de *prepulses* attendus : un clairement identifiable et un dégradé. Ils montraient une plus grande inhibition de la réponse motrice au *pulse* lorsque le *prepulse* était dégradé.

Ainsi, lorsque l'intervalle entre le *prepulse* et le *pulse* est supérieur à 120 ms, les processus attentionnels sont considérés comme engagés. Pour Dawson et al. (1997), le PPI est donc le reflet d'une étape de traitement de l'information qui peut être modifiée par l'attention contrôlée, si bien que le stimulus préparatoire (le *prepulse*) reçoit une plus grande protection (figure 26).

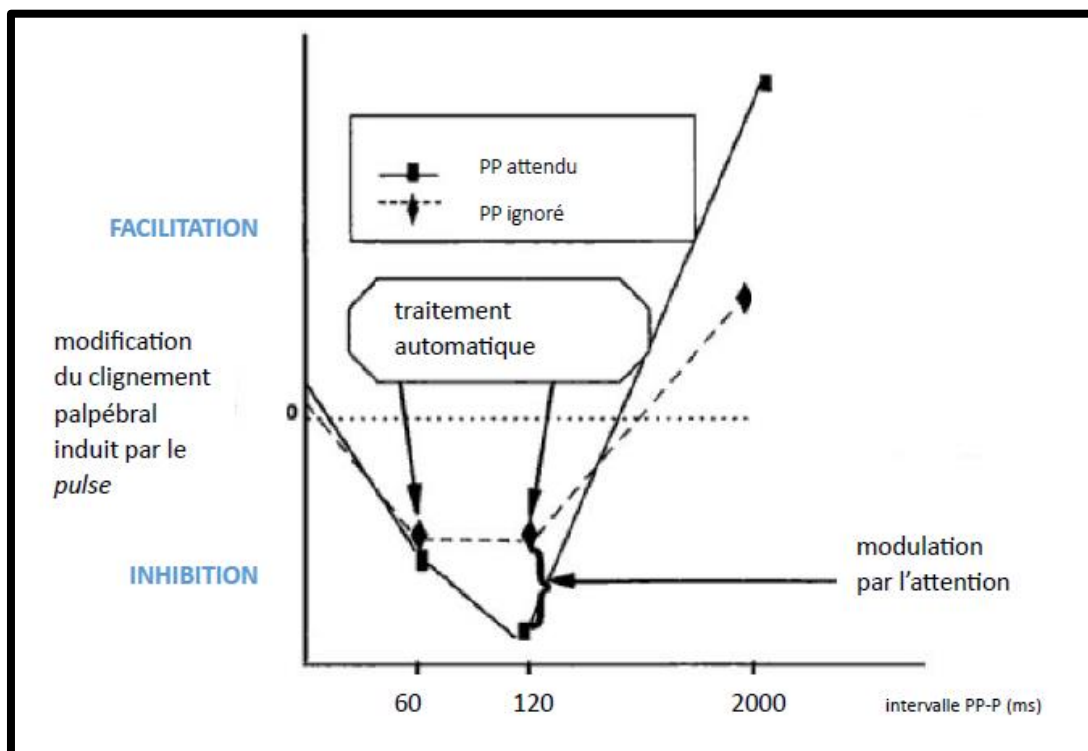


Figure 26 : représentation schématique des processus cognitifs impliqués dans le traitement de l'information lors d'un paradigme actif de PPI auditif (intervalle prepulse-pulse court, étude du réflexe de clignement palpébral), prepulse et pulse étant de même nature sensorielle. PP : prepulse ; P : pulse. Les délais spécifiques associés aux processus sont probablement affectés par les caractéristiques de la tâche (notamment la complexité) et des sujets (quantité de ressources attentionnelles disponibles). Adapté de Dawson et al. (1997).

d. Modulation pharmacologique

Le PPI peut être modulé par différentes substances pharmacologiques, notamment en raison des multiples neuromodulateurs impliqués dans la voie du PPI (figure 27).

La modulation par le système dopaminergique peut se faire de manière directe par action sur les récepteurs dopaminergiques ou de manière indirecte (via une action sur la libération de la dopamine ou une inhibition de sa dégradation). Cette modulation est complexe et les résultats obtenus sont variables selon les travaux. Pour Abduljawad et al. (1998), la stimulation des récepteurs dopaminergiques D2 par l'administration orale d'un agoniste dopaminergique direct (bromocriptine) chez les sujets sains atténue de manière significative la réponse d'inhibition motrice et cet effet est renversé par l'administration d'halopéridol, un antagoniste dopaminergique D2. Les travaux de Giakoumaki et al. (2007) montrent également une réduction de l'inhibition par le *prepulse* par un agoniste dopaminergique D2/D3 : les auteurs ont étudié l'effet du ropinirole sur le filtrage sensori-moteur et montrent que cet agoniste entraîne une réduction du PPI à un intervalle *prepulse-pulse* de 80 ms. Swerdlow et al. (2002) n'ont pas retrouvé d'effet de la bromocriptine sur le filtrage sensori-moteur chez les sujets sains. Il a même été objectivé une augmentation du filtrage sensori-moteur par un autre agoniste dopaminergique, le pramipexole (agoniste dopaminergique avec une forte spécificité pour les récepteurs D3). En effet, Swerdlow et al. (2009) ont montré une augmentation du filtrage sensori-moteur par cet agoniste dopaminergique à un intervalle *prepulse-pulse* de 120 ms. La stimulation indirecte des récepteurs dopaminergiques produit des effets différents selon la substance pharmacologique. Hutchison et Swift (1999) ont montré une réduction de l'inhibition de la réponse motrice chez des sujets sains après administration d'amphétamine. L'utilisation de la tolcapone, un inhibiteur de la catechol-O-méthyl-transférase (COMT), augmente quant à elle le %PPI chez les sujets sains jeunes présentant un génotype Val/Val (c'est-à-dire avec une activité enzymatique de la COMT augmentée, entraînant une réduction du taux de dopamine au sein du cortex préfrontal) (Giakoumaki et al., 2008).

Concernant l'effet du système glutamatergique, la kétamine (antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA)) entraîne chez l'Homme une augmentation du %PPI, mais seulement à intervalle *prepulse-pulse* court (30 ms) (Duncan et al., 2001).

La stimulation des récepteurs cholinergiques nicotiques par la nicotine augmente le filtrage sensori-moteur que ce soit par le tabagisme actif (Kumari et al., 1996) ou par administration sous-cutanée de nicotine chez des non-fumeurs (Kumari et al., 1997). La modulation du PPI par la nicotine se ferait via son influence sur le système cholinergique mais aussi dopaminergique (Clarke et al., 1984; Gray et al., 1994). L'administration orale d'un agent anticholinergique chez les sujets sains, la procyclidine, perturbe le PPI (Kumari et al., 2001).

Par ailleurs, l'amantadine, qui a de multiples effets (faible action d'agoniste dopaminergique, effet amphétamine-like, faible action anticholinergique, antagoniste des récepteurs NMDA), augmente le filtrage sensori-moteur (Swerdlow et al., 2002).

Soulignons l'effet du cannabis sur le filtrage sensori-moteur. En effet, Kedzior et Martin-Iverson (2007) ont objectivé lors de l'utilisation d'un paradigme actif de PPI auditif, un déficit du filtrage sensori-moteur chez les consommateurs chroniques de cannabis. Ceci est probablement lié à l'interaction entre le cannabis et le système dopaminergique (Wu et French, 2000).

Chez l'Homme, les drogues sédatives, anxiolytiques et les antidépresseurs ne semblent pas avoir d'effet sur le PPI (pour une revue, voir Braff et al. (2001)).

e. *Modulation hormonale*

Swerdlow et al. (1993a) ont objectivé un effet du genre sur le processus d'inhibition par le *prepulse*, avec une inhibition du réflexe de clignement palpébral significativement plus faible chez les femmes que chez les hommes. Le PPI de la réponse de sursaut serait donc sensible aux hormones sexuelles puisque les femmes en phase lutéale (taux sanguin d'œstrogènes élevé) présentent une inhibition plus faible en comparaison aux hommes et à ces mêmes femmes en phase folliculaire du cycle menstruel (Jovanovic et al., 2004), l'hypothèse avancée étant celle d'une influence des taux élevés d'œstrogènes sur la libération de la dopamine

(Chavez et al., 2010; Gogos et al., 2010). Cette différence d'inhibition disparaît après la ménopause (Kumari et al., 2008). Cependant, l'effet du genre n'a pas été objectivé par d'autres auteurs, que ce soit sur l'inhibition de la réponse motrice (Stojanov et al., 2003; Ashare et al., 2007; Kedzior et Martin-Iverson, 2007; Rissling et al., 2007; Gogos, 2013) ou de la réponse corticale au *pulse* (Kedzior et al., 2007). Plus récemment, Kumari et al. (2010), en utilisant un paradigme passif de PPI auditif et en étudiant la réponse motrice au *pulse*, ont confirmé une inhibition plus faible chez les femmes en phase lutéale qu'en phase folliculaire, mais n'ont pas objectivé d'association directe entre les niveaux de taux d'œstrogènes et le %PPI. Ces auteurs évoquent l'hypothèse de l'influence de l'ocytocine sur le phénomène de PPI, via une influence sur le système glutamatergique (Caldwell et al., 2009). Concernant l'influence de la progestérone sur le PPI, Kumari et al. (2010) ont montré que le taux de progestérone était positivement corrélé à une moindre réduction du %PPI entre la phase folliculaire et la phase lutéale. Enfin, l'administration de contraceptifs oraux combinés ne semble pas avoir d'effet sur le PPI (Gogos, 2013).

3. Bases neurobiologiques du PPI

a. Etudes chez l'animal

Les études murines ont montré que le réflexe de sursaut est contrôlé par une série de connexions mettant en jeu le nerf auditif, la cochlée, le lemnisque latéral, le noyau réticulaire pontin caudal puis les neurones moteurs (Davis et al., 1982). La modulation du réflexe de sursaut par le *prepulse* mettrait en jeu un circuit (figure 27) cortico-limbique-striato-pallido-pontique (Koch, 1999; Fendt et al., 2001), avec l'implication du cortex préfrontal médial, de l'aire tegmentale ventrale, de l'hippocampe, du noyau *accumbens*, du *globus pallidus* ventral et des noyaux pédonculopontin et latérodorsal tegmental, ces derniers projetant des afférences cholinergiques inhibitrices sur le noyau réticulaire pontin caudal afin d'inhiber la réponse motrice au *pulse*. Koch et al. (2000) ont également proposé le rôle de la SNr dans la modulation du PPI via ses projections inhibitrices directes sur le noyau pontin caudal, impliqué dans la voie du réflexe de sursaut. Les autres neurotransmetteurs

impliqués dans ce circuit sont la dopamine, le glutamate, la sérotonine et le GABA (Koch, 1999).

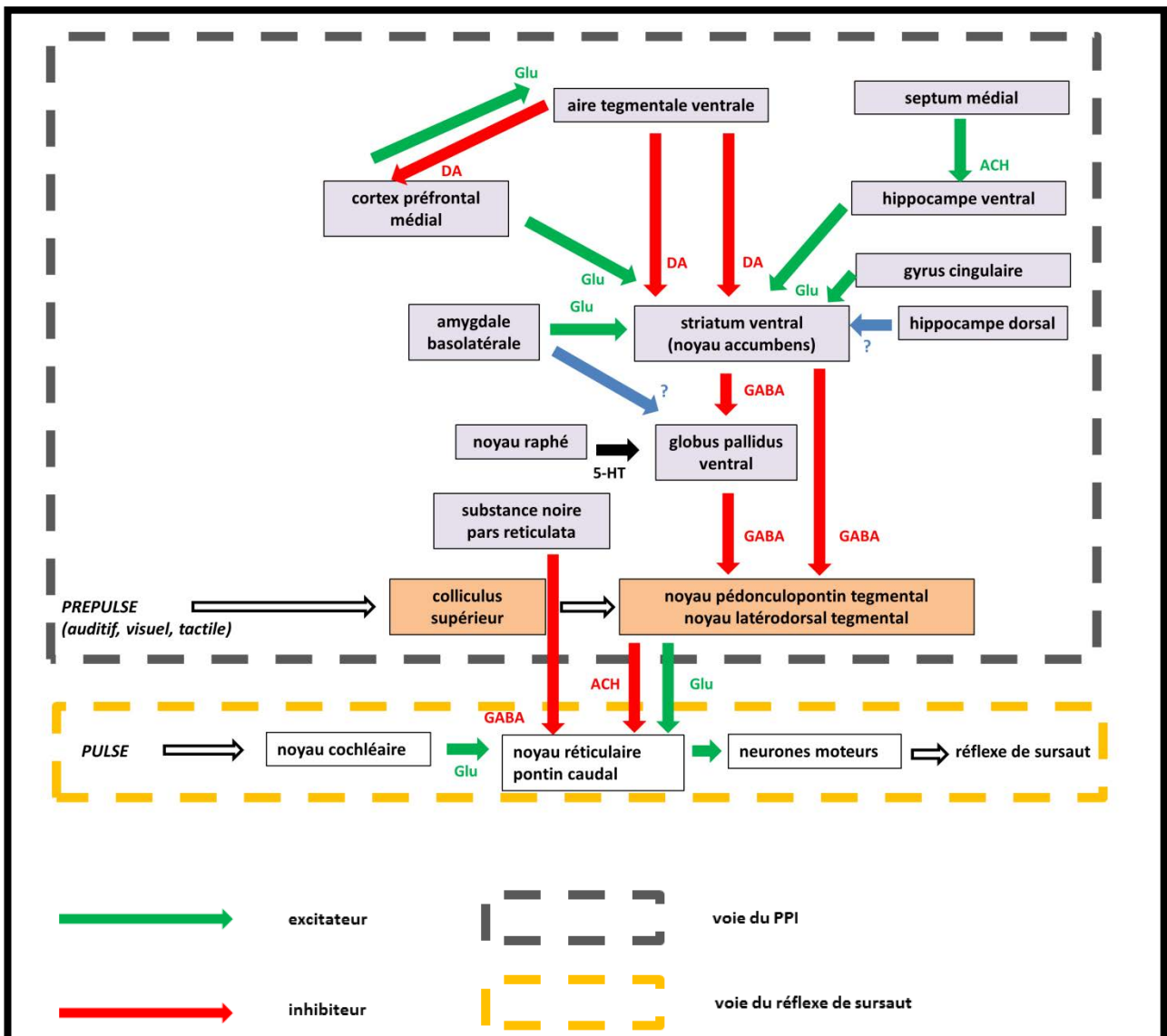


Figure 27 : schémas de la voie du réflexe de sursaut et du circuit cortico-limbico-striato-pallido-pontique du PPI chez l'animal. ACH : acétylcholine ; DA : dopamine ; 5-HT : sérotonine ; GLU : glutamate ; ? : lien direct incertain. Les rectangles de couleur orangée indiquent les structures impliquées dans la médiation du PPI, les rectangles violets les structures impliquées dans la modulation du PPI. PPI : inhibition par le prepulse. D'après Koch (1999) et Fendt et al. (2001).

b. Etudes chez l'Homme

Chez l'Homme sain, les données proviennent essentiellement d'études en imagerie. Les circuits impliqués dans le PPI ont été explorés uniquement dans des

paradigmes avec étude de la réponse motrice au *pulse*. L'hypothèse de circuits neuronaux différents impliqués dans le filtrage sensori-cognitif, objectivé par la réponse corticale au *pulse* est avancée, étant donné l'absence de corrélation entre les deux types de filtrage (Ford et al., 1999; Kedzior et al., 2006; De Pascalis et al., 2013). Par ailleurs, les études pharmacologiques ont montré une dissociation entre le PPI de la réponse motrice et celui des PE (Abduljawad et al., 1999; Graham et al., 2001).

Kumari et al. (2003) se sont intéressés en IRMf aux structures impliquées dans le PPI au cours d'un paradigme passif, tactile, chez six sujets sains. Ils montrent que le %PPI était associé à une augmentation de l'activation bilatérale du *striatum*, de l'hippocampe, du thalamus, du gyrus supramarginal/lobe pariétal inférieur et du gyrus frontal inférieur droit. Kumari et al. (2005) ont exploré en imagerie structurale (morphométrie basée sur les voxels), les structures impliquées au cours d'un paradigme passif de PPI auditif chez 24 sujets sains. Ces auteurs ont mis en évidence une corrélation positive entre le %PPI et le volume de substance grise au niveau de l'hippocampe, du gyrus parahippocampique, des ganglions de la base (*putamen, globus pallidus, noyau accumbens*), du gyrus temporal supérieur et frontal inférieur et du thalamus. Ota et al. (2013) ont étudié quant à eux le rôle de la substance blanche dans le processus de PPI chez 43 sujets sains (uniquement des femmes) grâce à l'imagerie en tenseur de diffusion. Il existait une corrélation positive entre le %PPI et les valeurs de fraction d'anisotropie au niveau de l'aire tegmentale ventrale, des régions parahippocampique et temporo-pariétale, de la capsule interne, du thalamus et des radiations thalamiques antérieures (fibres rejoignant le cortex frontal), du cingulaire postérieur et des fibres de la commissure antérieure du corps calleux.

L'exploration des structures impliquées au cours d'un paradigme actif de PPI permet d'évaluer les régions impliquées dans la modulation par l'attention du PPI. En TEP au fluoro-deoxyglucose, Hazlett et al. (1998) ont mis en évidence chez quinze sujets sains au cours d'un paradigme actif de PPI auditif une corrélation positive entre le %PPI (lorsque le *prepulse* est attendu) et un métabolisme plus élevé au niveau du cortex cingulaire droit, préfrontal orbitaire gauche, frontal médial et

dorsolatéral bilatéral. En IRMf, Hazlett et al. (2008a) ont montré chez 13 sujets sains, une activation des régions impliquées dans le circuit fronto-striato-thalamique à savoir le cortex préfrontal dorsolatéral, le *striatum* (noyau caudé et *putamen*) et le noyau médiodorsal du thalamus.

Les modèles pathologiques permettent également d'évaluer les structures et les neurotransmetteurs impliqués dans le phénomène d'inhibition par le *prepulse*. Un déficit de PPI est retrouvé dans de nombreuses pathologies psychiatriques et neurologiques secondaires à un dysfonctionnement du *striatum*. Parmi ces pathologies, on retrouve la schizophrénie (Braff et al., 1978; Grillon et al., 1992; Geyer et al., 2001; Swerdlow et al., 2006), le trouble de la personnalité schizoïde (Cadenhead et al., 1993), la maladie de Huntington (Swerdlow et al., 1995; Valls-Sole et al., 2004), les troubles obsessionnels compulsifs (Swerdlow et al., 1993b; Hoenig et al., 2005; Ahmari et al., 2012), le syndrome de Gilles de la Tourette (Castellanos et al., 1996; Swerdlow et al., 2001b) et le syndrome d'Asperger (McAlonan et al., 2002). Les pathologies appartenant au groupe des synucléinopathies (MP, démence à corps de Lewy et atrophie multi-systématisée) présentent aussi un déficit de PPI (Perriol et al., 2005; Zoetmulder et al., 2014b). Récemment Zoetmulder et al. (2014a) ont évalué la relation entre le %PPI et le degré de dénervation nigro-striée dans la MP. Des patients parkinsoniens ont ainsi bénéficié d'une tomographie d'émission monophotonique, le traceur utilisé se fixant au niveau présynaptique, sur les transporteurs de la dopamine. Les auteurs démontrent une corrélation positive entre la densité de transporteur à la dopamine au niveau du *striatum* et le %PPI. Cette observation renforce le rôle de la voie dopaminergique nigro-striée dans le processus de filtrage sensoriel.

III. EXPLORATION NEUROPHYSIOLOGIQUE DE L'ATTENTION DANS LA MALADIE DE PARKINSON

L'approche neurophysiologique des troubles attentionnels dans la MP s'est surtout faite au travers de l'étude des PEC. De nombreuses études ont objectivé, dans la MP avec ou sans démence, une diminution de l'amplitude de la P300 et/ou un

allongement de sa latence (Hansch et al., 1982; Philipova et al., 1997; Tachibana et al., 1997; Lagopoulos et al., 1998b; Wang et al., 1999; Jiang et al., 2000; Matsui et al., 2007; Solis-Vivanco et al., 2011). Récemment, Bocquillon et al. (2012) ont appréhendé les troubles attentionnels dans la MP par l'étude de l'onde P300, l'originalité de leur travail reposant sur l'utilisation de la méthode swLORETA afin de localiser les générateurs des deux composantes P3a et P3b. Outre une augmentation de leur latence, ils ont mis en évidence un dysfonctionnement du cortex préfrontal dorsolatéral lors du traitement des stimuli distracteurs. Pour les auteurs, ce dysfonctionnement serait à l'origine des troubles de l'inhibition conduisant aux troubles attentionnels observés dans la MP.

Concernant l'évaluation de l'onde N200, plusieurs travaux ont retrouvé chez les patients parkinsoniens avec ou sans démence, un allongement de la latence et/ou une réduction de l'amplitude de l'onde N200 (Ebmeier et al., 1992; Lagopoulos et al., 1997; Tachibana et al., 1997; Lagopoulos et al., 1998a; Bokura et al., 2005).

L'inhibition par le *prepulse*, en raison des structures impliquées dans sa modulation, représente un des moyens d'exploration de l'attention dans la pathologie des ganglions de la base, notamment dans la MP. Zoetmulder et al. (2014a) ont montré que les patients parkinsoniens avec un %PPI élevé présentaient de meilleures performances cognitives en matière d'attention et de vitesse de traitement que les patients avec un plus faible %PPI. Actuellement, seuls des paradigmes passifs de PPI ont été utilisés chez des patients parkinsoniens. Valls-Sole et al. (2004) ont objectivé dans la MP une réduction significative du %PPI en étudiant la réponse motrice au *pulse* lorsque le *prepulse* était de nature auditive et tactile. Perriol et al. (2005) ont mis en évidence, grâce à un paradigme passif de PPI et en étudiant la réponse corticale au *pulse* (ondes N100 et P200 du PEA), une perturbation du filtrage sensori-cognitif chez des patients présentant une démence parkinsonienne. A notre connaissance, l'étude des processus attentionnels en utilisant un paradigme actif de PPI n'a jamais été réalisée dans la MP.

CHAPITRE 4 : OBJECTIFS

La MP se caractérise par des troubles cognitifs, notamment une altération des capacités de sélectivité attentionnelle, à l'origine de troubles du contrôle cognitif. Or, l'efficacité de cette sélectivité au stade précoce conditionne les étapes ultérieures du traitement de l'information, en limitant le traitement des stimuli distracteurs non pertinents. Le déficit attentionnel observé chez les parkinsoniens réduit leurs capacités à sélectionner les informations pertinentes pour la conduite en cours et se traduit par une plus grande sensibilité à l'interférence (difficulté à inhiber des informations non pertinentes) lors des évaluations cliniques via des indices comportementaux. L'origine des troubles de l'attention reste imprécise, on ignore en effet si cette réduction de la sélectivité attentionnelle résulte d'une défaillance des mécanismes volontaires permettant d'orienter consciemment les ressources mentales vers une information pertinente pour la tâche en cours (mobilisation volontaire de l'attention) ou du processus de capture attentionnelle provoquée involontairement par les stimuli saillants de l'environnement. L'objectif général de ce travail est donc de mieux appréhender la nature des troubles de la sélectivité attentionnelle dans la MP. Jusqu'alors, les troubles attentionnels dans la MP ont fait l'objet de travaux essentiellement au travers de l'évaluation des potentiels évoqués cognitifs. Nous avons souhaité explorer les troubles de la sélectivité attentionnelle en étudiant le processus de filtrage sensoriel par le paradigme de PPI. Sachant que le processus de filtrage sensoriel met en jeu un circuit impliquant les noyaux gris centraux et que ce processus est modulé par l'orientation de l'attention, le paradigme actif de PPI nous semblait être un outil intéressant dans le modèle pathologique de la MP afin d'évaluer les troubles de la sélectivité attentionnelle.

La première partie de ce travail (**étude 1**) a été consacrée à la validation d'un paradigme actif de PPI sur la base d'une tâche de CPT. En effet, lors de l'utilisation de paradigmes actifs de PPI, seule l'étude de la réponse motrice au *pulse* a été évaluée jusqu'à présent. Nous nous sommes intéressés dans ce travail à l'inhibition par le *prepulse* de la réponse corticale au *pulse* (ondes N100 et P200 du PEA) ainsi

qu'à la modulation par l'attention des sources corticales de ces deux composantes. D'autre part, dans les paradigmes actifs de PPI jusqu'alors utilisés, seul l'effet de la mobilisation volontaire de l'attention sur la modulation de la réponse au *pulse* était évalué (en utilisant un *prepulse* « attendu » sur lequel l'attention était portée volontairement). L'originalité de notre travail réside dans l'exploration du rôle des deux types d'orientation de l'attention (mobilisation volontaire et capture attentionnelle) sur le processus d'inhibition de la réponse corticale au *pulse*. Pour cela, nous avons utilisé deux types distincts de *prepulses* afin de focaliser l'attention, l'un via une orientation volontaire de l'attention et l'autre via une capture attentionnelle. Nous avons ainsi contrôlé l'allocation des ressources attentionnelles au traitement du *prepulse* et vérifié cette allocation grâce au recueil de l'onde P300 générée par chaque type de *prepulse*. Nous faisons l'hypothèse que l'inhibition par le *prepulse* serait plus importante dans les conditions d'orientation de l'attention plutôt que lors du maintien non spécifique de l'attention. Par ailleurs, nous nous attendions à une inhibition différente selon la nature de l'orientation de l'attention engagée. Nous avons validé ce paradigme actif de PPI et objectivé un effet différentiel des deux types d'orientation de l'attention dans le processus de filtrage sensoriel, la capture attentionnelle intervenant dans les étapes précoces et la mobilisation volontaire dans les étapes plus tardives. Nous avons également retrouvé une modulation par l'attention des sources corticales des composantes du PEA généré par le *pulse*.

Par ailleurs, nous avons souhaité étudié chez ces sujets sains jeunes la modulation par l'attention du phénomène de PPI grâce à l'étude des rythmes corticaux induits par le *pulse* (analyse temps-fréquence). Cette partie fait l'objet d'une **étude 1bis**. Nous avons également retrouvé une modulation par l'attention de l'inhibition par le *prepulse* des rythmes corticaux induits par le *pulse*.

Une fois ce paradigme actif validé, nous avons souhaité étudier l'effet de l'âge sur le processus de filtrage sensoriel. Ceci fait l'objet de la seconde partie du travail (**étude 2**). Le processus de filtrage sensoriel est en effet touché par le vieillissement. Nous avons ainsi utilisé le même paradigme de PPI chez un groupe de sujets sains âgés et avons étudié l'effet de l'âge sur la modulation par l'attention du processus de

filtrage sensoriel en étudiant l'activité évoquée (PEA) et induite (rythmes corticaux) par la présentation du *pulse*. Nous avons retrouvé un effet de l'âge uniquement via l'étude des rythmes corticaux, le vieillissement s'accompagnant à intervalle *prepulse-pulse* court d'une perte de l'effet de la capture attentionnelle sur la modulation du rythme bêta1. Par contre, nous avons objectivé à intervalle *prepulse-pulse* long un effet de la mobilisation volontaire de l'attention sur la modulation du rythme bêta2.

La troisième partie de ce travail (**étude 3**) a été consacrée à l'application du paradigme actif de PPI chez les patients parkinsoniens, avec étude de la réponse corticale au *pulse*. Nous avons comparé les résultats obtenus chez les parkinsoniens (avec et sans MCI) à un groupe de témoins sains appariés en âge, sexe et niveau éducatif (sujets de l'étude 2). Nous faisons l'hypothèse que le processus de filtrage sensoriel serait perturbé chez les patients parkinsoniens. Ainsi, dans la MP, si les troubles de la sélectivité attentionnelle résultent d'un défaut de mobilisation volontaire des ressources attentionnelles, on observera une inhibition de la réponse corticale au *pulse* moins importante dans cette condition de focalisation de l'attention que lorsque la capture attentionnelle est engagée. A l'inverse, si les troubles de la sélectivité attentionnelle sont secondaires à un défaut d'inhibition des informations saillantes non pertinentes, l'inhibition de la réponse corticale au distracteur sera moins importante dans cette condition de focalisation attentionnelle que lorsque la mobilisation volontaire de l'attention est engagée. Nous avons retrouvé une diminution de l'inhibition de la réponse induite (rythme bêta1) chez les parkinsoniens avec MCI à intervalle *prepulse-pulse* long. Par ailleurs, nous avons objectivé dans la MP, une altération dans la génération des oscillations corticales dans la bande de fréquence thêta lorsque l'attention est focalisée, à intervalle *prepulse-pulse* long.

CHAPITRE 5 : METHODOLOGIE COMMUNE AUX TROIS ETUDES

I. SUJETS

Concernant l'étude 1 qui vise à valider le paradigme actif de PPI, 26 sujets sains d'âge compris entre 18 à 35 ans ont été inclus. Ce groupe comprenait 10 femmes et 16 hommes, avec un âge moyen de $22,4 \pm 2,7$ ans (allant de 20 à 29 ans). Leur durée de scolarité était en moyenne de $16,1 \pm 2,2$ ans (allant de 14 à 22 ans). Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- présence de troubles visuels non corrigés
- sujet gaucher
- présence de troubles auditifs
- antécédent neurologique ou trouble neurologique actuel
- antécédent personnel ou familial de pathologie psychiatrique
- tabagisme actif
- consommation de cannabis
- traitement psychotrope ou myorelaxant introduit depuis moins de trois mois ou dont la posologie a été modifiée au cours des trois derniers mois
- participation à un autre essai thérapeutique ou en période d'exclusion d'un essai clinique précédent.
- personne sous tutelle ou sous curatelle

Pour l'étude 2 qui s'intéresse à l'effet de l'âge dans le processus de filtrage sensoriel, 16 sujets sains âgés ont été inclus. Il s'agissait des témoins âgés recrutés pour l'étude portant sur les patients parkinsoniens. Pour l'étude 3 qui vise à évaluer le processus de filtrage sensoriel dans la MP, 32 patients parkinsoniens selon les critères internationaux de la *United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank* (Hughes et al., 1992) (annexe 1) ont été inclus en complément des 16 témoins sains ayant participé à l'étude 2. Les patients parkinsoniens ont été répartis en deux groupes de 16 (selon les résultats de l'évaluation neuropsychologique détaillée par la

suite), chaque sous-groupe étant apparié avec le groupe de témoins âgés selon l'âge, le sexe et la durée d'éducation. Tous les sujets âgés (témoins sains et patients parkinsoniens) ont bénéficié d'un dépistage rapide des troubles cognitifs au moyen de la *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Nasreddine et al., 2005).

Les sujets de ces deux groupes devaient être âgés de 18 à 80 ans. En plus des critères de non-inclusion cités pour les sujets jeunes, d'autres critères de non-inclusion étaient vérifiés pour ces groupes.

Pour le groupe de témoins sains âgés, ces critères supplémentaires étaient :

- un score à l'échelle MoCA inférieur ou égal à 26/30
- une démence ou un syndrome dépressif selon les critères du DSM IV-TR (American Psychiatry Association, 2000)

Pour le groupe de patients parkinsoniens, ces critères supplémentaires étaient :

- un score à l'échelle MoCA inférieur ou égal à 24/30
- une démence selon les critères de la *Movement Disorders Society* (Emre et al., 2007)
- un syndrome dépressif selon les critères du DSM IV-TR adaptés à la MP (Marsh et al., 2006)
- MP évoluant depuis moins d'un an
- un score supérieur à 2 aux items 20 et 21 (tremblement) du sous-score moteur (partie III) de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS)
- patient bénéficiant d'une stimulation cérébrale profonde
- patient présentant des fluctuations motrices ou des dyskinésies invalidantes, incompatibles avec la réalisation d'un EEG

Un entretien, un examen clinique et une vérification de l'acuité visuelle (par l'échelle de la *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Scale* (ETDRS Research Group, 1991)) étaient réalisés avant toute inclusion. Les sujets ont été informés des modalités de l'étude et ont donné leur consentement écrit à la participation à cette étude, qui a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV (2008-006842-25 (étude 1 et 1bis), 2012-A00455-38 (étude 2 et 3)).

Tous les sujets âgés (témoins sains et patients parkinsoniens) ont bénéficié d'un bilan cognitif approfondi au moyen d'une batterie de tests neuropsychologiques (annexe 2), comprenant :

- une évaluation de l'efficacité cognitive globale par l'échelle de Mattis (Mattis, 1976) et des principaux domaines cognitifs afin d'éliminer un déclin cognitif chez les témoins sains ou une démence chez tous les sujets. L'attention était évaluée par le *Symbol Digit Modality Test* (Smith, 1982), la mémoire de travail par le test de rappel de séries de chiffres en ordre direct et inverse, la mémoire épisodique verbale au moyen de l'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (Van der Linden et al., 2004), les fonctions exécutives au moyen des épreuves de fluence verbale et de séquençement de lettres et nombres (Dujardin et al., 2001), de Stroop (Stroop, 1935), d'ordres contraires et de Go/No go (Dubois et al., 2000)
- une évaluation des symptômes anxio-dépressifs par l'échelle de dépression *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale - MADRS* (Montgomery et Asberg, 1979) et de l'apathie par l'échelle *Lille Apathy Rating Scale (LARS)* (Sockeel et al., 2006)

Pour tous les patients parkinsoniens nous avons recueilli :

- la durée d'évolution de la MP
- la dose quotidienne en équivalent L-dopa (mg/j) selon le schéma d'équivalence suivant : 1 mg de pramipexole (forme sel), 3,3 mg de rotigotine, 5 mg de ropinirole, 10 mg d'apomorphine, 100 mg de piribédil, 75 mg de L-dopa + entacapone, 133 mg de L-dopa à libération prolongée, 1 mg de rasagiline sont équivalents à 100 mg de L-dopa (Tomlinson et al., 2010)
- la sévérité des troubles moteurs au moyen de l'échelle UPDRS partie III, IV et V (Hoen et Yahr) en condition "on"

Pour le groupe de patients parkinsoniens, au terme de l'évaluation neuropsychologique par la batterie de tests neuropsychologiques administrée, deux sous-groupes ont été formés : un groupe de 16 patients sans MCI (MCI-), un groupe de 16 patients remplissant les critères de MCI (MCI+) proposés par la *Movement*

Disorder Society Task Force (Litvan et al., 2012). La batterie d'évaluation ne comprenant pas deux tests par domaine cognitif, seul le niveau I de ces critères a pu être vérifié et le sous-type de MCI n'a pas pu être déterminé.

Le tableau 1 résume les caractéristiques cliniques et démographiques des témoins sains âgés et des patients parkinsoniens.

	témoins sains	patients MCI-	patients MCI+	F	p
Age (ans)	61,7 (6,4)	63 (6,2)	63,1 (8,1)	0,2	NS
Sex ratio (M/F)	7/9	8/8	10/6	-	NS
Durée d'études (ans)	12,2 (1,9)	11,7 (3,1)	10,2 (2,1)	2,7	NS
Score à l'échelle MoCA (/30)	27,8 (1,0)	27,8 (1,5)	25,4 (1,5)	15,5	*§
Score à l'échelle de Mattis (/144)	141,1 (1,5)	141,4 (2,1)	135,4 (2,6)	38,6	*§
Score à l'échelle MADRS (/60)	1,4 (1,9)	2,6 (2,8)	3,7 (3,3)	2,7	NS
Score à l'échelle LARS (/36)	-27 (1,7)	-27,8 (1,4)	-25,7 (1,4)	0,4	NS

Tableau 1 : caractéristiques démographiques et cliniques des patients parkinsoniens et des témoins sains âgés. Les résultats sont représentés par la moyenne (écart-type). Un test de χ^2 a été réalisé pour comparer le sex ratio. Les données suivant la loi normale, une ANOVA à 1 facteur a été réalisée pour comparer l'âge, le niveau d'étude, le score à l'échelle MoCA, à l'échelle de Mattis, à l'échelle MADRS et à la LARS entre les trois groupes. Les caractéristiques ont été comparées lorsque nécessaire entre les groupes au moyen d'un test de Student. NS : non significatif ; * : MCI + vs. MCI -, $p < 0,05$; § : MCI + vs. HC, $p < 0,05$.

Le tableau 2 résume les caractéristiques cliniques de la MP chez les deux groupes de patients.

	patients MCI-	patients MCI+	t	p
Durée d'évolution de la MP (années)	8 (5,2)	7,4 (5,2)	0,3	0,740
Traitement quotidien en équivalent L-dopa (mg/j)	855,1 (531)	929,1 (689)	-0,3	0,700
Score à l'échelle UPDRS III (/108)	11,2 (5,3)	23,2 (7,8)	-5,0	<0,001
Score à l'échelle UPDRS IV (/23)	2,8 (3,3)	2,7 (3,0)	0,1	0,910
Score à l'échelle Hoehn et Yahr (0 à 5)	1,6 (0,5)	2,3 (0,6)	-3,4	0,002

Tableau 2 : caractéristiques liées à la MP chez les deux groupes de patients. Les résultats sont représentés par la moyenne (écart-type). Les données de l'UPDRS ont été recueillies en condition « on ». Les données suivant la loi normale, les caractéristiques ont été comparées entre les groupes au moyen d'un test de Student.

II. PROCEDURE ET TACHE

Afin de profiter des périodes optimales de vigilance (Matchock et Mordkoff, 2009), l'enregistrement avait lieu l'après-midi après 16h00 dans le service de neurophysiologie clinique du CHRU de Lille (Pr Philippe Derambure). Chaque sujet était installé dans une pièce calme, insonorisée, faiblement éclairée (lumière artificielle), sur un fauteuil confortable placé à 150 cm d'un écran d'ordinateur (17') sur lequel il fixait un point central marqué par une croix.

La session expérimentale se composait d'une tâche contrôle suivie de la tâche attentionnelle.

A. La tâche contrôle

Pendant la tâche contrôle, les participants ont vu défiler une série de 140 lettres « O » (4 cm de haut et 3,5 cm de large). Chaque lettre était présentée au centre de l'écran pendant 29 ms, l'intervalle entre les stimuli visuels variait aléatoirement entre 1300 à 1500 ms (1400 ms en moyenne). Entre chaque stimulus une croix apparaissait au centre de l'écran. Les lettres étaient de couleur bleue et le fond d'écran de couleur grise. Les participants étaient prévenus de la survenue des lettres mais ne devaient rien faire de particulier. Ils savaient aussi que, de temps en temps, ils entendraient des sons (*pulses*) auxquels ils ne devaient pas prêter attention. Le *pulse* était un bruit blanc d'une intensité de 110 dB (contrôlée par un sonomètre), généré pendant 40 ms, dont le front ascendant/descendant était inférieur à 1 ms. Il était délivré de manière binaurale grâce à un casque audio de type TDH39. Dix *pulses* ont été présentés à intervalles semi-aléatoires, de sorte qu'au moins dix stimuli visuels séparent deux *pulses*. Cette tâche contrôle durait 4 minutes.

B. La tâche attentionnelle de CPT

Pendant la tâche attentionnelle de CPT (figure 28), les participants ont vu défiler une série de 360 stimuli visuels. Chaque stimulus était présenté au centre de l'écran pendant 29 ms, avec un intervalle entre les stimuli variant aléatoirement entre 1300 et 1500 ms (1400 ms en moyenne). Ces stimuli visuels étaient les lettres « O », « X » ou « A » (4 cm de haut et 3,5 cm de large). Les sujets avaient pour consigne

d'appuyer, le plus rapidement possible sur un bouton réponse qu'ils tenaient dans la main droite, lorsque la lettre qui apparaissait au centre de l'écran était un « X » (cible), à condition qu'elle ait été précédée d'un « A ». La lettre A servait donc de stimulus préparatoire provoquant une orientation volontaire de l'attention alors que la lettre « O » provoquait un maintien non spécifique de l'attention. De plus, parmi les 360 stimuli visuels, des symboles (figures géométriques sans signification, de couleur bleue) occupant l'ensemble de l'écran ont été présentés. Les symboles avaient pour rôle de capter involontairement l'attention du participant. Les sujets n'étaient pas informés de la survenue de ces symboles.

Quatre types de séquence étaient ainsi présentés au sujet :

- séquence A – X, c'est-à-dire la lettre « A » suivie de la lettre « X » (11 %)
- séquence A – O, c'est-à-dire la lettre « A » suivie de la lettre « O » (11 %)
- séquence non A – X, c'est-à-dire un stimulus visuel qui n'est pas un « A » (lettre « O » ou un symbole) suivi de la lettre « X » (17 %)
- séquence non A – O, c'est-à-dire un stimulus visuel qui n'est pas un « A » (lettre « O » ou un symbole) suivi d'une lettre « O » (61 %)

Nous avons greffé sur cette tâche de CPT un paradigme actif de PPI. En effet, pendant la réalisation de la tâche attentionnelle, 30 *pulses* ont été délivrés à l'insu du sujet, selon la répartition suivante : 10 après la lettre « A », 10 après la lettre « O » et 10 après un symbole. Sur ces 30 *pulses*, 15 survenaient 400 ms après une lettre ou un symbole et les 15 autres 1000 ms après. Il était demandé aux participants de ne pas prêter attention au *pulse*. Les lettres et symboles faisaient office de *prepulses* visuels. Nous avons ainsi trois types de *prepulses* :

- *prepulse* A sur lequel l'attention est orientée volontairement (*prepulse* attendu)
- *prepulse* O sur lequel il existe un maintien non spécifique de l'attention (*prepulse* ignoré)
- *prepulse* symbole (S) par lequel l'attention est captée involontairement (*prepulse* inattendu)

Pour diminuer les phénomènes d'anticipation et d'habituation, les *pulses* étaient délivrés à intervalle variable, avec au moins quatorze secondes entre deux *pulses*.

Afin d'obtenir un nombre d'essais suffisant, la tâche attentionnelle a été réalisée deux fois de suite, avec la même consigne. Pour limiter les effets d'apprentissage, nous avons utilisé une deuxième liste différente de la première, mais construite sur le même principe. Chaque tâche durait 9 minutes. La tâche attentionnelle de CPT était précédée d'une courte tâche d'apprentissage non enregistrée afin de s'assurer de la bonne compréhension de la consigne. Cette tâche d'apprentissage comprenait vingt stimuli visuels (lettres « O », « X » et « A ») avec un exemple de séquence A – X.

Nous avons recueilli le temps de réaction (ms), le nombre de bonnes réponses et de fausses alarmes.

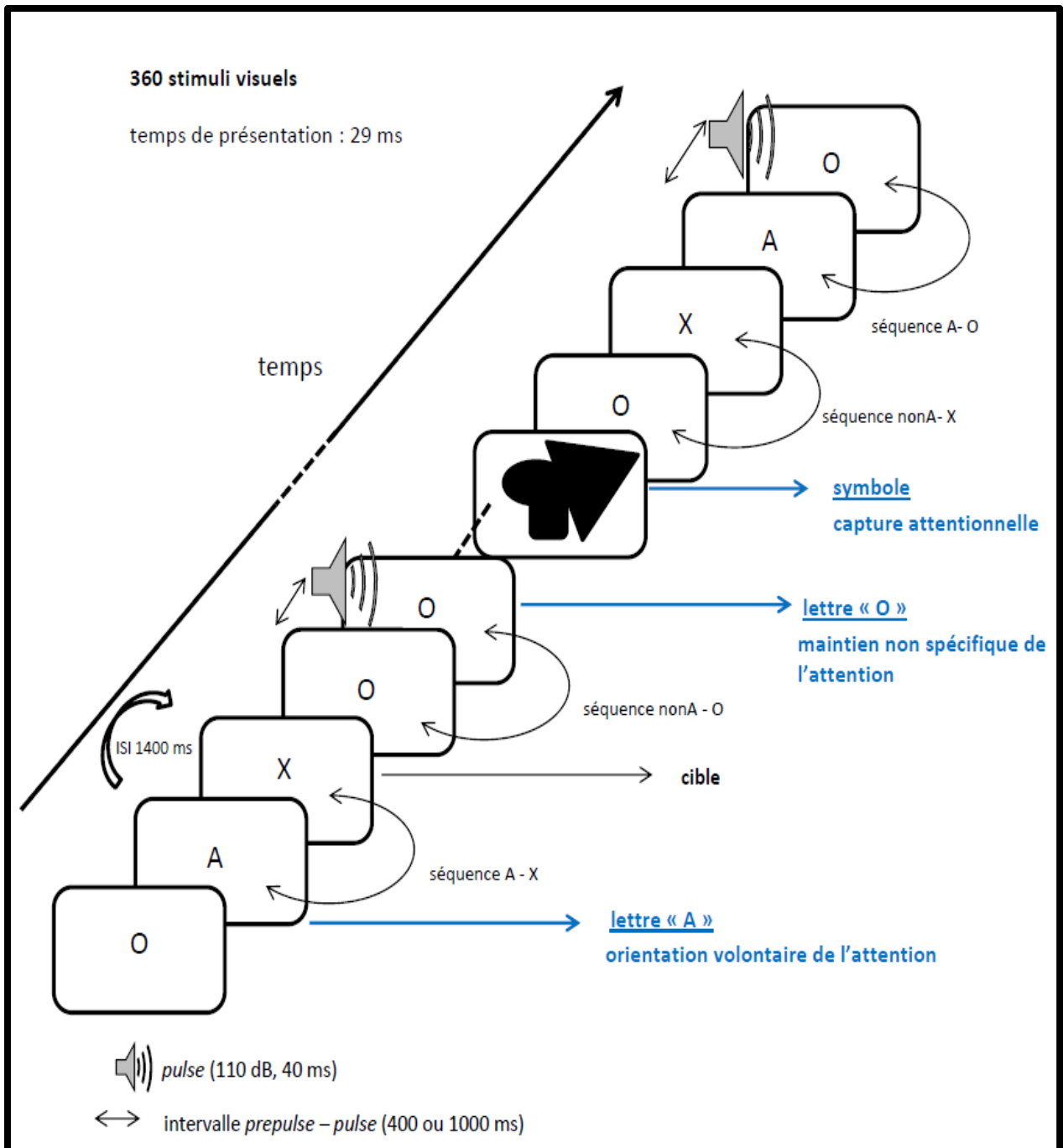


Figure 28 : représentation schématique de la tâche attentionnelle de CPT. ISI : intervalle entre les stimuli. En bleu sont indiqués les trois types de prepulses.

III. ACQUISITION DES SIGNAUX ELECTROPHYSIOLOGIQUES

Pendant la réalisation de la tâche contrôle et de la tâche d'attention, l'EEG a été recueilli en continu. L'acquisition a été réalisée grâce au logiciel ASA (*Advanced Source Analysis*) version 4.6.0.7. Cent vingt-huit voies d'EEG (électrodes Ag-AgCl) disposées selon le système international 10-5 (figure 29) (Oostenveld et Praamstra, 2001) étaient enregistrées en référence oreilles liées grâce à un casque standard (bonnet Quick-cap®, ANT Software BV, Enschede, the Netherlands). Les signaux de l'électro-oculogramme vertical (VEOG) étaient recueillis grâce à deux électrodes de surface collées 15 millimètres en sus et sous-orbitaire dans l'axe de la pupille droite afin de détecter les artefacts liés aux clignements palpébraux. Le signal EEG était amplifié grâce à un amplificateur DC ANT® (ANT Software BV, Enschede, the Netherlands) avec une résolution de 0,1 μ V. Les signaux EEG et VEOG ont été numérisés à une fréquence d'échantillonnage de 1024 Hz. Les impédances étaient maintenues en dessous de 5 kOhms.

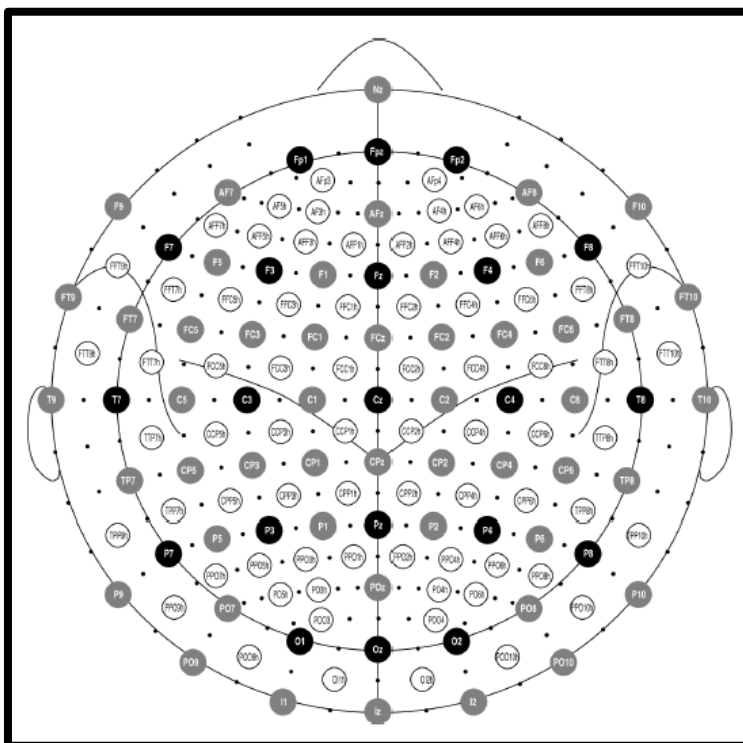


Figure 29 : représentation de la position des 128 électrodes sur le scalp (vue de dessus). D'après Oostenveld et Praamstra (2001).

IV. ANALYSE DES SIGNAUX

Les signaux EEG et EOG filtrés avec une bande passante 0,1 - 30 Hz étaient analysés grâce au logiciel ASA version 4.6.0.8. L'artefact lié aux mouvements oculaires verticaux a été soustrait sur la base d'une analyse en composantes principales tenant compte de la voie VEOG et de la position des électrodes.

A. Potentiels évoqués : PEA et P300

Afin d'obtenir les PEA, durant la tâche contrôle, une période d'intérêt de 500 ms débutant 100 ms avant le *pulse* (la période de 100 ms avant le stimulus servant de ligne de base) a été extraite de l'EEG en continu et moyennée, avec une correction à la ligne de base. Durant la tâche attentionnelle de CPT, une période d'intérêt de 500 ms débutant 100 ms avant le *pulse* (ligne de base) a été extraite et moyennée séparément selon chaque type de *prepulse* (*prepulse* A, O et symbole) et chaque intervalle *prepulse-pulse* (400 et 1000 ms), avec une correction à la ligne de base. En cas d'omission d'un stimulus cible, la période EEG correspondant à l'essai était exclue du moyennage. Les périodes artefactées étaient rejetées manuellement.

Afin d'obtenir l'onde P300 générée par les stimuli visuels, des périodes d'intérêt de 900 ms débutant 100 ms avant la survenue du stimulus (ligne de base) ont été extraites de l'EEG continu, moyennées selon la condition expérimentale (lettre A, O et symbole) avec une correction à la ligne de base.

La composante N100 du PEA était définie comme l'amplitude maximale négative dans une fenêtre comprise entre 75 et 150 ms après la présentation du *pulse*. La composante P200 était identifiée comme l'amplitude positive maximale dans une fenêtre comprise entre 130 et 300 ms après la présentation du *pulse*. L'amplitude des deux composantes (en μV) était mesurée du pic le plus ample à la ligne de base, en Cz où l'amplitude de ces composantes du PEA est maximale. La composante P300 était définie comme l'amplitude maximale positive dans une fenêtre de 250 et 600 ms après la présentation du stimulus visuel. L'amplitude de cette composante (en μV) était mesurée du pic le plus ample à la ligne de base en Fz, Cz et Pz.

Dans la tâche attentionnelle de CPT, lorsque l'intervalle *prepulse-pulse* était de 400 ms, le pic de l'onde P300 suivant le stimulus visuel apparaissait au moment de la survenue du PEA. Ainsi, pour mieux identifier les composantes N100 et P200 du PEA après chaque type de *prepulse* (A, O et symbole), l'onde P300 visuelle associée respectivement à la présentation de la lettre A, O et du symbole a été soustraite.

Le %PPI des composantes N100 et P200 a été calculé selon la formule suivante :

$$\%PPI = 100 \times \frac{\text{amplitude dans la condition contrôle} - \text{amplitude dans la condition de la tâche d'attention}}{\text{amplitude dans la condition contrôle}}$$

B. Analyse temps-fréquence

1. ERSP

La puissance spectrale en fonction du temps a été évaluée grâce à une routine Matlab, développée grâce à la boîte à outil EEGLAB v12.0.0.0b (Delorme et Makeig, 2004). La décomposition spectrale a été réalisée à partir d'époques centrées sur l'évènement, c'est-à-dire le *pulse*. Le calcul de l'ERSP nécessite pour chaque essai le calcul de la puissance spectrale dans une fenêtre de temps (débutant 500 ms avant le *pulse* jusque 1000 ms après le *pulse*). Les résultats obtenus pour chaque essai étaient par la suite moyennés. Pour n essais, si $F_k(f, t)$ est l'estimation spectrale de l'essai k à une fréquence f et à un temps t ,

$$\text{ERSP}(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n |F_k(f, t)|^2$$

Pour calculer $F_k(f, t)$, EEGLAB utilise une analyse intermédiaire entre une décomposition en ondelette de Morlet (quand la longueur de la fenêtre varie en fonction de la fréquence mais le nombre d'oscillations est le même quelle que soit la fréquence) et la transformation de Fourier (quand la longueur de fenêtre est la même quelle que soit la fréquence, par contre l'onde étudiée présente plus ou moins d'oscillations en fonction de la fréquence). Le nombre d'oscillations étudiées varie selon la formule suivante :

$C_n = m(f_n - f_1) + C_1 = C_1/\alpha$ avec f_n représentant la plus haute fréquence étudiée, f_1 la fréquence la plus basse, C_1 représentant le nombre d'oscillations étudiées pour la fréquence la plus basse. Ici, $C_1 = 2,5$ et $\alpha = 0,5$.

Ainsi, lorsque la fréquence augmente, le nombre d'oscillations étudiées augmente linéairement d'un facteur $m = \frac{C1(\frac{1}{\alpha}-1)}{fn-f1}$.

La décomposition spectrale est réalisée par fenêtre glissante dont la durée varie selon la fréquence (la durée est inversement proportionnelle à la fréquence), et donc selon le nombre d'oscillations étudiées. La durée de la fenêtre glissante (en secondes) pour une fréquence x peut être calculée selon la formule suivante :

$t_x = \frac{C_x}{f_x} = \frac{m(f_x-f1)+C1}{f_x}$ avec t_x la durée de la fenêtre glissante en secondes pour une fréquence x (f_x en Hz), C_x le nombre d'oscillations étudiées pour la fréquence f_x .

La résolution temporelle (c'est-à-dire la durée entre chaque fenêtre glissante) est de 15 ms, elle ne varie pas en fonction de la fréquence. Par contre, la résolution fréquentielle varie en fonction de la fréquence, elle est plus importante pour les basses fréquences que pour les hautes fréquences. Elle est calculée selon la formule suivante :

$\Delta f_x = \frac{1}{t_x}$ avec Δf_x la résolution fréquentielle en Hz pour une fréquence f_x , t_x la durée de la fenêtre glissante en secondes pour une fréquence f_x .

L'ERSP est la représentation des changements moyens de puissance spectrale suite à la survenue d'un évènement, comparativement à une période de référence avant la survenue de cet évènement (ligne de base). Nous avons utilisé les 200 ms précédant la survenue de l'évènement (c'est-à-dire le *pulse*) comme ligne de base. Ainsi, pour chaque bande de fréquence, la puissance spectrale pendant la période d'intérêt était divisée par la puissance spectrale moyennée dans la période de la ligne de base. Une transformation logarithmique est alors effectuée, permettant une représentation de l'ERSP en dB (voir figure 21 pour exemple), cette représentation étant classiquement utilisée dans la littérature. Cependant, il est possible de représenter l'analyse temps-fréquence en valeur absolue (en mV^2/Hz), c'est-à-dire sans tenir compte de la puissance spectrale dans la ligne de base.

La valeur de la puissance spectrale issue de l'analyse temps-fréquence a été relevée dans la tâche contrôle (*pulse* seul) et dans la tâche attentionnelle (selon la

condition expérimentale, c'est-à-dire le *pulse* précédé du *prepulse* A, O ou symbole). Nous avons recueilli en Cz la valeur moyenne de la puissance spectrale dans la fenêtre de temps du PEA, à savoir 75-300 ms et pour les bandes de fréquence thêta (4-7 Hz), alpha (8-12 Hz), bêta1 (13-20 Hz) et bêta2 (20-30 Hz). Nous n'avons pas étudié la bande de fréquence gamma vu que le filtre passe-bas de la bande passante était de 30 Hz. Nous n'avons pas non plus étudié la bande de fréquence delta. En effet, vu le choix d'utiliser une durée de ligne de base de 200 ms et le fait que la durée de la fenêtre glissante est inversement proportionnelle à la fréquence, la plus petite fréquence pouvant être analysée était de 4 Hz.

Le %PPI de la puissance spectrale dans chaque bande de fréquence sus-décrite (thêta, alpha, bêta1 et 2) a été calculé selon la formule suivante :

$$\%PPI = 100 \times \frac{\text{puissance dans la condition contrôle} - \text{puissance dans la condition de la tâche d'attention}}{\text{puissance dans la condition contrôle}}$$

Etant donné que l'ERSP en représentation logarithmique tient compte de la valeur de la moyenne de la puissance spectrale dans les 200 ms précédant l'évènement (ligne de base) et que la ligne de base est différente selon les conditions (entre condition contrôle et les différentes conditions expérimentales dans la tâche d'attention), nous avons choisi d'utiliser les valeurs brutes et non les valeurs logarithmiques afin de calculer le %PPI, ceci nous a permis de nous affranchir de la ligne de base.

2. ITC

La valeur de l'ITC en fonction du temps a été évaluée grâce à une routine Matlab, développée grâce à la boîte à outil EEGLAB v12.0.0.0b (Delorme et Makeig, 2004). Comme pour l'ERSP, l'évaluation de l'ITC a été réalisée à partir d'époques centrées sur le *pulse* (époque allant de 500 ms avant à 1000 ms après le *pulse*).

L'ITC est définie selon la formule suivante :

$$ITC(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \frac{Fk(f, t)}{|Fk(f, t)|} \text{ où } | \cdot | \text{ représente la valeur absolue.}$$

L'ITC varie de 0 (absence de synchronisation) à 1 (synchronisation parfaite) (voir figure 22 pour un exemple).

La valeur de l'ITC est recueillie pour chaque essai, puis les valeurs obtenues pour chaque essai sont moyennées. La valeur absolue du résultat moyenné donne la valeur de l'ITC selon le temps et la fréquence. L'ITC a été calculée dans la tâche contrôle (*pulse* seul) et dans la tâche attentionnelle (selon la condition expérimentale, c'est-à-dire le *pulse* précédé du *prepulse* A, O et symbole). Nous avons recueilli en Cz la valeur moyenne de l'ITC dans la fenêtre de temps du PEA, à savoir 75-300 ms et pour les bandes de fréquence thêta (4-7 Hz), alpha (8-12 Hz), bêta1 (13-20 Hz) et bêta2 (20-30 Hz).

V. ANALYSE STATISTIQUE

Le test de Kolmogorov-Smirnov a été utilisé afin de vérifier la normalité de la distribution des données.

A. Données comportementales

Dans la partie du travail visant à comparer les sujets sains jeunes et âgés (étude 2), les données comportementales (temps de réaction en ms, pourcentage de bonnes réponses et nombre de fausses alarmes) étaient comparées au moyen d'un test non paramétrique (test U de Mann-Whitney), en raison de la distribution non gaussienne des données. Dans la partie du travail visant à comparer les patients parkinsoniens MCI-, MCI+ et les témoins sains âgés (étude 3), les données comportementales étaient comparées au moyen d'un test non paramétrique (test H de Kruskal-Wallis), en raison de la distribution non gaussienne des données. Le seuil de significativité était fixé à $p < 0,05$ pour l'ensemble de ces analyses.

B. %PPI des composantes N100 et P200 du PEA

Dans le cadre de l'étude 1, pour chaque intervalle *prepulse-pulse* (400 ms et 1000 ms) des ANOVA à un facteur ont été utilisées avec le type de *prepulse* (A, O et symbole) comme facteur intra-sujet. Dans le cadre des autres études, pour les comparaisons entre groupes, nous avons utilisé pour chaque intervalle *prepulse-pulse* (400 ms et 1000 ms) des ANCOVA à deux facteurs avec le type de *prepulse* (A, O et symbole) comme facteur intra-sujet et le groupe comme facteur inter-sujets.

Nous avons utilisé en covariable le niveau socio-éducatif lors de la comparaison entre le groupe de sujets jeunes et âgés. Une correction de Greenhouse-Geisser a été utilisée en cas de violation du principe de sphéricité. Quand c'était indiqué, des comparaisons a posteriori ont été réalisées au moyen de tests t de Student. En cas de comparaisons entre les deux groupes de patients parkinsoniens, un ajustement sur le score à l'UPDRS moteur a été effectué. Le seuil de significativité était fixé à $p < 0,05$ pour l'ensemble de ces analyses.

C. Onde P300

Pour chaque groupe de sujets (sujets sains jeunes, témoins sains âgés, patients parkinsoniens sans MCI, patients parkinsoniens avec MCI), nous avons réalisé des ANOVA à deux facteurs avec le type de *prepulse* (A, O et symbole) et la localisation (Fz, Cz, Pz) comme facteurs intra-sujets. Une correction de Greenhouse-Geisser a été utilisée en cas de violation du principe de sphéricité. Quand c'était indiqué, des analyses post-hoc ont été réalisées au moyen de tests t de Student. Le seuil de significativité était fixé à $p < 0,05$ pour l'ensemble de ces analyses.

D. %PPI de la puissance spectrale et valeurs de l'ITC selon la bande de fréquence

Dans le cadre de l'étude 1, pour chaque intervalle *prepulse-pulse* (400 ms et 1000 ms) et pour chaque bande de fréquence étudiée (thêta, alpha, bêta1 et 2) des ANOVA à un facteur ont été utilisées avec comme facteur intra-sujet

- le type de *prepulse* (A, O et symbole) pour le %PPI de la puissance spectrale
- la condition (contrôle, *pulse* précédé du *prepulse* A, du *prepulse* O et du *prepulse* symbole) pour les valeurs de l'ITC

Pour les comparaisons entre groupes, nous avons utilisé pour chaque intervalle *prepulse-pulse* (400 ms et 1000 ms) et pour chaque bande de fréquence étudiée (thêta, alpha, bêta1 et 2) des ANCOVA à deux facteurs avec comme facteur inter-sujets le groupe et comme facteur intra-sujet

- le type de *prepulse* (A, O et symbole) pour le %PPI de la puissance spectrale

- la condition (contrôle, *pulse* précédé du *prepulse* A, du *prepulse* O et du *prepulse* symbole) pour les valeurs de l'ITC

Nous avons utilisé en covariable le niveau socio-éducatif lors de la comparaison entre le groupe de sujets jeunes et âgés. Une correction de Greenhouse-Geisser a été utilisée en cas de violation du principe de sphéricité. Quand c'était indiqué, des analyses post-hoc ont été réalisées au moyen de tests t de Student. En cas de comparaisons entre les deux groupes de patients parkinsoniens, un ajustement sur le score à l'UPDRS moteur a été effectué. Le seuil de significativité était fixé à $p < 0,05$ pour l'ensemble de ces analyses.

CHAPITRE 6 : ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA SELECTIVITE ATTENTIONNELLE SUR L'INHIBITION DE LA REPONSE CORTICALE EVOQUEE (ETUDE 1)

I. INTRODUCTION

Le phénomène de filtrage sensoriel des informations non pertinentes peut être exploré en neurophysiologie par le paradigme d'inhibition par le *prepulse* (PPI). Il se traduit classiquement par une réduction de la réponse motrice générée par un son sursautant (*pulse*), lorsque ce *pulse* est précédé par un stimulus sensoriel de moindre intensité, non sursautant (appelé *prepulse*). Le traitement du *prepulse* serait ainsi protégé puisque la réponse au *pulse* (considéré comme une information non pertinente) est inhibée. L'orientation de l'attention sur le *prepulse* module l'inhibition de la réponse au *pulse*. En effet, la mobilisation volontaire de l'attention sur le *prepulse* majore le PPI de la réponse motrice (cf. chapitre 3 de l'introduction) mais nous ignorons son effet sur la réponse corticale engendrée par le *pulse*, notamment le PEA. De plus, à notre connaissance, le rôle de la capture attentionnelle sur le processus de filtrage sensoriel n'a pas été exploré. Nous avons ainsi étudié le rôle de la mobilisation volontaire de l'attention et de la capture attentionnelle sur l'inhibition de la réponse corticale au *pulse*, via les composantes N100 et P200 du PEA, au cours d'un paradigme actif de PPI que nous avons mis en place chez 26 sujets sains jeunes.

Ce travail est présenté dans un article intitulé : "*Effects of stimulus-driven and goal-directed attention on prepulse inhibition of the cortical responses to an auditory pulse*", publié dans la revue « *Clinical Neurophysiology* » en 2014.

II. ELEMENTS METHODOLOGIQUES SPECIFIQUES A CETTE ETUDE

Nous nous sommes intéressés en première intention à la réponse évoquée par le *pulse*, c'est-à-dire le PEA, obtenu par moyennage. Nous n'avons pas étudié dans

cette première étude la réponse induite par le *pulse*, ainsi les données issues de l'analyse temps-fréquence (ERSP et ITC) ne sont pas abordées dans cette partie mais feront l'objet de l'étude 1bis.

Nous avons par ailleurs souhaité évaluer la modulation par les processus attentionnels engagés, des sources corticales des ondes N100 et P200 du PEA, au moyen de l'analyse swLORETA.

Dans cet article, le *prepulse* « nonA » correspond au *prepulse* « O » défini dans le chapitre 5, page 79 (Méthodologie commune aux trois études).

A. swLORETA et localisation des sources du PEA

L'analyse swLORETA a été réalisée grâce au logiciel ASA version 4.6.0.8. Nous avons utilisé un set d'électrodes standard, la position des électrodes étant replacée sur une IRM commune pour l'ensemble des sujets (IRM standard Colin27). L'IRM était segmentée, permettant ainsi d'identifier la substance grise (cervelet exclu), avec une triangulation du maillage en 1056 nœuds espacés de 5 mm, chacun représentant l'estimation d'un dipôle source (Evans et Collins, 1993; Collins et al., 1994; Mazziotta et al., 1995).

Les analyses swLORETA ont été réalisées dans une fenêtre de temps de 30 ms autour de la latence du pic de N100 et P200 dans la tâche contrôle et pour chaque type de *prepulse* (« A », « nonA » et symbole) dans la tâche attentionnelle de CPT. La fréquence d'échantillonnage des données EEG étant de 1024 Hz, cela correspondait donc à 30 analyses swLORETA pour chaque composante chez chaque sujet, le résultat fourni par le logiciel ASA correspondant à la moyenne de ces 30 analyses². Ce calcul permettait d'obtenir une représentation tridimensionnelle de la densité de courant pour les 1056 dipôles considérés pour chaque composante

² Une fréquence d'échantillonnage de 1024 Hz correspond à une résolution temporelle de 1/1024 s, soit 0.97 ms. Si l'on effectue les analyses swLORETA dans une fenêtre de 30 ms au total, 30 analyses seront effectuées (30/0.97).

du PEA. Le même calcul a été réalisé avant la survenue du *pulse*, dans une fenêtre de temps de 30 ms (-65 à -35 ms avant la présentation du *pulse*), permettant d'obtenir une représentation de la densité de courant pour cette période de référence (*baseline*).

B. Analyses statistiques

1. Sources de N100 et P200 du PEA

Nous avons comparé les différentes conditions en appliquant une procédure de permutation non paramétrique (Nichols et Holmes, 2002), avec l'hypothèse nulle $H_0 : \Sigma (\text{swLORETA pic} - \text{swLORETA baseline}) = 0$. Pour identifier les générateurs corticaux des composantes N100 et P200, nous avons réalisé un contraste [*pic* – *baseline*]. Les générateurs des deux composantes ont été définis à partir des dipôles pour lesquels H_0 avait été rejetée pour la valeur t seuil de significativité statistique issue de la méthode des permutations sur ces données, pour $p < 0,001$.

2. Modulation attentionnelle des générateurs

Afin d'identifier comment chaque type de *prepulse* modulait les générateurs corticaux des composantes N100 et P200, nous avons réalisé des contrastes [*pic* – *baseline*] dans la tâche attentionnelle de CPT.

a. Tâche contrôle versus tâche attentionnelle de CPT

Nous avons réalisé un contraste [tâche contrôle – tâche attentionnelle de CPT] avec l'hypothèse nulle $H_0 : \Sigma (\text{swLORETA pic tâche contrôle} - \text{swLORETA pic tâche attentionnelle de CPT}) = 0$ en utilisant les solutions swLORETA pour les générateurs de l'onde N100 et P200. Les générateurs ont été définis à partir des dipôles pour lesquels H_0 avait été rejetée pour la valeur t seuil de significativité statistique issue de la méthode des permutations sur ces données, pour $p < 0,001$. Ces comparaisons nous ont ainsi permis d'identifier les générateurs pour lesquels la densité de courant était significativement plus élevée lorsque le *pulse* survenait seul (P) comparativement à sa survenue après un *prepulse*. Pour ce faire, nous avons effectué des contrastes, à savoir :

- contraste [P-A] : *pulse* seul vs. *pulse* précédé d'un *prepulse* « A »
- contraste [P-nonA] : *pulse* seul vs. *pulse* précédé d'un *prepulse* « nonA »
- contraste [P-S] : *pulse* seul vs. *pulse* précédé d'un *prepulse* symbole

b. Comparaison entre les conditions de mobilisation de l'attention dans la tâche attentionnelle de CPT

Afin de déterminer si les générateurs des composantes N100 et P200 du PEA étaient modulés par l'attention, nous avons effectué des comparaisons entre les différentes conditions de mobilisation de l'attention en appliquant la même méthode statistique que celle décrite dans le paragraphe précédent. Les contrastes étaient les suivants :

- contraste [S-A] pour identifier les générateurs pour lesquels la densité de courant était significativement plus élevée lorsque le *pulse* était précédé d'un *prepulse* symbole que lorsqu'il était précédé d'un *prepulse* « A »
- contraste [A-S] pour identifier les générateurs pour lesquels la densité de courant était significativement plus élevée lorsque le *pulse* était précédé d'un *prepulse* « A » que lorsqu'il était précédé d'un *prepulse* symbole
- contraste [S-nonA] pour identifier les générateurs pour lesquels la densité de courant était significativement plus élevée lorsque le *pulse* était précédé d'un *prepulse* symbole que lorsqu'il était précédé d'un *prepulse* « nonA »
- contraste [nonA-S] pour identifier les générateurs pour lesquels la densité de courant était significativement plus élevée lorsque le *pulse* était précédé d'un *prepulse* « nonA » que lorsqu'il était précédé d'un *prepulse* symbole
- contraste [A-nonA] pour identifier les générateurs pour lesquels la densité de courant était significativement plus élevée lorsque le *pulse* était précédé d'un *prepulse* « A » que lorsqu'il était précédé d'un *prepulse* « nonA »
- contraste [nonA-A] pour identifier les générateurs pour lesquels la densité de courant était significativement plus élevée lorsque le *pulse* était précédé d'un *prepulse* « nonA » que lorsqu'il était précédé d'un *prepulse* A

Les résultats des tests non paramétriques étaient visualisés sur l'IRM Colin27 du logiciel ASA, sur laquelle chaque point était identifié grâce à ses coordonnées (x, y,

z) dans l'espace de Talairach. Nous avons utilisé ces coordonnées afin de localiser les régions statistiquement significatives au moyen du logiciel Talairach Daemon (Lancaster et al., 1997).

III. MANUSCRIT

ANNIC A, BOCQUILLON, P, BOURRIEZ JL, DERAMBURE P, DUJARDIN K. (2014) Effects of stimulus-driven and goal-directed attention on prepulse inhibition of the cortical responses to an auditory pulse. *Clin Neurophysiol* 125 (8): 1576-1588. ³

³ Le détail des résultats concernant l'onde P300 se situe en annexe 3

IV. CONCLUSION

A l'issue de cette première étude, nous avons montré que les deux types d'orientation de l'attention modulaient le filtrage sensoriel. Nos résultats suggèrent que la capture attentionnelle intervient précocement dans ce filtrage (en inhibant préférentiellement le traitement sensoriel du distracteur), alors que la mobilisation volontaire intervient plus tardivement (en inhibant préférentiellement le traitement cognitif du distracteur). Nous retrouvons également une modulation par l'attention des sources corticales des composantes du PEA généré par le *pulse*.

CHAPITRE 7 : ÉTUDE DES EFFETS DE LA SELECTIVITE ATTENTIONNELLE SUR L'INHIBITION DES RYTHMES CORTICAUX (ETUDE 1BIS)

I. INTRODUCTION

Notre précédente étude s'est intéressée à l'effet de la mobilisation volontaire de l'attention et de la capture attentionnelle sur le processus de filtrage sensoriel. Pour cela, nous avons étudié l'inhibition de la réponse corticale à un stimulus distracteur non pertinent (*pulse*), via les composantes N100 et P200 du PEA. Nos résultats suggèrent que la capture attentionnelle intervient précocement dans le filtrage sensoriel, alors que la mobilisation volontaire intervient plus tardivement. Afin de mieux comprendre le processus de filtrage sensoriel, nous avons exploré, grâce aux rythmes corticaux, la manière dont l'attention modifiait l'activité induite par la présentation du *pulse*.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer l'effet de la mobilisation volontaire de l'attention et de la capture attentionnelle sur l'inhibition des rythmes corticaux induits par le *pulse* dans les bandes de fréquence thêta, alpha et bêta (bêta1 et bêta2). Pour cela, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de la puissance spectrale et du calage de phase grâce à une analyse temps-fréquence. Nous avons recueilli les données au cours de la même tâche et dans le même groupe de sujets sains jeunes que dans la précédente partie de ce travail (étude 1).

Ce travail a donné lieu à un article intitulé : "*Effects of stimulus-driven and goal-directed attention on prepulse inhibition of induced brain oscillations*", soumis dans la revue « *Neuroscience* ».

II. ELEMENTS METHODOLOGIQUES SPECIFIQUES A CETTE ETUDE

Nous présentons dans cette étude les résultats obtenus par l'analyse temps-fréquence (ERSP et ITC). La méthodologie est décrite dans le chapitre 5 (Méthodologie commune aux 3 études), page 84.

III. MANUSCRIT

ANNIC A, MOLAEI-ARDEKANI B, TRUBERT C, BOCQUILLON P, BOURRIEZ JL, DERAMBURE P, DUJARDIN K. (2014) Effects of stimulus-driven and goal-directed attention on prepulse inhibition of induced brain oscillations. *Soumis*.

Effects of stimulus-driven and goal-directed attention on prepulse inhibition of induced brain oscillations

Agnès Annic^{a, b}, Behnam Molaee-Ardekani^a, Claire Trubert^a, Perrine Bocquillon^{a, b}, Jean-Louis Bourriez^b, Philippe Derambure^{a, b}, Kathy Dujardin^{a, c}

^a Université Lille Nord de France, EA1046, F-59037 Lille, France

^b Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center, F-59037 Lille, France

^c Department of Neurology and Movement Disorders, Lille University Medical Center, F-59037 Lille, France

agnes.annic@chru-lille.fr,
behnam.molaee-ardekani@univ-lille2.fr,
claire.trubert@etu.univ-lille2.fr,
perrine.bocquillon@chru-lille.fr,
jean-louis.bourriez@chru-lille.fr,
philippe.derambure@chru-lille.fr,
kathy.dujardin@univ-lille2.fr

Corresponding author

Dr Agnès Annic
Department of Clinical Neurophysiology
Roger Salengro Hospital
F-59037 Lille cedex
France
Tel.: +33 320 446 461
Fax: +33 320 446 355
E-mail: agnes.annic@chru-lille.fr, annic.agnes@wanadoo.fr

LIST OF ABBREVIATIONS

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

AEP: auditory evoked potential

ANOVA: analysis of variance

CPT: continuous performance test

EEG: electroencephalogram

ERP: event-related potential

ERSP: event-related spectral perturbation

EOG: electro-oculogram

ITC: intertrial coherence

PPI: prepulse inhibition

ABSTRACT

Objective: Prepulse inhibition (PPI) of the cortical response evoked by a startling acoustic pulse is modulated by attention. We sought to determine whether goal-directed attention and stimulus-driven attention differentially modulate cortical responses induced by a pulse. In a time-frequency analysis, we determined the event-related spectral perturbation (spectral power) and the intertrial coherence (ITC).

Methods: An electroencephalogram was recorded in 26 healthy controls performing an active acoustic PPI paradigm. Startling stimuli were presented alone or either 400 or 1000 ms after a one of three types of visual prepulse: to-be-attended (goal-directed attention), unexpected (stimulus-driven attention) or to-be-ignored (non-focused attention). We calculated the percentage PPI for the auditory-induced oscillations (the spectral power) and changes in phase synchronization (ITC).

Results: With a 400 ms prepulse-pulse interval, (i) PPI of the auditory-induced alpha, theta and beta1 oscillation was greater after an unexpected prepulse and a to-be-attended prepulse than after a to-be-ignored prepulse, and (ii) PPI of the auditory-induced beta2 oscillation was greater after a to-be-attended prepulse than after a to-be-ignored prepulse. With a 1000 ms prepulse-pulse interval, (i) PPI of auditory-induced alpha oscillations was greater after an unexpected prepulse and a to-be-attended prepulse than after a to-be-ignored prepulse, and (ii) PPI of the auditory-induced beta1 oscillation was greater after a to-be-attended prepulse than after a to-be-ignored prepulse. The ITC values did not vary according to the type of prepulse.

Conclusions: Stimulus-driven attention and goal-directed attention each have effects on the modulation of sensory gating, via inhibition of the oscillations that underpin cognitive processes.

1 Significance: By using a new PPI paradigm that specifically controlled the orientation of
2 attention, we demonstrated that the inhibition of the auditory-induced theta, alpha and beta
3 oscillations is influenced by stimulus-driven attention and goal-directed attention. Moreover,
4 sensory gating does not involve impairment of the phase synchronization of
5 electroencephalographic activity.
6
7
8
9
10
11

12 Keywords

13 prepulse inhibition
14 brain oscillations
15 continuous performance test
16 attention
17 time-frequency analysis
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 Filtering out irrelevant information is a crucial way of protecting the cognitive resources
2 required for goal-directed activities. One of the physiological indices of these protective
3 neural processes is referred to as prepulse inhibition (PPI, an index of sensorimotor gating). It
4 corresponds to the attenuation of the amplitude of a startle reflex to an intense tactile, visual
5 or acoustic stimulus (called the pulse) when a weaker, non-startling stimulus (the prepulse)
6 precedes the pulse by approximately 30-500 ms. The prepulse attenuates not only motor
7 responses (e.g. the eye-blink reflex) but also cortical responses to a sound pulse, such as the
8 N100 and P200 components of the auditory evoked potential (AEP) (Perlstein et al., 1993,
9 2001), or evoked-brain oscillations (Kedzior et al., 2006, 2007). According to Inui et al.
10 (2012), PPI of cortical responses might be a valuable tool for understanding the mechanisms
11 of sensory gating and the impairments of these mechanisms in the context of disease.

12 Data from animal studies have suggested that sensorimotor gating is mediated by the
13 corticostriatal and pallidothalamic circuitry, which includes the prefrontal cortex, thalamus,
14 amygdala, hippocampus, nucleus accumbens, striatum, globus pallidus (Swerdlow et al.,
15 2001). In a functional magnetic resonance imaging study, Campbell et al. (2007) described a
16 primary pontine circuitry for sensorimotor gating that interconnects with inferior parietal,
17 superior temporal, frontal and prefrontal cortices via the thalamus and striatum. Hence, PPI is
18 mediated by a broad network that includes cortical regions known to be involved in cognitive
19 processes (namely attention). Although the magnitude of PPI is influenced by the prepulse-
20 pulse lead interval (Filion et al., 1998), it can also be modulated by attention processes.

21 Attention is a complex neurocognitive process. It can be either goal-directed (i.e. focused on
22 relevant signals derived from task demands) or stimulus-driven (i.e. captured by salient
23 properties of stimuli that are sometimes irrelevant for the task) (Desimone and Duncan, 1995;
24 Kastner and Ungerleider, 2000). Several researchers have reported that in an active PPI
25 paradigm (when participants are explicitly asked to attend to the prepulse), PPI is greater after

1 a to-be-attended prepulse (goal-directed attention) than after a to-be-ignored prepulse
2 (Dawson et al., 1993; Filion et al., 1993). Rissling et al. (2007) combined an active PPI
3
4 paradigm with a continuous performance test (CPT) involving rapid perceptual discrimination
5
6 and working-memory processes and showed that with a lead interval of 240 ms, startle eye-
7
8 blink inhibition was greater after the to-be-attended prepulse than after the to-be-ignored
9
10 prepulse. However, PPI can be modulated by stimulus-driven attention as well as by goal-
11
12 directed attention. Indeed, we recently investigated the effects of goal-directed attention and
13
14 stimulus-driven attention on inhibition of evoked cortical markers of the response to an
15
16 auditory pulse (i.e., N100 and P200 components of the AEP) in healthy participants
17
18 performing an active acoustic PPI paradigm with a CPT (Annic et al., 2014). We
19
20 demonstrated that the early stages of the gating process (as evidenced by the inhibition of the
21
22 N100 component of the AEP) were preferentially influenced by stimulus-driven attention, and
23
24 the late stages (as evidenced by the inhibition of the P200 component of the AEP) were
25
26 preferentially influenced by goal-directed attention. Moreover, we studied modulation by the
27
28 prepulse of the anatomical sources of these AEP components and showed that cortical sources
29
30 were modulated in areas involved in both types of attention. Our results indicated the role of
31
32 frontal lobe, parahippocampal gyrus and caudate in attentional modulation of PPI - essentially
33
34 when attention was goal-directed (Annic et al., 2014).
35
36
37
38
39
40
41
42

43 However, analyzing the averaged event-related potentials (ERPs) alone ignores induced
44
45 activity, i.e. event-related changes that do not appear or are poorly represented in the average
46
47 (Delorme et al., 2002; Makeig et al., 2002). Other approaches consider that brain activity
48
49 consists of neuronal ensembles oscillating within particular frequency bands. Hence, EEG
50
51 activity can thus be described in a “time-frequency domain” using two measures: event-
52
53 related spectral perturbation (ERSP) and intertrial coherence (ITC) (Makeig et al., 2004). The
54
55 ERSP corresponds to event-related changes in the power spectrum over time, and thus reflects
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 the number of neurons that discharge synchronously. Hence, it is sensitive to the
2 magnitude/amplitude of the response. The ITC is a measure of phase synchronization of the
3 EEG activity from one trial to another at particular time intervals and frequencies. It reflects
4 the extent to which a stimulus causes changes in phase synchrony or induces phase re-setting.
5 The ITC is not sensitive to the amplitude of the response (Delorme et al., 2004). Three
6 dimensions of EEG activity are thus analyzed: (i) frequency, (ii) power relative to the baseline
7 (via the ERSP), and (iii) the absolute level of phase consistency (via the ITC) (Makeig et al.,
8 2004). The time-frequency analysis of EEG activity may thus contribute to a better
9 understanding of the neuronal oscillations that underlie information processing in the brain.
10 Indeed, cortical oscillations of the brain have been linked to various cognitive functions: theta
11 oscillations (4-7 Hz) have been linked to focused attention (Basar et al., 2001), memory
12 performance (Klimesch, 1999), learning (Caplan and Glaholt, 2007), cognitive control and
13 working memory (Hanslmayr et al., 2008); alpha oscillations (8-12 Hz) are reportedly
14 involved in attentional and memory processes (Klimesch, 1999) and are considered to have an
15 active role in inhibitory control and timing of cortical processing (Klimesch et al., 2007); beta
16 oscillations (13-30 Hz) were shown to be involved in goal-directed attention processes
17 (Buschman and Miller, 2007), and in somatosensory and higher-level neural information
18 processing (Bibbig et al., 2001; Cheron et al., 2007; Hong et al., 2008); lastly, lower beta band
19 oscillations (<20 Hz, referred to as beta1) were also associated with the response to novel
20 stimuli (Haenschel et al., 2000).

21 Given these links between cortical oscillations and cognitive processing, the study of PPI on
22 this type of cortical marker could be an interesting way of investigating sensory gating.

23 Kedzior et al. (2006, 2007) used a passive PPI paradigm to demonstrate PPI of auditory-
24 evoked theta, alpha and gamma oscillations. To the best of our knowledge, no-one has
25 investigated sensory gating and its attentional modulation with respect to induced spectral

1 power and phase consistency. The main objectives of the present study of an active paradigm
2 (similar to that reported by Annic et al., 2014) were to examine (i) whether a prepulse can
3 attenuate the theta, alpha and beta oscillations induced by a pulse and (ii) whether goal-
4 directed attention and stimulus-driven attention to this prepulse differ in their modulation of
5 PPI. To this end, we used time-frequency analysis (measuring ERSP and ITC) to study both
6 changes in spectral power and phase-locking. We hypothesized that the degree of inhibition of
7 spectral power across all frequency domains would depend on the prepulse type, with (i)
8 greater inhibition after a prepulse on which attention was focused (a to-be-attended prepulse
9 or an unexpected prepulse) than after a to-be-ignored prepulse and (ii) greater inhibition after
10 a to-be-attended prepulse than after an unexpected prepulse. We also assumed that a prepulse
11 would impair phase synchronization.
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

26 **1. EXPERIMENTAL PROCEDURES**

27 **1.1. PARTICIPANTS**

28
29 The study population was the same as in our previous study (Annic et al., 2014); it comprised
30 26 right-handed, healthy volunteers (10 females, 16 males; mean (*SD*) age: 22.4 (2.7) years).
31
32 According to self-reports, none of the participants had a history of neurological or psychiatric
33 disorders. None was taking psycho-active drugs, including tobacco or cannabis. Subjects with
34 a history of visual or auditory impairments were excluded from the study. All participants
35 gave their informed consent to participation. The study protocol was approved by the local
36 institutional review board (“Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV”, Lille,
37 France; reference: 2008-006842-25).
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51

52 **1.2. TASK**

53
54
55
56 Subjects were comfortably seated and watched a 17-inch computer monitor placed 150 cm in
57 front of them. Each session included a control task and a startle-CPT; the procedure has been
58
59
60
61
62
63
64
65

1 described fully elsewhere (Annic et al., 2014). Briefly, the startling acoustic stimulus (the
2 pulse) was a 110 dB, 40 ms burst of white noise with a near instantaneous rise/fall time. It
3
4 was presented binaurally through headphones (TDH39). Prior to the beginning of each task,
5
6 the subjects were told that they would occasionally hear a brief burst of noise (the pulse)
7
8 through the headphones but did not need to pay attention to it.
9

10
11
12 During the control task, participants were instructed to watch a series of 140 “O” letters
13
14 presented briefly and in rapid succession on the monitor. Ten pulses were randomly delivered
15
16 during the presentation, with an inter-pulse interval ranging from 18 to 30 s (mean: 24 s). The
17
18 pulses were not temporally related to the visual stimuli.
19

20
21
22 After the control task, participants performed two blocks of 360 trials of the startle-CPT task
23
24 (Figure 1; for a detailed description, see Annic et al. (2014)). Participants were instructed to
25
26 press a response button as quickly as possible with the right index finger every time they saw
27
28 the letter "X" immediately after the cue letter A. Participants were not informed that symbols
29
30 might appear among the letters. During this CPT task, 30 auditory pulses were delivered: 10
31
32 after the letter “A” (the to-be-attended prepulse), 10 after the letter “O” (the to-be-ignored
33
34 prepulse) and 10 after a symbol (the unexpected prepulse, involuntarily capturing the
35
36 participant’s attention). Fifteen of these 30 sounds were delivered 400 ms after the visual
37
38 stimulus (i.e., with a short-lead interval) and fifteen were delivered 1000 ms after the visual
39
40 stimulus (i.e., with a long-lead interval). To limit anticipation and habituation, pulses were
41
42 delivered at variable intervals and with at least fourteen seconds between two pulses. The task
43
44 blocks were preceded by a practice CPT-only block during which 20 visual stimuli (the letters
45
46 “O”, “X” and “A”) were presented to the participants, along with one example of an A-X
47
48 sequence.
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 The mean response time (in ms), the number of hits and the number of false alarms were
2 recorded.
3

4 1.3. ELECTROENCEPHALOGRAPHIC RECORDING

5
6
7
8 An electroencephalogram (EEG) was recorded continuously from 128 scalp locations, using a
9
10 DC amplifier (ANT Software BV, Enschede, The Netherlands) and a Quick-cap® 128 AgCl
11
12 electrode cap (ANT Software BV) placed according to the 10/05 international system
13
14 (Oostenveld and Praamstra, 2001) with a linked mastoid reference. High-resolution EEG was
15
16 used to perform source analysis in our previous study (Annic et al., 2014). Here, we only
17
18 analyzed the signal recorded at the Cz location (where the amplitude of the response to an
19
20 auditory pulse is greatest (Bruneau et al., 1985)). A vertical electro-oculogram (EOG) was
21
22 recorded using two electrodes placed 1.5 cm above and below the axis of the right pupil, in
23
24 order to detect artifacts related to eye movements. We used Advanced Source Analysis®
25
26 (ASA) software (ANT Software BV, Enschede, the Netherlands) for data acquisition. The
27
28 EEG and EOG signals were digitized at a sampling rate of 1024 Hz. Electrode impedances
29
30 were kept below 5 KΩ.
31
32
33
34
35
36

37 1.4. EEG ANALYSIS

38
39
40
41 The EEG data were analyzed with ASA® software. The EEG signal was band-pass filtered
42
43 between 0.1 and 30 Hz, and ocular artifacts were detected and removed off-line using the
44
45 software's principle components analysis procedure.
46
47

48 1.4.1. Spectral power

49
50
51 The EEG's power was measured using the EEGLab toolbox for MATLAB software (Delorme
52
53 and Makeig, 2004). Specifically, we relied on the EEGLab function "newtimef" to calculate
54
55 the ERSP and ITC. Briefly, EEGLab computes the power spectrum over a sliding latency
56
57 window for each epoch, normalizes each of the latter against the respective mean baseline
58
59
60
61
62
63
64
65

1 spectrum and then averages over the trials. Each trial contains samples from -500 ms before
2 and 1000 ms after the pulse. The 200 ms interval prior to the pulse was used as the baseline
3 for computing the ERSP. The ERSP image provides a color code with each image pixel
4 indicating the power (in dB) achieved at a given frequency f and latency t relative to the pulse
5 onset. Typically, for n trials, if $F_k(f, t)$ is the spectral estimate of trial k at frequency f and time
6
7
8
9
10
11
12 t , then:

$$13 \text{ERSP}(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n |F_k(f, t)|^2$$

14
15
16
17
18
19
20 To compute $F_k(f, t)$, the ERSP calculation relied on both a fast Fourier transform (at the
21 lowest frequency) and wavelet decomposition (at the highest frequency). Using the standard
22 setting in EEGLab, cycles increase linearly with frequency from 0 for the fast Fourier
23 transform (with same window width at all frequencies) to 1 for wavelet decomposition (with
24 same number of cycles at all frequencies). Specifically, the cycles were set to [2.5, 0.5], that is
25 to say that the software uses 2.5 cycles at the lowest frequency and 9.375 cycles at the highest
26 frequency. A baseline-normalized ERSP was obtained during the control task and for each
27 lead interval (400 and 1000 ms) after each type of prepulse (“A”, “O” and symbol) during the
28 startle-CPT task. Apart from the baseline-normalized spectral power value (expressed in dB),
29 the spectral power was also expressed as an absolute value in some cases (mV^2/Hz). Indeed,
30 to calculate the percentage PPI of the power for a given frequency domain, we chose to use
31 the absolute value of the power in mV^2/Hz (and not the ERSP value in dB) because the
32 baseline period (used to calculate ERSP) was differed between the control session and the
33 startle-CPT test session. The percentage PPI of the absolute power for the frequency domains
34 was calculated according to the following equation:
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
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

$$100 \times \frac{(\text{absolute power in the control session} - \text{absolute power amplitude in the test session})}{\text{absolute power in the control session}}$$

1.4.2. ITC

Following calculation of the ERSP, the ITC was computed in order to (i) evaluate the effect of the prepulse on intertrial phase variability and (ii) determine whether any abnormalities in ERSP power were due to impairments in phase variability. To compute ITC, the complex output of the baseline-normalized ERSP was divided by its complex norm (i.e. the absolute value), which was then averaged across trials. The complex norm of this averaged value yields the ITC for different time and frequency points. Using the same notation as above, the ITC is defined as:

$$\text{ITC}(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \frac{Fk(f, t)}{|Fk(f, t)|}, \text{ where } |\cdot| \text{ represents the complex norm.}$$

The values of ITC range from 0 (the absence of synchronization) to 1 (perfect synchronization, i.e. intertrial phase reproducibility at a given latency).

The following frequency domains were assessed: theta (4-7 Hz), alpha (8-12 Hz), beta1 (13-20 Hz), and beta2 (20-30 Hz).

The mean power and the ITC values were calculated at Cz over the time window 75–300 ms after the pulse.

1.5. STATISTICAL ANALYSIS

The Kolmogorov–Smirnov test was used to check the normality of data distributions.

1.5.1. Prepulse inhibition of the spectral power

One-factor repeated-measures analyses of variance (ANOVAs) were performed separately for each lead interval and each frequency domain, with the prepulse (“A”, “O” or symbol) as the

1 within-subject factor. When required, post-hoc analyses with a Bonferroni correction were
2 performed. The significance threshold was set to $p < 0.05$ for all analyses.
3
4

5 1.5.2. The ITC

6
7
8
9 One-factor repeated-measures ANOVAs were performed separately for each lead interval and
10 each frequency domain, with condition (“control”, “A”, “O” or symbol) as the within-subject
11 factor. When required, post-hoc analyses with a Bonferroni correction were performed. The
12 significance threshold was set to $p < 0.05$ for all analyses.
13
14
15
16
17
18

19 2. RESULTS

20 All data were normally distributed and are presented as the mean and standard deviation (*SD*).
21
22
23
24

25 2.1. BEHAVIORAL PERFORMANCE

26
27
28 The mean reaction time was 369 (43) ms, the mean percentage of correct answers was 99%
29 (2.5) and the mean number of false alarms was 0.15 (0.37).
30
31
32
33

34 2.2. TIME-FREQUENCY ANALYSIS

35
36
37 Figure 2 shows the grand average ERSP obtained at Cz during the control session (i.e. when
38 the pulse alone occurs) and during the startle-CPT task (when the pulse is preceded by an
39 “A”, “O” or “symbol” prepulse with a lead-interval of 400 ms (Figure 2A) and 1000 ms
40 (Figure 2B). Similarly, the grand average ITC at Cz is shown in Figure 3 for the same tasks
41 and prepulse-pulse lead intervals.
42
43
44
45
46
47
48

49 2.2.1. PPI of spectral power

50
51
52 Figure 4 shows the mean (*SD*) percentage PPI of the spectral power for each frequency band
53 (theta, alpha, beta1 and beta2) and for lead intervals of 400 ms and 1000 ms.
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

2.2.1.1. The 400 ms prepulse-pulse interval

1
2 For the theta band, an ANOVA revealed a significant main effect of prepulse type ($F_{(2,50)} =$
3
4 13.42, $p < 0.001$). Further comparisons with t-tests revealed that the PPI of the theta rhythm
5
6 was greater after an "A" prepulse than after an "O" prepulse ($t_{25} = 5.18$, $p < 0.001$), and
7
8 greater after a "symbol" prepulse than after a "O" prepulse ($t_{25} = 3.84$, $p = 0.001$). There were
9
10 no significant differences between the "A" and "symbol" prepulses ($t_{25} = 0.96$, $p = 0.34$).
11
12

13
14 For the alpha band, an ANOVA revealed also a significant main effect of prepulse type ($F_{(2,$
15
16 $50)} = 10.7$, $p < 0.001$). Further comparisons revealed that the PPI was greater after an "A"
17
18 prepulse than after an "O" prepulse ($t_{25} = 5.7$, $p < 0.001$), and greater after a "symbol"
19
20 prepulse than after an "O" prepulse ($t_{25} = 2.7$, $p = 0.01$). There was no significant difference
21
22 between the "A" and "symbol" prepulses ($t_{25} = 1.23$, $p = 0.22$).
23
24

25
26 For the beta1 band, an ANOVA revealed a significant main effect of prepulse type ($F_{(2, 50)} =$
27
28 13, $p < 0.001$). Further comparisons revealed that the PPI was greater after an "A" prepulse
29
30 than after an "O" prepulse ($t_{25} = 5$, $p < 0.001$) and greater after a "symbol" prepulse than after
31
32 an "O" prepulse ($t_{25} = 3.2$, $p = 0.003$). There was no significant difference between the "A"
33
34 and symbol prepulses ($t_{25} = 1.47$, $p = 0.15$).
35
36

37
38 For the beta2 band, an ANOVA revealed a significant main effect of prepulse type ($F_{(2,50)} =$
39
40 3.89, $p = 0.02$). Further comparisons revealed that the PPI was greater after an "A" prepulse
41
42 than after an "O" prepulse ($t_{25} = 2.8$, $p = 0.009$). There was no significant difference between
43
44 the "A" and "symbol" prepulses ($t_{25} = 1.92$, $p = 0.06$), or between the "O" and "symbol"
45
46 prepulses ($t_{25} = 0.8$, $p = 0.42$).
47
48

2.2.1.2. The 1000 ms prepulse-pulse interval

49
50
51 For the theta and beta2 bands, there was no effect of the type of prepulse. For the alpha band,
52
53
54 an ANOVA revealed a significant main effect of prepulse type ($F_{(2, 50)} = 5.43$, $p = 0.008$).
55
56

57
58 Further comparisons revealed that the PPI was greater after an "A" prepulse than after an "O"
59
60

1 prepulse ($t_{25} = 2.63$, $p = 0.014$), and greater after a “symbol” prepulse than after an “O”
2 prepulse ($t_{25} = 3.1$, $p = 0.005$). There was no significant difference between the "A" and
3
4 “symbol” prepulses ($t_{25} = 0.8$, $p = 0.43$). For the beta1 band, an ANOVA revealed a
5
6 significant main effect of prepulse type ($F_{(2, 50)} = 3.2$, $p = 0.05$). Further comparisons revealed
7
8 that the PPI was greater after an "A" prepulse than after an "O" prepulse ($t_{25} = 2.7$, $p = 0.01$).
9
10 There was no significant difference between the "A" and “symbol” prepulses ($t_{25} = 1.3$, $p =$
11
12 0.2), or between the “O” and “symbol” prepulses ($t_{25} = 1.14$, $p = 0.26$).
13
14
15
16

17 2.2.2. The ITC

18
19
20
21 Figure 5 shows the mean (*SD*) ITC value for each frequency band (theta, alpha, beta1 and
22
23 beta2) and for lead intervals of 400 ms and 1000 ms.
24

25 2.2.2.1. The 400 ms prepulse-pulse interval

26
27
28 For the theta, beta1 and beta2 bands, there was no effect of the condition. For the alpha band,
29
30 an ANOVA revealed a significant main effect of the condition ($F_{(3, 75)} = 7.75$, $p < 0.001$).
31
32 Further comparisons revealed that the ITC was greater when the pulse was presented alone
33
34 (during the control session) than after an “A” prepulse ($t_{25} = 3.2$, $p = 0.003$), an “O” prepulse
35
36 ($t_{25} = 3.8$, $p < 0.001$) or a “symbol” prepulse ($t_{25} = 3.97$, $p < 0.001$). The other differences
37
38 were not significant ($p > 0.05$).
39
40
41

42 2.2.2.2. The 1000 ms prepulse-pulse interval

43
44
45 For the theta, beta1 and beta2 bands, there was no effect of the condition. For the alpha band,
46
47 an ANOVA revealed a significant main effect of the condition ($F_{(3, 75)} = 9.3$, $p < 0.001$).
48
49 Further comparisons revealed that the ITC was greater when the pulse was presented alone
50
51 (during the control session) than after an “A” prepulse ($t_{25} = 3.67$, $p = 0.001$), an “O”
52
53 prepulse ($t_{25} = 4.35$, $p < 0.001$) or a “symbol” prepulse ($t_{25} = 3.82$, $p < 0.001$). The other
54
55 differences were not significant ($p > 0.05$).
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

3. DISCUSSION

1
2
3 In the present study, we sought to determine the role of attention in the sensory gating
4
5 process. To this end, we looked at how the EEG oscillations induced by irrelevant information
6
7 (the pulse, in this case) changed when the said information was preceded by an attention-
8
9 focusing prepulse.

10
11
12 Our results show that at a prepulse-pulse interval of 400 ms, inhibition of spectral power for
13
14 the theta, alpha, and beta1 bands was greater after a to-be attended prepulse and an
15
16 unexpected prepulse than after a to-be-ignored prepulse. Moreover, inhibition of spectral
17
18 power in the beta2 band was greater after a to-be attended prepulse than after a to-be-ignored
19
20 prepulse, with a trend toward a greater inhibition after a to-be attended prepulse than after an
21
22 unexpected prepulse. At a prepulse-pulse of 1000 ms, inhibition of spectral power for the
23
24 alpha band was greater after a to-be attended prepulse and an unexpected prepulse than after a
25
26 to-be-ignored prepulse. Inhibition of spectral power for the beta1 was also greater after a to-be
27
28 attended prepulse than after a to-be-ignored prepulse. The ITC values did not differ
29
30 significantly as a function of the type of prepulse.
31
32
33
34
35
36

37 Hence, by studying brain oscillations, we showed that inhibition of induced cortical responses
38
39 produced by an irrelevant stimulus is modulated by attention. Our first starting hypothesis was
40
41 thus confirmed: inhibition of spectral power in various frequency domains is dependent on the
42
43 type of prepulse, with a greater inhibition after a prepulse on which attention is focused than
44
45 after a to-be-ignored prepulse. In contrast, our second hypothesis (that inhibition would be
46
47 greater after a to-be-attended prepulse than after an unexpected prepulse) was only partially
48
49 confirmed.
50
51
52
53

54 One of the strengths of our study was its novel design, which enabled us to control for the
55
56 respective effects of goal-directed attention and stimulus-driven attention. At a prepulse-pulse
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 interval of 400 ms, we found that the effects of goal-directed attention and stimulus-driven
2 attention on PPI of the brain oscillations were the same for the theta, alpha and beta1 bands,
3
4 whereas inhibition of brain oscillations for the beta2 band was greater after a to-be attended
5 prepulse (involving goal-directed attention) than after an unexpected prepulse (involving
6
7 stimulus-driven attention). Given that spectral power reflects the number of neurons that
8
9 discharge synchronously, our results suggest that both stimulus-driven attention and goal-
10
11 directed attention reduce the number of synchronous discharges in response to an irrelevant
12
13 stimulus for the theta, alpha and beta1 frequency bands. Moreover, goal-directed attention
14
15 may reduce the number of neurons that discharge synchronously for the beta2 band. Hence,
16
17 by using a time-frequency analysis, we confirmed the reports by Kedzior et al. (2006, 2007),
18
19 in which a prepulse inhibited the brain oscillations produced in response to a pulse. However,
20
21 our present study goes beyond Kedzior et al.'s work by demonstrating (i) the role of stimulus-
22
23 driven and goal-directed attention in inhibition of induced brain oscillations and (ii) the
24
25 inhibition of beta rhythms (an oscillatory band that has an important role in sensory
26
27 information processing in general and novelty detection in particular (Kopell et al., 2000;
28
29 Haenschel et al., 2000; Bibbig et al., 2001; Cheron et al., 2007)). It is difficult to compare our
30
31 results with the literature data because our present study is the first to evaluate sensory gating
32
33 with a PPI paradigm via a time-frequency analysis of neural oscillations. This type of analysis
34
35 has already been used with a different task (the dual-click paradigm) in healthy controls. In
36
37 the dual-click paradigm, sounds are presented in pairs. The cortical response to the second
38
39 sound (S2) is attenuated, relative to the response to the first sound (S1, with a 500 ms inter-
40
41 stimulus interval). The relative difference in amplitude between S2 and S1 is considered to
42
43 reflect the suppression ("inhibitory gating") of redundant and irrelevant stimuli (Braff et al.,
44
45 1995). The dual-click paradigm has been used to demonstrate that theta, alpha and beta power
46
47 is lower after S2 than after S1 (Brenner et al., 2009; Smucny et al., 2013). Although our
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 experimental design differed (since we used an active PPI paradigm), our results also suggest
2 that sensory gating involves the inhibition of theta, alpha and beta power in response to an
3 irrelevant stimulus. This may indicate that cognitive processing of irrelevant information
4 (which is related to the number of synchronous neuronal discharges) is reduced in this
5 context.
6
7
8
9

10
11 In our previous study, we demonstrated that stimulus-driven attention has a specific role in the
12 gating process (Annic et al., 2014). However, we failed to replicate that result in the present
13 study. One explanation is that our previous work assessed inhibition of activity evoked by the
14 pulse, whereas our present work measured inhibition of the induced activity. Moreover, we
15 evaluated the modulation of cortical activity in a broader time window than in our previous
16 work.
17
18
19
20
21
22
23
24

25
26 At a prepulse-pulse interval of 1000 ms, PPI of the spectral power was also observed.
27

28
29 However, there was no specific influence of attention on the magnitude of PPI for the theta
30 and beta2 frequency bands. This agrees with previous studies showing that at long-lead
31 intervals, sensory gating is not modulated by controlled attentional processes. Indeed, Hazlett
32 et al. (2001) and Rissling et al. (2007) reported that during a startle-CPT task with a prepulse-
33 pulse interval of 1200 ms, there were no differences in eye-blink PPI when comparing a to-
34 be-attended visual prepulse with a to-be-ignored visual prepulse. We have also previously
35 observed the absence of a differential effect of attention at a long lead interval for inhibition
36 of the N100 and P200 components of the AEP (Annic et al., 2014). Nonetheless, our present
37 results evidenced attentional modulation of PPI for the alpha band (with greater PPI after a to-
38 be attended prepulse and an unexpected prepulse than after a to-be-ignored prepulse) and for
39 the beta1 band (with greater PPI after a to-be attended prepulse than after a to-be-ignored
40 prepulse). Thus, at a long lead interval, goal-directed attention appears to modulate the
41 inhibition of auditory-induced alpha and beta1 oscillations, whereas stimulus-driven attention
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1 appears to modulate the inhibition of auditory-induced alpha oscillations. This specific effect
2 of attention on inhibition of induced cortical activity at long lead intervals is rather surprising,
3
4 since it was not observed for evoked responses (Kedzior et al., 2006, 2007; Annic et al.,
5
6 2014). However, evoked and induced responses reflect distinct events. Delorme et al. (2002)
7
8 and Makeig et al. (2002) have demonstrated that focusing a data analysis on average
9
10 responses ignores (i) event-related dynamics that do not appear in (or are poorly represented)
11
12 in response averages, and (ii) the ongoing EEG processes that may be partially time- and
13
14 phase-locked by experimental events (and which thereby contribute portions of the average
15
16 response). We assume that analysis of induced activity (in a time-frequency analysis) may be
17
18 more sensitive than analysis of averaged ERP components when evaluating sensory gating
19
20 and its modification by controlled attentional processes (as suggested by Brockhaus-Dumke et
21
22 al. (2008)).
23
24
25
26
27

28 In terms of phase coherence, our results showed that the value of the ITC was the same at
29
30 both prepulse-pulse intervals for the theta, beta1 and beta2 frequency bands - regardless of
31
32 whether the pulse was presented alone (during the control task) or preceded by a prepulse (of
33
34 whatever type). An effect of attention on ITC was only observed for the alpha band
35
36 (regardless of the prepulse type). This partially counters our hypothesis in which the prepulse
37
38 would impair phase synchronization. The lack of attentional modulation of ITC for the theta,
39
40 beta1 and beta2 bands is not in agreement with the spectral power results - suggesting that
41
42 inhibition of power is not due to an impairment in intertrial phase variability. This is in line
43
44 with the fact that the ITC is independent of changes in EEG power (Makeig et al., 2004).
45
46
47

48 Since the ITC is a measure of intertrial phase synchronization of EEG activity (Delorme and
49
50 Makeig, 2004), the attenuated value for the alpha band during the startle-CPT task is probably
51
52 related to general attentional demands during the task. In fact, it has been shown that
53
54 desynchronization of the alpha band (7-10 Hz) is related to the levels of expectancy and
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 attention (Pfurtscheller et al., 1992). Nevertheless, it is difficult to compare our results with
2 the literature data, since our present study is the first to assess the effect of a prepulse on the
3
4 phase synchronization of brain oscillations. Using a dual-click paradigm, Edwards et al.
5
6 (2009) found that the ITC for the theta, alpha and beta band frequencies was lower for S2 than
7
8 for S1. However, the experimental designs differed.
9
10

11
12 Our study had several limitations. Although our study population comprised both men and
13
14 women, we lacked data on the latter's hormonal status. In fact, Jovanovic et al. (2004) have
15
16 shown that PPI varies according to the phase of the menstrual cycle. However, most studies of
17
18 PPI do not exclude women and have either failed to test for a gender effect (Risling et al.,
19
20 2005; Kedzior et al., 2006; Ashare et al., 2007; Molina et al., 2009; Scholes and Martin-
21
22 Iverson, 2009; Larrauri et al., 2012) or have found that a gender effect was not present
23
24 (Stojanov et al., 2003; Kedzior et al., 2007; Kedzior and Martin-Iverson, 2007; Risling et al.,
25
26 2007). Secondly, we did not confirm the self-reported absence of nicotine and cannabis use by
27
28 assaying urine or blood samples. However, self-reporting of cannabis use is a validated way
29
30 of evaluating actual consumption (Martin et al., 1988), and nicotine can even be detected in
31
32 the urine samples of most of non-smokers (Matsukura et al., 1979; Baselt, 2000). Lastly,
33
34 frequency band power and ITC changes were measured at the Cz electrode, whereas Kedzior
35
36 et al. (2006, 2007) evaluated sensory gating of auditory-evoked oscillations at ten other
37
38 electrodes (F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T3, T4). We chose to report data from Cz only
39
40 because the amplitude of a response to an auditory pulse is greatest at this electrode (Bruneau
41
42 et al., 1985). Furthermore, the most reliable differences in sensory gating when comparing
43
44 patients and controls (with the dual-click procedure) were observed at Cz (Clementz et al.,
45
46 1998).
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

4. CONCLUSION

1
2
3 Stimulus-driven attention and goal-directed attention both increase PPI of brain oscillations
4
5 related to an irrelevant stimulus (the pulse). At a short lead interval, stimulus-driven attention
6
7 and goal-directed attention both modulate auditory-induced theta, alpha and beta1
8
9 oscillations, whereas induced beta2 oscillations are preferentially inhibited when goal-
10
11 directed attention is engaged. Our results also highlighted the impact of selective attention
12
13 processes on sensory gating at long lead intervals. Our present findings do not suggest that
14
15 phase synchronization of EEG activity is specific modulated by attention. Given that PPI has
16
17 been shown to be a useful index of sensory gating impairments in basal ganglia disorders (e.g.
18
19 schizophrenia and Parkinson's disease (Perriol et al., 2005; Hazlett et al., 2008)), use of our
20
21 active paradigm to study different frequency bands may enable a better understanding of the
22
23 role of attention in these disorders.
24
25
26
27
28
29

ACKNOWLEDGEMENT

30
31 The authors wish to thank David Fraser for helpful comments on the manuscript's English.
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 Annic A, Bocquillon P, Bourriez JL, Derambure P, Dujardin K (2014), Effects of stimulus-
3 driven and goal-directed attention on prepulse inhibition of the cortical responses to an
4 auditory pulse. *Clin Neurophysiol* 125:1576-1588.
5
6 Ashare RL, Hawk LW, Jr., Mazzullo RJ (2007), Motivated attention: incentive effects on
7 attentional modification of prepulse inhibition. *Psychophysiology* 44:839-845.
8
9 Basar E, Schurmann M, Sakowitz O (2001), The selectively distributed theta system:
10 functions. *Int J Psychophysiol* 39:197-212.
11
12 Baselt RC (2000) Disposition of toxic drugs and chemicals in man, 5th ed. Foster city,
13 California: Chemical Toxicology Institute.
14
15 Bibbig A, Faulkner HJ, Whittington MA, Traub RD (2001), Self-organized synaptic plasticity
16 contributes to the shaping of gamma and beta oscillations in vitro. *J Neurosci* 21:9053-
17 9067.
18
19 Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA (1995), Gating and habituation deficits in the
20 schizophrenia disorders. *Clin Neurosci* 3:131-139.
21
22 Brenner CA, Kieffaber PD, Clementz BA, Johannesen JK, Shekhar A, O'Donnell BF, Hetrick
23 WP (2009), Event-related potential abnormalities in schizophrenia: a failure to "gate
24 in" salient information? *Schizophr Res* 113:332-338.
25
26 Brockhaus-Dumke A, Mueller R, Faigle U, Klosterkoetter J (2008), Sensory gating revisited:
27 relation between brain oscillations and auditory evoked potentials in schizophrenia.
28 *Schizophr Res* 99:238-249.
29
30 Bruneau N, Roux S, Garreau B, Lelord G (1985), Frontal auditory evoked potentials and
31 augmenting-reducing. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 62:364-71.
32
33 Buschman TJ, Miller EK (2007), Top-down versus bottom-up control of attention in the
34 prefrontal and posterior parietal cortices. *Science* 315:1860-1862.
35
36 Campbell LE, Hughes M, Budd TW, Cooper G, Fulham WR, Karayanidis F, Hanlon MC,
37 Stojanov W, Johnston P, Case V, Schall U (2007), Primary and secondary neural
38 networks of auditory prepulse inhibition: a functional magnetic resonance imaging
39 study of sensorimotor gating of the human acoustic startle response. *Eur J Neurosci*
40 26:2327-2333.
41
42 Caplan JB, Glaholt MG (2007), The roles of EEG oscillations in learning relational
43 information. *Neuroimage* 38:604-616.
44
45 Cheron G, Cebolla AM, De Saedeleer C, Bengoetxea A, Leurs F, Leroy A, Dan B (2007),
46 Pure phase-locking of beta/gamma oscillation contributes to the N30 frontal
47 component of somatosensory evoked potentials. *BMC Neurosci* 8:75.
48
49 Clementz BA, Geyer MA, Braff DL (1998), Multiple site evaluation of P50 suppression
50 among schizophrenia and normal comparison subjects. *Schizophr Res* 30:71-80.
51
52 Dawson ME, Hazlett EA, Fillion DL, Nuechterlein KH, Schell AM (1993), Attention and
53 schizophrenia: impaired modulation of the startle reflex. *J Abnorm Psychol* 102:633-
54 641.
55
56 Delorme A, Makeig S (2004), EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial
57 EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 134:9-
58 21.
59
60 Delorme A, Makeig S, Fabre-Thorpe M, Sejnowski T (2002), From single-trials EEG to brain
61 area dynamics. *Neurocomputing* 44/46:1057-1064.
62
63 Desimone R, Duncan J (1995), Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev*
64 *Neurosci* 18:193-222.
65

- 1 Edwards CR, Skosnik PD, Steinmetz AB, O'Donnell BF, Hetrick WP (2009), Sensory gating
2 impairments in heavy cannabis users are associated with altered neural oscillations.
3 Behav Neurosci 123:894-904.
- 4 Filion DL, Dawson ME, Schell AM (1993), Modification of the acoustic startle-reflex
5 eyeblink: a tool for investigating early and late attentional processes. Biol Psychol
6 35:185-200.
- 7 Filion DL, Dawson ME, Schell AM (1998), The psychological significance of human startle
8 eyeblink modification: a review. Biol Psychol 47:1-43.
- 9 Haenschel C, Baldeweg T, Croft RJ, Whittington M, Gruzelier J (2000), Gamma and beta
10 frequency oscillations in response to novel auditory stimuli: A comparison of human
11 electroencephalogram (EEG) data with in vitro models. Proc Natl Acad Sci U S A
12 97:7645-7650.
- 13 Hanslmayr S, Pastotter B, Bauml KH, Gruber S, Wimber M, Klimesch W (2008), The
14 electrophysiological dynamics of interference during the Stroop task. J Cogn Neurosci
15 20:215-225.
- 16 Hazlett EA, Dawson ME, Schell AM, Nuechterlein KH (2001), Attentional stages of
17 information processing during a continuous performance test: a startle modification
18 analysis. Psychophysiology 38:669-677.
- 19 Hazlett EA, Dawson ME, Schell AM, Nuechterlein KH (2008), Probing attentional
20 dysfunctions in schizophrenia: Startle modification during a continuous performance
21 test. Psychophysiology 45:632-642.
- 22 Hong LE, Buchanan RW, Thaker GK, Shepard PD, Summerfelt A (2008), Beta (~16 Hz)
23 frequency neural oscillations mediate auditory sensory gating in humans.
24 Psychophysiology 45:197-204.
- 25 Inui K, Tsuruhara A, Kodaira M, Motomura E, Tanii H, Nishihara M, Keceli S, Kakigi R
26 (2012), Prepulse inhibition of auditory change-related cortical responses. BMC
27 Neurosci 13:135.
- 28 Jovanovic T, Szilagyi S, Chakravorty S, Fiallos AM, Lewison BJ, Parwani A, Schwartz MP,
29 Gonzenbach S, Rotrosen JP, Duncan EJ (2004), Menstrual cycle phase effects on
30 prepulse inhibition of acoustic startle. Psychophysiology 41:401-406.
- 31 Kastner S, Ungerleider LG (2000), Mechanisms of visual attention in the human cortex. Annu
32 Rev Neurosci 23:315-341.
- 33 Kedzior KK, Koch M, Basar-Eroglu C (2006), Prepulse inhibition (PPI) of auditory startle
34 reflex is associated with PPI of auditory-evoked theta oscillations in healthy humans.
35 Neurosci Lett 400:246-251.
- 36 Kedzior KK, Koch M, Basar-Eroglu C (2007), Auditory-evoked EEG oscillations associated
37 with prepulse inhibition (PPI) of auditory startle reflex in healthy humans. Brain Res
38 1163:111-118.
- 39 Kedzior KK, Martin-Iverson MT (2007), Attention-dependent reduction in prepulse inhibition
40 of the startle reflex in cannabis users and schizophrenia patients--a pilot study. Eur J
41 Pharmacol 560:176-182.
- 42 Klimesch W (1999), EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory
43 performance: a review and analysis. Brain Res Brain Res Rev 29:169-195.
- 44 Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S (2007), EEG alpha oscillations: the inhibition-timing
45 hypothesis. Brain Res Rev 53:63-88.
- 46 Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, Traub RD (2000), Gamma rhythms and beta
47 rhythms have different synchronization properties. Proc Natl Acad Sci U S A
48 ;97:1867-1872.
- 49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1 Larrauri JA, Rosenthal MZ, Levin ED, McClernon FJ, Schmajuk NA (2012), Effects of
2 unexpected changes in visual scenes on the human acoustic startle response and
3 prepulse inhibition. *Behav Processes* 89:1-7.
- 4 Makeig S, Debener S, Onton J, Delorme A (2004), Mining event-related brain dynamics.
5 *Trends Cogn Sci* 8:204-210.
- 6 Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Enghoff S, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ
7 (2002), Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science* 295:690-694.
- 8 Martin GW, Wilkinson DA, Kapur BM (1988), Validation of self-reported cannabis use by
9 urine analysis. *Addict Behav* 13:147-150.
- 10 Matsukura S, Sakamoto N, Seino Y, Tamada T, Matsuyama H, Muranaka H (1979), Cotinine
11 excretion and daily cigarette smoking in habituated smokers. *Clin Pharmacol Ther*
12 25:555-561.
- 13 Molina V, Montes C, Tamayo P, Villa R, Osuna MI, Perez J, Sancho C, Lopez-Albuquerque
14 T, Cardoso A, Castellano O, Lopez DE (2009), Correlation between prepulse
15 inhibition and cortical perfusion during an attentional test in schizophrenia. A pilot
16 study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33:53-61.
- 17 Oostenveld R, Praamstra P (2001), The five percent electrode system for high-resolution EEG
18 and ERP measurements. *Clin Neurophysiol* 112:713-719.
- 19 Perlstein WM, Fiorito E, Simons RF, Graham FK (1993), Lead stimulation effects on reflex
20 blink, exogenous brain potentials, and loudness judgments. *Psychophysiology* 30:347-
21 358.
- 22 Perlstein WM, Simons RF, Graham FK (2001), Prepulse effects as a function of cortical
23 projection system. *Biol Psychol* 56:83-111.
- 24 Perriol MP, Dujardin K, Derambure P, Marcq A, Bourriez JL, Laureau E, Pasquier F,
25 Defebvre L, Destee A (2005), Disturbance of sensory filtering in dementia with Lewy
26 bodies: comparison with Parkinson's disease dementia and Alzheimer's disease. *J*
27 *Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:106-108.
- 28 Pfurtscheller G, Klimesch W (1992) Event related synchronization synchronization and
29 desynchronization of alpha and beta waves in a cognitive task. In: E. Bavar and T.H.
30 Bullock (Eds.), *Induced Rhythms in the Brain*, pp. 117-128. Birkhauser, Boston.
- 31 Rissling AJ, Dawson ME, Schell AM, Nuechterlein KH (2005), Effects of perceptual
32 processing demands on startle eyeblink modification. *Psychophysiology* 42:440-446.
- 33 Rissling AJ, Dawson ME, Schell AM, Nuechterlein KH (2007), Effects of cigarette smoking
34 on prepulse inhibition, its attentional modulation, and vigilance performance.
35 *Psychophysiology* 44:627-634.
- 36 Scholes KE, Martin-Iverson MT (2009), Relationships between prepulse inhibition and
37 cognition are mediated by attentional processes. *Behav Brain Res* 205:456-467.
- 38 Smucny J, Wylie K, Rojas D, Stevens K, Olincy A, Kronberg E, Zheng L, Tregellas J (2013),
39 Evidence for gamma and beta sensory gating deficits as translational endophenotypes
40 for schizophrenia. *Psychiatry Res* 214:169-174.
- 41 Stojanov W, Karayanidis F, Johnston P, Bailey A, Carr V, Schall U (2003), Disrupted sensory
42 gating in pathological gambling. *Biol Psychiatry* 54:474-484.
- 43 Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL (2001), Neural circuit regulation of prepulse inhibition
44 of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology*
45 (Berl) 156:194-215.
- 46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

FIGURE CAPTIONS

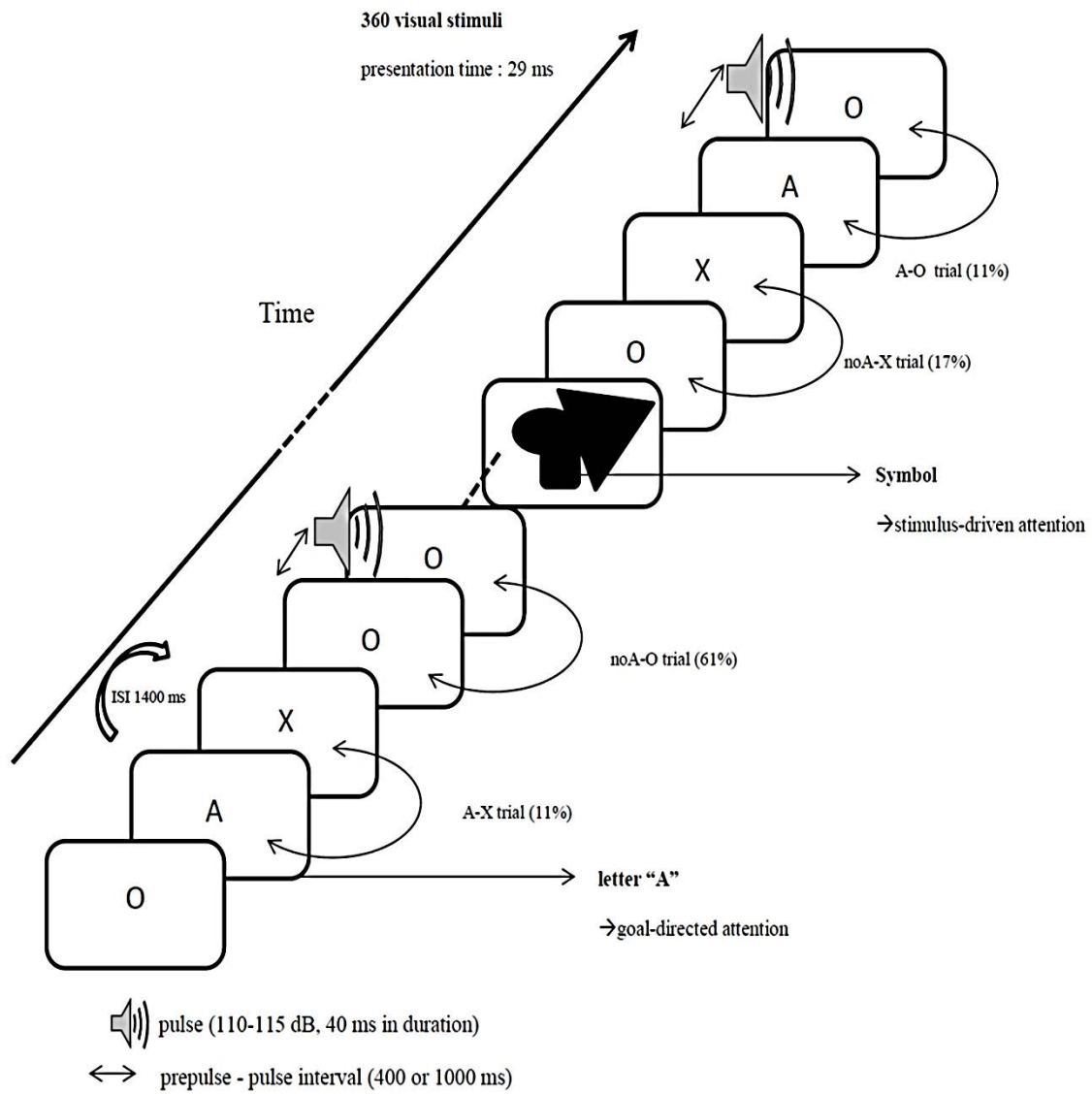
1
2
3 Figure 1: Schematic representation of the CPT-startle task. ISI: interstimulus interval.
4

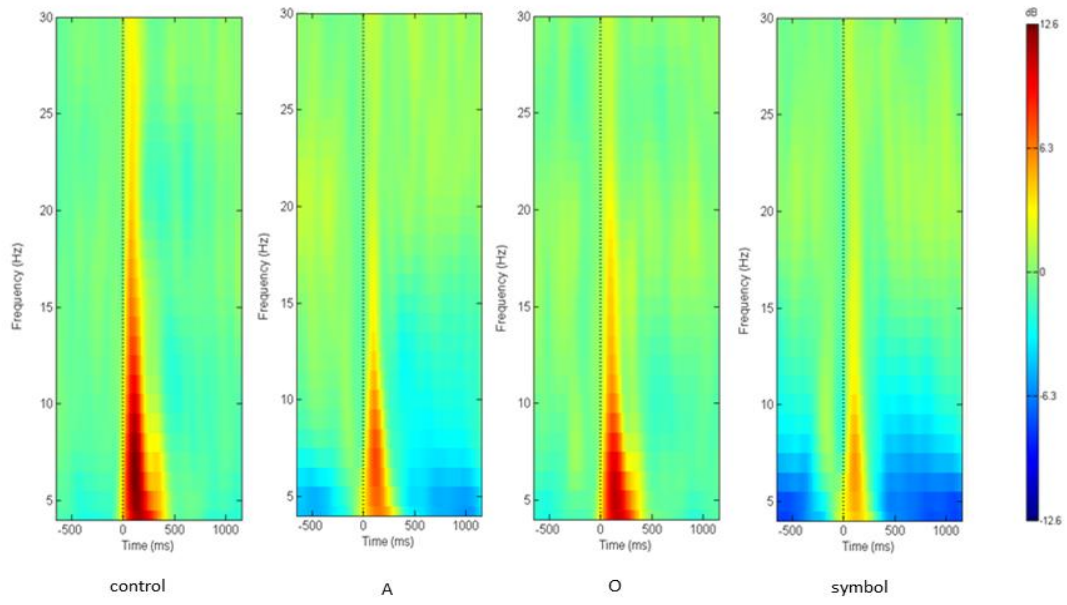
5
6 Figure 2: Grand average of the ERSP over the whole epoch (from 500 ms prior to the pulse
7 presentation to 1000 ms after the pulse, on the x axis) and over the whole frequency spectrum
8 (in Hz, on the y axis), showing decibel changes in spectral power in response to the pulse
9 presentation ($t = 0$ ms). Data were recorded at Cz. **A**: with a lead interval of 400 ms; **B**: with a
10 lead interval of 1000 ms. Control: presentation of the pulse alone, A: the pulse is preceded by
11 the “A” prepulse; O: the pulse is preceded by the “O” prepulse; symbol: the pulse is preceded
12 by the symbol prepulse.
13
14

15
16 Figure 3: Grand average of ITC during the whole epoch (from 500 ms prior to the pulse
17 presentation to 1000 ms after the pulse, on the x axis) and over the whole frequency spectrum
18 (in Hz, on the y axis), measuring phase consistency across single-trial datasets. Data were
19 recorded at Cz. **A**: with a lead interval of 400 ms; **B**: with a lead interval of 1000 ms. Control:
20 presentation of the pulse alone, A: the pulse is preceded by the “A” prepulse; O: the pulse is
21 preceded by the “O” prepulse; symbol: the pulse is preceded by the symbol prepulse.
22
23

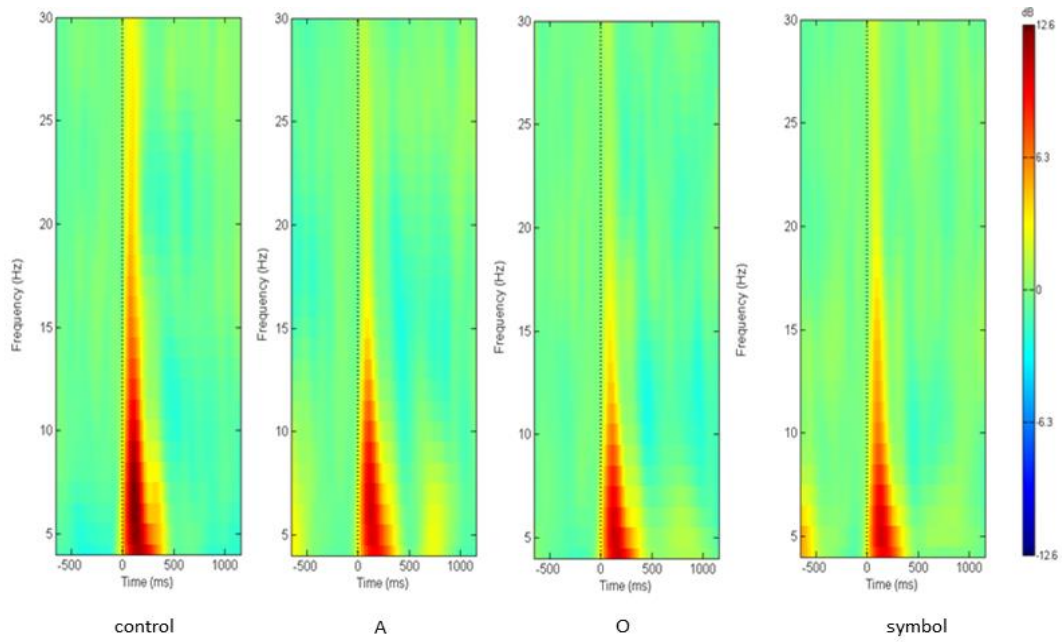
24
25 Figure 4: Mean inhibition of the spectral power for the theta band (4A), the alpha band (4B),
26 the beta1 band (4C) and the beta2 band (4D) at 400 and 1000 ms lead intervals for „A”, „O”
27 and symbol prepulses. Mean inhibition of spectral power was calculated between 75 and 300
28 ms after pulse presentation. Asterisks indicate significant differences ($p < 0.05$). The bars
29 indicate the standard error.
30

31
32 Figure 5: The mean ITC value for the theta band (5A), the alpha band (5B), the beta1 band
33 (5C) and the beta2 band (5D) at 400 and 1000 ms lead intervals for „A”, „O” and symbol
34 prepulses. The mean ITC value was calculated between 75 and 300 ms after pulse
35 presentation. Asterisks indicate significant differences ($p < 0.05$). The bars indicate the
36 standard error.
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

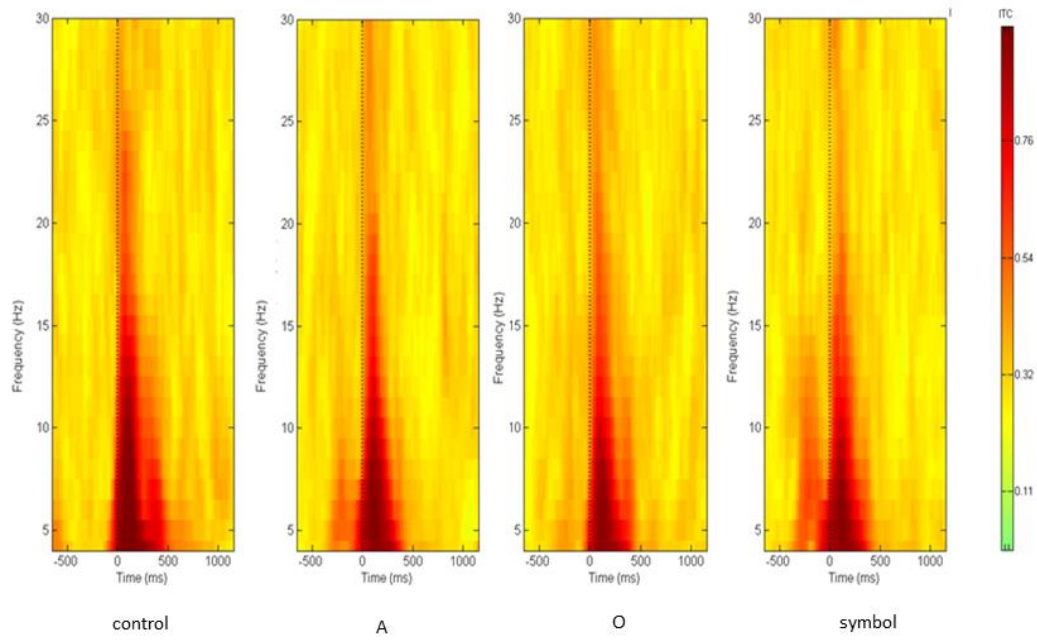




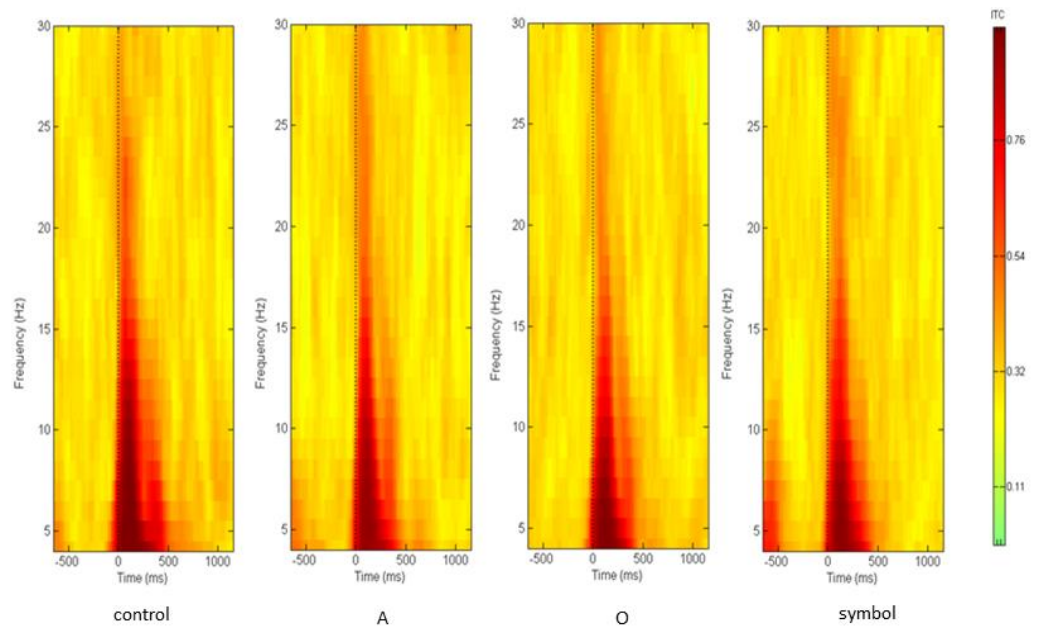
A



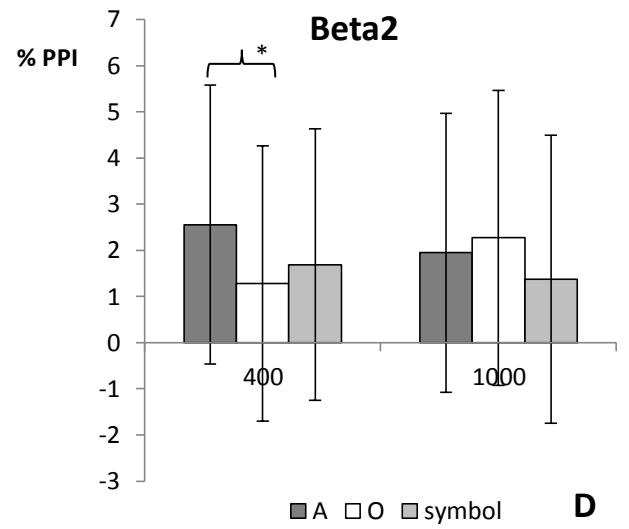
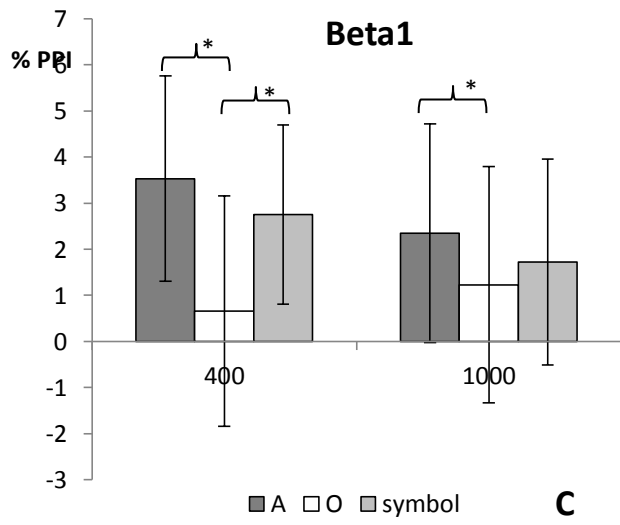
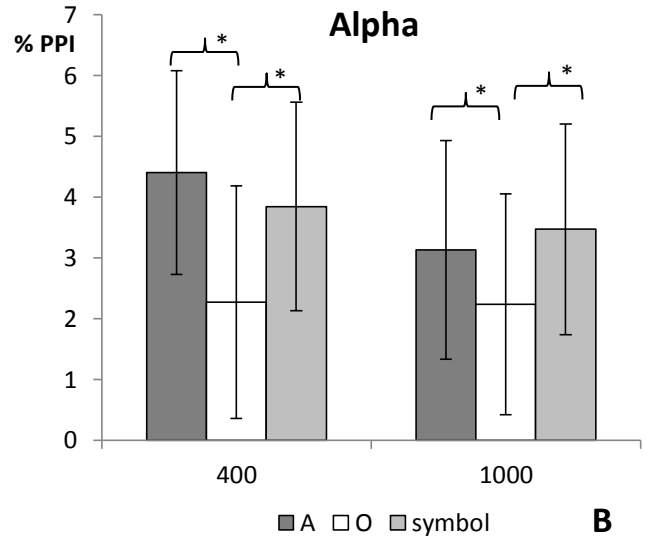
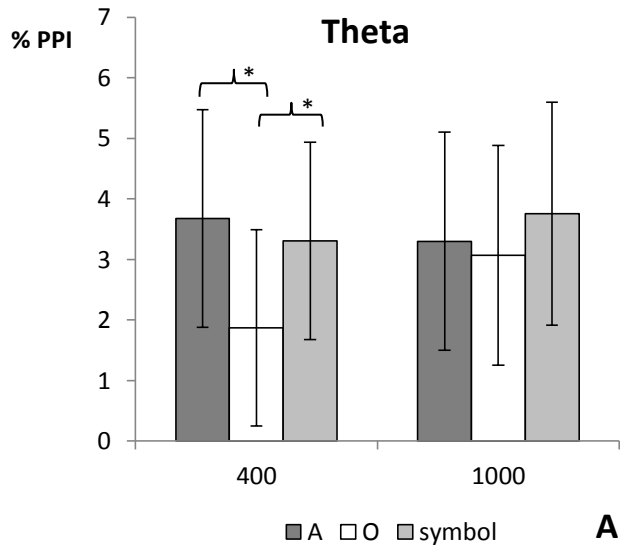
B

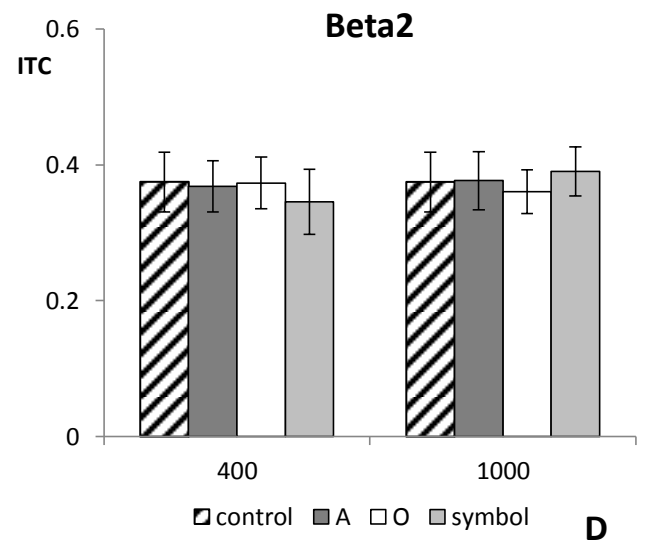
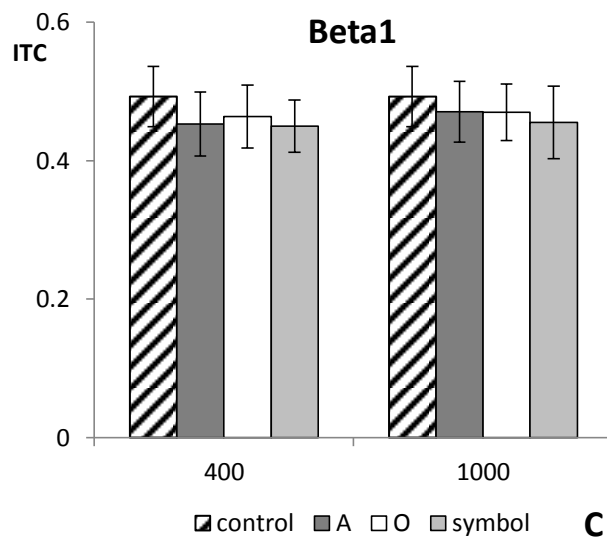
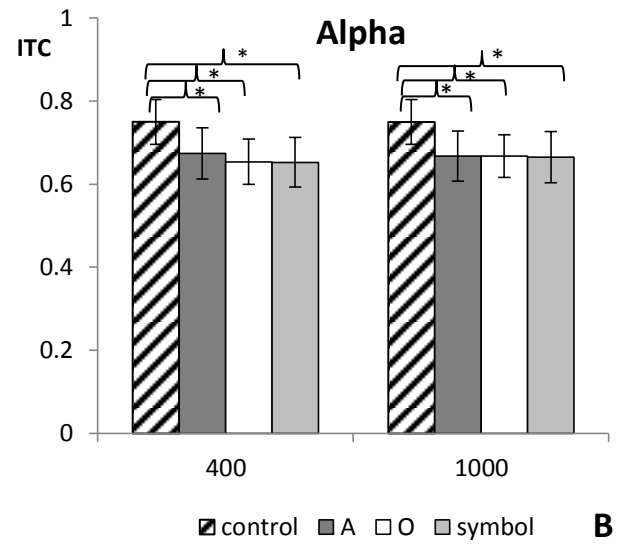
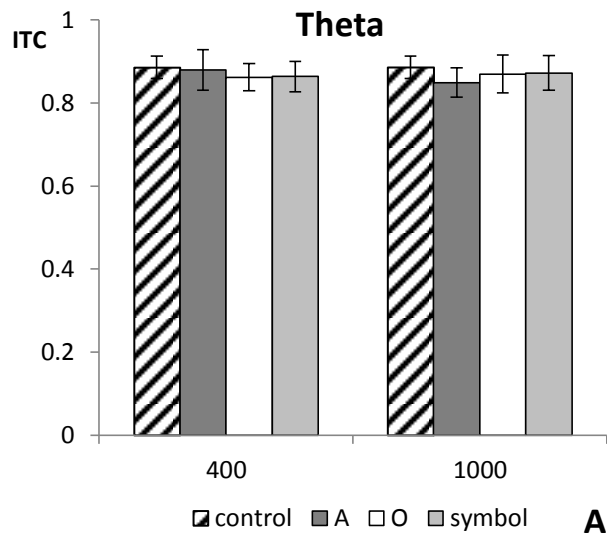


A



B





IV. CONCLUSION

A l'issue de cette étude, nous avons montré que les deux mécanismes d'orientation de l'attention modulaient le filtrage sensoriel en inhibant les rythmes corticaux. Plus précisément, lorsque l'intervalle *prepulse-pulse* est court (400 ms), la mobilisation volontaire de l'attention vers le *prepulse* ou la capture attentionnelle qu'il entraîne, modulaient les rythmes thêta, alpha et bêta1. Seule la mobilisation volontaire modulait le rythme bêta2. Nous avons également objectivé une modulation par l'attention du processus de filtrage sensoriel lorsque l'intervalle *prepulse-pulse* était long (1000 ms), avec persistance d'un effet différencié des deux mécanismes : la mobilisation volontaire et la capture attentionnelle modulaient le rythme alpha et seule la mobilisation volontaire modulait le rythme bêta1. Par contre, le processus de filtrage sensoriel ne semblait pas toucher le phénomène de calage de phase.

CHAPITRE 8 : EFFET DU VIEILLISSEMENT SUR LE PROCESSUS DE FILTRAGE SENSORIEL (ETUDE 2)

I. INTRODUCTION

Notre précédent travail (études 1 et 1 bis) s'est intéressé au rôle de l'orientation de l'attention (mobilisation volontaire et capture attentionnelle) sur le processus de filtrage sensoriel. Pour cela, nous avons étudié, dans un groupe de sujets sains jeunes, l'inhibition de l'activité évoquée (via les composantes N100 et P200 du PEA) et induite (via l'évaluation de la puissance spectrale et du calage de phase grâce à une analyse temps-fréquence) par la présentation d'un stimulus distracteur non pertinent (le *pulse*). Nos résultats suggèrent que les deux types d'orientation de l'attention modulent de façon différentielle, à la fois les composantes du PEA, mais aussi les rythmes corticaux induits par le *pulse*.

Le vieillissement s'accompagne sur le plan cognitif d'un ralentissement dans le traitement de l'information et de troubles attentionnels. Notamment, la fonction d'attention sélective est moins efficace chez les sujets âgés, en rapport avec des difficultés à inhiber les aspects non pertinents d'un stimulus (Adam et al., 2002). L'objectif de cette étude était donc d'évaluer l'effet du vieillissement sur la modulation par l'attention du processus de filtrage sensoriel. Pour cela, nous nous sommes intéressés à l'activité évoquée et induite suite à la présentation du *pulse*. Nous avons recueilli les données dans un groupe de sujets sains âgés, au cours de la même tâche que celle effectuée par les sujets sains jeunes.

Ce travail a donné lieu à un article intitulé : *“Effects of aging on attentional modulation of prepulse inhibition: an analysis of the evoked and induced cortical response to an auditory pulse”*, prochainement soumis.

II. ELEMENTS METHODOLOGIQUES SPECIFIQUES A CETTE ETUDE

Nous présentons dans cette étude les résultats obtenus par l'analyse de la réponse évoquée par le *pulse*, à savoir le PEA obtenu par moyennage, et ceux obtenus par l'analyse de la réponse induite, par l'analyse temps-fréquence (ERSP et ITC). Nous avons ainsi comparé les résultats obtenus chez les deux groupes de sujets, après ajustement sur le niveau socio-éducatif. Le détail de l'analyse statistique est décrit dans le chapitre 5 (Méthodologie commune aux trois études), page 87.

III. MANUSCRIT

ANNIC A, BOCQUILLON P, MOLAEI-ARDEKANI B, BOURRIEZ JL, DERAMBURE P, DUJARDIN K. (2014) Effects of aging on attentional modulation of prepulse inhibition: an analysis of the evoked and induced cortical response to an auditory pulse.⁴

⁴ Les résultats concernant l'onde P300 chez les témoins sains âgés se situent en annexe 4

Effects of aging on attentional modulation of prepulse inhibition: an analysis of the evoked and induced cortical response to an auditory pulse.

Agnès Annic ^{a,b}, Perrine Bocquillon ^{a,b}, Behnam Molaee-Ardekani ^a, Jean-Louis Bourriez ^b, Philippe Derambure ^{a,b}, Kathy Dujardin ^{a,c}

^a Université Lille Nord de France, EA1046, F-59037 Lille, France

^b Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center, F-59037 Lille, France

^c Department of Neurology and Movement Disorders, Lille University Medical Center, F-59037 Lille, France

Corresponding author

Dr Agnès Annic
Department of Clinical Neurophysiology
Roger Salengro Hospital
F-59037 Lille cedex
France
Tel.: +33 320 446 461
Fax : +33 320 446 355
E-mail: agnes.annic@chru-lille.fr

Highlights

- We evaluated the age-related changes in attentional modulation on sensory gating by studying the inhibition of the evoked and induced cortical response to a pulse.
- Aging involves at short-lead interval a loss of stimulus-driven attention effect on induced beta1 oscillations and, at long-lead interval, an effect of goal-directed attention on induced beta2 oscillations.
- Assessing age-related changes in the induced cortical response was more sensitive than assessing changes in the evoked response.

Keywords

Aging
Prepulse inhibition
Brain oscillations
Continuous Performance Test
Attention
Time-frequency analysis

Acknowledgments:

The authors wish to thank Marie Delliaux and Lucie Plomhause for their help in clinical data collection and David Fraser for helpful comments on the manuscript's English

Financial interests: none

ABSTRACT

Objective: Inhibition by a prepulse (prepulse inhibition, PPI) of the response to a startling acoustic pulse is modulated by goal-directed and stimulus-driven attention. We sought to evaluate age-related effects on attentional modulation of inhibition of the auditory evoked potential (AEP) and induced cortical activity (with a time-frequency analysis including spectral power and intertrial coherence (ITC) measures) in response to the pulse.

Methods: An electroencephalogram was recorded in 26 young and 16 elderly cognitively intact subjects performing an active acoustic PPI paradigm. Startling stimuli were presented alone or either 400 or 1000 ms after a visual prepulse. Three types of prepulse were used: to-be-attended (goal-directed attention), unexpected (stimulus-driven attention) or to-be-ignored (non focused attention). We calculated the percentage PPI for (i) the N100 and P200 components of the AEP and (ii) the auditory-induced oscillations (the spectral power); we also evaluated changes in phase synchronization (the ITC).

Results: With a 400 ms prepulse-pulse interval, elderly subjects exhibited greater PPI of the auditory-induced beta1 oscillations after a to-be-attended than after a to-be-ignored or an unexpected prepulse, whereas young subjects exhibited greater PPI of the auditory-induced beta1 oscillations after a to-be-attended and unexpected prepulse than after a to-be-ignored prepulse. With a 1000 ms prepulse-pulse interval, the PPI of auditory-induced beta2 oscillations was greater after a to-be-attended prepulse than after a to-be-ignored or an unexpected prepulse only in elderly subjects. The ITC values did not vary as a function of the type of prepulse. No effect of aging was found when considering the components of the AEP.

Conclusions: At short-lead interval, aging cancels the effect of stimulus-driven attention on inhibition of induced beta1 oscillations but, at long-lead interval, goal-directed attention still modulates inhibition of induced beta2 oscillations.

Significance: By using an active PPI paradigm with a time-frequency analysis of the cortical response to the irrelevant information, we demonstrated an effect of aging on attentional modulation of sensory gating.

INTRODUCTION

Filtering out irrelevant information is a crucial way of protecting the cognitive resources required for goal-directed activities. One of the physiological indices of these protective neural processes is referred to as prepulse inhibition (PPI, an index of sensorimotor gating). It corresponds to the attenuation of the amplitude of a startle reflex to an intense tactile, visual or acoustic stimulus (called the pulse) when a weaker, non-startling stimulus (the prepulse) precedes the pulse by approximately 30-500 ms. The process of sensory gating is conceptualized as helping the organism to regulate environmental inputs, to navigate successfully in a stimulus-laden world, and to selectively allocate attentional resources to salient stimuli (Swerdlow, 1996; Braff, 1999). The prepulse attenuates not only motor responses (e.g. the eye-blink reflex) but also cortical responses to a sound pulse, such as the N100 and P200 components of the auditory evoked potential (AEP) (Perlstein et al., 1993, 2001; Annic et al., 2014), or evoked-brain oscillations (Kedzior et al., 2006, 2007).

Data from animal studies and from structural and functional neuroimaging in humans have suggested that sensorimotor gating is mediated by the limbic and cortico-pallido-striato-thalamic circuitry, which includes prefrontal, inferior parietal and superior temporal cortices, thalamus, amygdala, hippocampus, parahippocampal gyrus, nucleus accumbens, striatum and

globus pallidus (Swerdlow et al., 2001; Kumari et al., 2003, 2005; Campbell et al., 2007; Hazlett et al., 2008). Hence, PPI is mediated by a broad network that includes cortical regions known to be involved in cognitive processes (namely attention). Moreover, attention can modulate the magnitude of PPI. Indeed, several researchers have reported that in an active PPI paradigm (when participants are explicitly asked to attend to the prepulse), PPI is greater after a to-be-attended prepulse than after a to-be-ignored prepulse (Dawson et al., 1993; Filion et al., 1993). However, attention can be either goal-directed (i.e., focused on relevant signals derived from task demands) or stimulus-driven (i.e., captured by salient properties of stimuli that are sometimes irrelevant for the task) (Desimone and Duncan, 1995; Kastner and Ungerleider, 2000). Hence, we have recently demonstrated that stimulus-driven attention and goal-directed attention each had specific effects on PPI, by recording the N100 and P200 components of the AEP (Annic et al., 2014). We also recently investigated the effect of attention on PPI of induced brain oscillations. To this end, we used a time-frequency analysis measuring event-related spectral perturbations (ERSP) and intertrial coherence (ITC). ERSP corresponds to event-related changes in the power spectrum over time, and thus reflects the number of neurons that discharge synchronously. ITC is a measure of phase synchronization of the electroencephalographic activity from one trial to another at particular time intervals and frequencies. It reflects the extent to which a stimulus causes changes in phase synchrony or induces phase re-setting (Makeig et al., 2004). We showed that attention enhances PPI of induced brain oscillations, namely in the theta, alpha and beta frequency bands. Our results also revealed that phase synchronization did not vary as a function of the type of prepulse on which attention was focused (Annic et al., submitted).

PPI is a useful way to investigate the ability to filter our irrelevant information (Graham, 1975), but very few studies have evaluated the effects of aging on sensory gating by using PPI

paradigm. Their results suggest that aging has no effect on PPI (Harbin and Berg, 1983; Swerdlow et al., 1995; Ellwanger et al., 2003; Ludewig et al., 2003). Nevertheless, normal aging leads to cognitive changes, namely in processes that rely on the frontal cortex (Samson and Barnes, 2013). Working memory and executive functions are particularly compromised. For example, the age-related attentional impairments lead to a greater susceptibility to distraction, i.e., an impaired ability to inhibit irrelevant information. Negative results of former studies might be explained by methodological issues. First, only passive paradigms were used (i.e., with no task to be performed and no instruction concerning the prepulse). Then, only sensory gating of the motor response to the irrelevant information (the pulse) was investigated. To the best of our knowledge, the effects of aging on (i) sensory gating of cortical responses to the pulse (evoked and induced response) and (ii) attentional modulation of sensory gating have never been investigated. The main objective of the present study was to assess age effects in attentional modulation of sensory gating, by recording cortical markers in response to a pulse. To this end, we used an active PPI paradigm (similar to that reported by Annic et al. (2014)), and studied evoked (N100 and P200 components of AEP) and induced (theta, alpha and beta oscillations) response to the pulse in cognitively intact elderly individuals compared to healthy young subjects (Annic et al., 2014). Given the age-related reduction of inhibition abilities (Raz, 2000), we hypothesized that modulation by attention of sensory-cognitive gating would be less effective in the elderly than the young subjects.

METHODS

PARTICIPANTS

Forty-two right-handed healthy volunteers participated in the study: 26 young subjects (YS) (10 females, 16 males; mean (*SD*) age: 22.4 (2.7) years; mean (*SD*) formal education duration: 16.1 (2.2) years) and 16 elderly subjects (ES) (9 females, 7 males; mean (*SD*) age: 61.7 (6.4)

years; mean (*SD*) formal education duration: 12.2 (1.6) years). Education duration was significantly lower in ES than in YS ($p < 0.001$).

According to self-reports, none had a history of neurological or psychiatric disorders and none was taking psycho-active drugs, including tobacco or cannabis. Subjects with a history of visual or auditory impairments were excluded from the study. Elderly subjects additionally underwent an extensive cognitive examination in order to exclude mild cognitive impairment or dementia, according to the DSM-IV criteria (American Psychiatry Association, 2000). The procedure and results are detailed in the Supplementary Material.

All participants gave their informed consent to participation. The study protocol was approved by the local institutional review board (“Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV”, references 2008-006842-25 and 2012-A00455-38).

TASK

Subjects were comfortably seated and watched a 17-inch computer monitor placed 150 cm in front of them. Each session included a control task and a startle-continuous performance test (CPT) task; the procedure has been described fully elsewhere (Annic et al., 2014). Briefly, the startling acoustic stimulus (the pulse) was a 110 dB, 40 ms burst of white noise with a near instantaneous rise/fall time. It was presented binaurally through headphones (TDH39). Prior the beginning of each task, the subjects were told that they would occasionally hear a brief burst of noise (the pulse) through the headphones but did not need to pay attention to it.

During the control task, participants were instructed to watch a series of 140 “O” letters presented briefly and in rapid succession on the monitor. Ten pulses were randomly delivered during the presentation, with an inter-pulse interval ranging from 18 to 30 s (mean: 24 s). The pulses were not temporally related to the visual stimuli.

After the control task, participants performed two blocks of 360 trials of the startle-CPT task (Figure 1; for a detailed description, see Annic et al. (2014)). Briefly, participants were instructed to press a response button as quickly as possible with the right index finger every time they saw the letter "X" immediately after the cue letter A. They were not informed that symbols might appear among the letters. During this CPT task, 30 auditory pulses were delivered: 10 after the letter "A" (the to-be-attended prepulse), 10 after the letter "O" (the to-be-ignored prepulse) and 10 after a symbol (the unexpected prepulse, involuntarily capturing the participant's attention). Fifteen of these 30 sounds were delivered 400 ms after the visual stimulus (i.e., with a short-lead interval) and fifteen were delivered 1000 ms after the visual stimulus (i.e., with a long-lead interval). To limit anticipation and habituation, pulses were delivered at variable intervals and with at least fourteen seconds between two pulses. The task blocks were preceded by a practice CPT-only block during which 20 visual stimuli (the letters "O", "X" and "A") were presented to the participants, along with one example of an A-X sequence.

The mean response time (in ms), the number of hits and the number of false alarms were recorded.

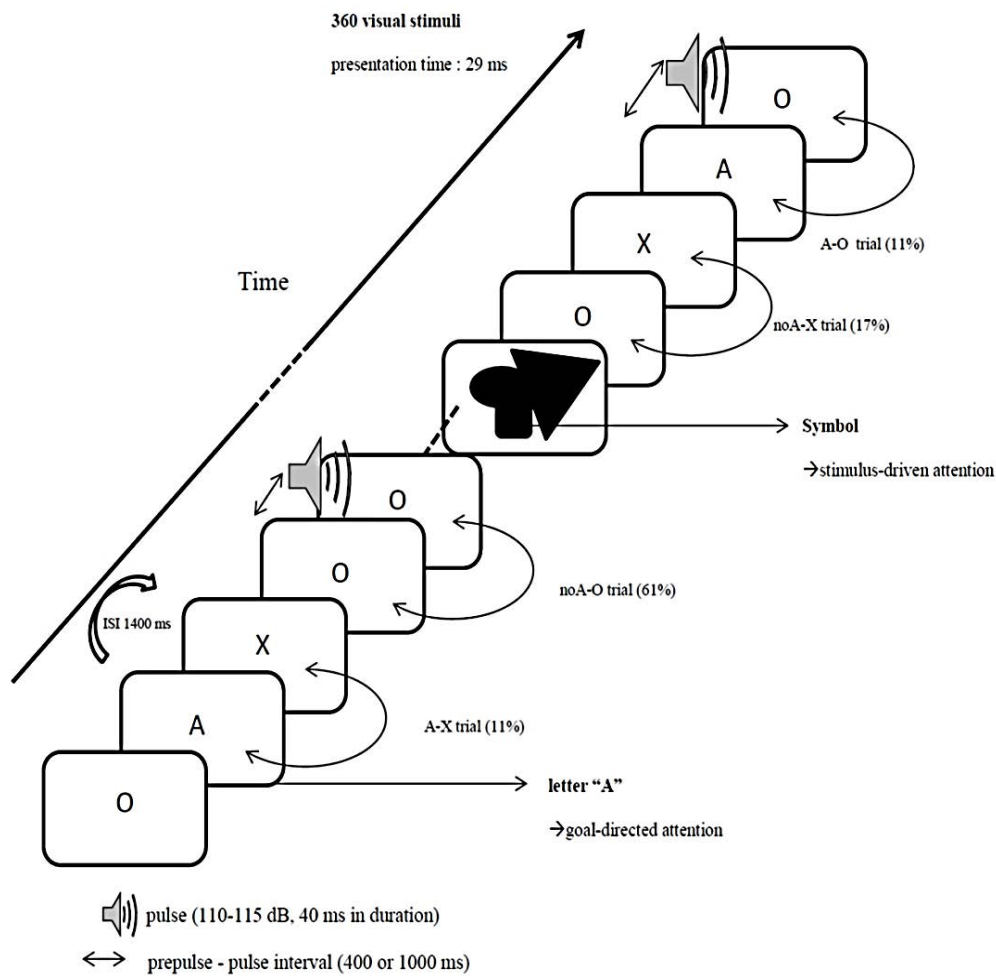


Figure 1: Schematic representation of the CPT-startle task. ISI: interstimulus interval.

ELECTROENCEPHALOGRAPHIC RECORDING

An electroencephalogram (EEG) was recorded continuously from 128 scalp locations, using a DC amplifier (ANT Software BV, Enschede, The Netherlands) and a Quick-cap® 128 AgCl electrode cap (ANT Software BV) placed according to the 10/05 international system (Oostenveld et al., 2001) with a linked mastoid reference. High-resolution EEG was used to perform source analysis in our previous study (Annic et al., 2014). Here, we only analyzed the signal recorded at the Cz location (where the amplitude of the response to an auditory pulse is greatest (Bruneau et al., 1985)). A vertical electro-oculogram (EOG) was recorded using two

electrodes placed 1.5 cm above and below the axis of the right pupil, in order to detect artifacts related to eye movements. We used Advanced Source Analysis® (ASA) software (ANT Software BV, Enschede, the Netherlands) for data acquisition. The EEG and EOG signals were digitized at a sampling rate of 1024 Hz. Electrode impedances were kept below 5 kOhms.

EEG ANALYSIS

The EEG data were analyzed with ASA® software. The EEG signal was band-pass filtered between 0.1 and 30 Hz, and ocular artifacts were detected and removed off-line using the software's principle components analysis procedure. The evoked response to the pulse was evaluated by analyzing the N100 and P200 components of the AEP. The induced response to the pulse was assessed by measuring ERSP and ITC thanks to a time-frequency analysis.

N100 and P200 components of the AEP

During the control task, AEPs were averaged over a 500 ms epoch starting 100 ms before the pulse. During the startle-CPT task, AEPs were averaged separately for each type of prepulse and each lead interval (400 and 1000 ms) over a 500 ms epoch starting 100 ms before the pulse. For each epoch, a baseline correction was performed using data from 100 ms prior to the stimulus. The N100 component of the AEP was defined as the largest negative peak from baseline in a 75-150 ms window following presentation of the pulse. The P200 component of the AEP was defined as the largest positive peak from baseline in a 130-300 ms window following presentation of the pulse. The N100 and P200 baseline-to-peak amplitude values were measured at Cz.

The percentage PPI of N100 and P200 was calculated according to the equation:

$$100 \times \frac{(\text{response amplitude in the control session} - \text{response amplitude in the test session})}{\text{response amplitude in the control session}}$$

Time-frequency analysis

The EEG's power was measured using the EEGLab toolbox for MATLAB software (Delorme and Makeig, 2004). Specifically, we relied on the EEGLab function “new-timef” to calculate ERSP and ITC. Briefly, EEGLab computes the power spectrum over a sliding latency window for each epoch, normalizes each of the latter against the respective mean baseline spectrum and then averages over the trials. Each trial contains samples from -500 ms before and 1000 ms after the pulse. The 200 ms interval prior to the pulse was used as the baseline for computing the ERSP. The ERSP image provides a color code with each image pixel indicating the power (in dB) achieved at a given frequency f and latency t relative to the pulse onset. Typically, for n trials, if $F_k(f, t)$ is the spectral estimate of trial k at frequency f and time t , then:

$$\text{ERSP}(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n |F_k(f, t)|^2$$

To compute $F_k(f, t)$, ERSP calculation relied on both fast Fourier transform (at the lowest frequency) and wavelet decomposition (at the highest frequency). Using the standard setting in EEGLab, cycles increase linearly with frequency from 0 for fast Fourier transform (same window width at all frequencies) to 1 for wavelet (same number of cycles at all frequencies). Specifically, the cycles were set to [2.5, 0.5], that is to say that the software uses 2.5 cycles at the lowest frequency to 9.375 cycles at the highest. A baseline-normalized ERSP was obtained during the control task and for each lead interval (400 and 1000 ms) after each type of prepulse (“A”, “O” and symbol) during the startle-CPT task. Apart from the baseline-normalized spectral power value (expressed in dB), the spectral power was also expressed as an absolute value in some cases (mV^2/Hz). Indeed, to calculate the percentage PPI of the power for a given frequency domain, we chose to use the absolute value of the power in mV^2/Hz (and not the ERSP value in dB) because the baseline period (used to calculate ERSP)

was differed between the control session and the startle-CPT test session. The percentage PPI of the absolute power for the frequency domains was calculated according to the equation:

$$100 \times \frac{(\text{absolute power in the control session} - \text{absolute power in the test session})}{\text{absolute power in the control session}}$$

Following calculation of the ERSP, the ITC was computed in order to (i) evaluate effect of the prepulse on intertrial phase variability and (ii) determine whether any abnormalities in ERSP power were due to impairment in phase variability. To compute ITC, the complex output of the baseline-normalized ERSP was divided by its complex norm (i.e. the absolute value), which was then averaged across trials. The complex norm of this averaged value yields the ITC for different time and frequency points. Using the same notation as above, the ITC is defined as:

$$\text{ITC}(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \frac{Fk(f, t)}{|Fk(f, t)|} \quad \text{where } |\cdot| \text{ represents the complex norm.}$$

The values of ITC range from 0 (absence of synchronization) to 1 (perfect synchronization, i.e. intertrial phase reproducibility at a given latency).

The following frequency domains were assessed: theta (4-7 Hz), alpha (8-12 Hz), beta1 (13-20 Hz), beta2 (20-30 Hz).

The mean power and the ITC values were calculated at Cz over the time window 75–300 ms after the pulse.

STATISTICAL ANALYSIS

The Kolmogorov–Smirnov test was used to check the normality of data distributions.

Behavioral performance

Due to the skewness of the distributions, Mann-Whitney tests were used to compare reaction times, percentage of correct answers and number of false alarms in YS and ES. The significance threshold was set at $p < 0.05$.

Prepulse inhibition of the AEP, of the spectral power and ITC values

Two-factor repeated-measures analyses of covariance (ANCOVAs), with education duration as covariate, were performed separately for each lead interval and each frequency domain (for PPI of the AEP and of the spectral power) with group (YS, ES) as a between-group factor and prepulse type (“A”, “O” or symbol) as a within-group factor. For the ITC values, the within-group factor was condition (“control”, “A”, “O” or symbol) because we did not calculate PPI of the ITC values.

When required, post-hoc analyses with a Bonferroni correction were performed. The significance threshold was set to $p < 0.05$ for all analyses.

RESULTS

Except for behavioral performance, all data were normally distributed. Data are presented as the mean and standard deviation (*SD*).

BEHAVIORAL PERFORMANCE

The mean and standard deviation are shown in Table 1. Mann-Whitney tests revealed a significantly higher reaction time, number of false alarms and lower percentage of correct answers in ES than in YS.

	young subjects	elderly subjects	p
time reaction (ms)	396 (43)	508.8 (106)	<0.001
percentage of correct responses (%)	99 (2.5)	97.5 (2.5)	0.009
number of false alarms	0.15 (0.3)	1.8 (2.4)	0.003

Table 1: Behavioral performance of the young subjects and elderly subjects. Values are expressed as mean (*SD*). p values were determined with Mann-Whitney tests.

N100 AND P200 COMPONENTS OF THE AEP

In the YS group, the mean (*SD*) amplitude of the N100 component was -30.7 (20.8) μ V, with a latency of 101.9 (10.5) ms. The mean amplitude of the P200 component was 23.7 (12.7) μ V, with a latency of 215.3 (36.9) ms. In the ES group, the mean amplitude of the N100 component was -20.2 (12.4) μ V, with a latency of 106.6 (17.3) ms. The mean amplitude of the P200 component was 20.2 (6.4) μ V, with a latency of 231 (33.5) ms.

PPI of AEP components

Figure 2 shows the mean (*SD*) percentage PPI of the N100 component, for the lead intervals of 400 ms (Figure 2A) and 1000 ms (Figure 2B) for YS and ES. Similarly, results for the P200 component are represented on Figure 3 for the same prepulse-pulse lead intervals. There was no effect of the “prepulse type” or “group” as well as no “prepulse type x group” interaction regardless of the AEP component or the lead interval ($p > 0.05$ for all comparisons).

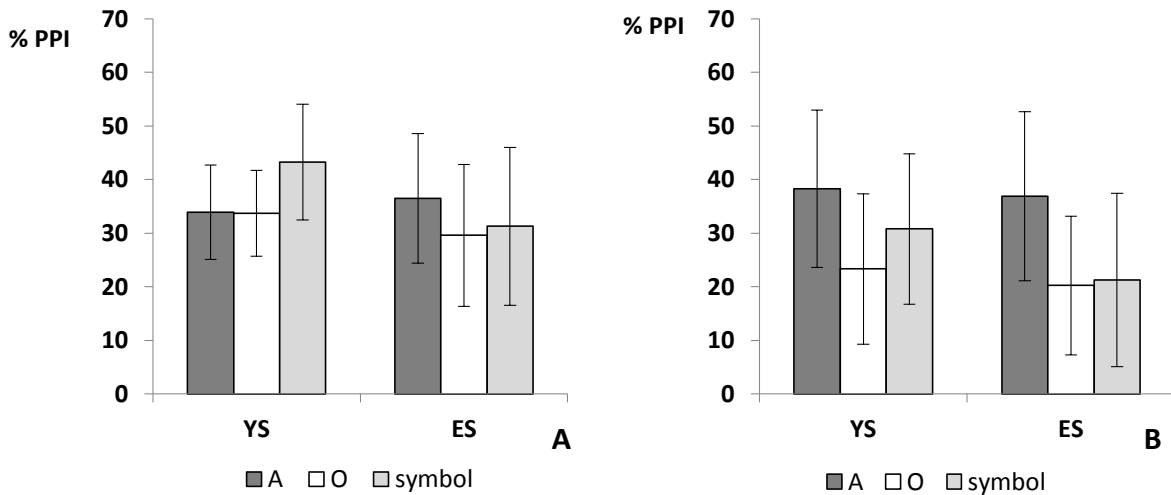


Figure 2: Mean inhibition of the N100 component (2A) and the P200 component (2B) of the AEP, at lead interval of 400 ms for “A”, “O” and symbol prepulses, for YS and ES. The bars indicate the standard error. Any significant effect or interaction was found. PPI: prepulse inhibition; YS: young subjects; ES: elderly subjects.

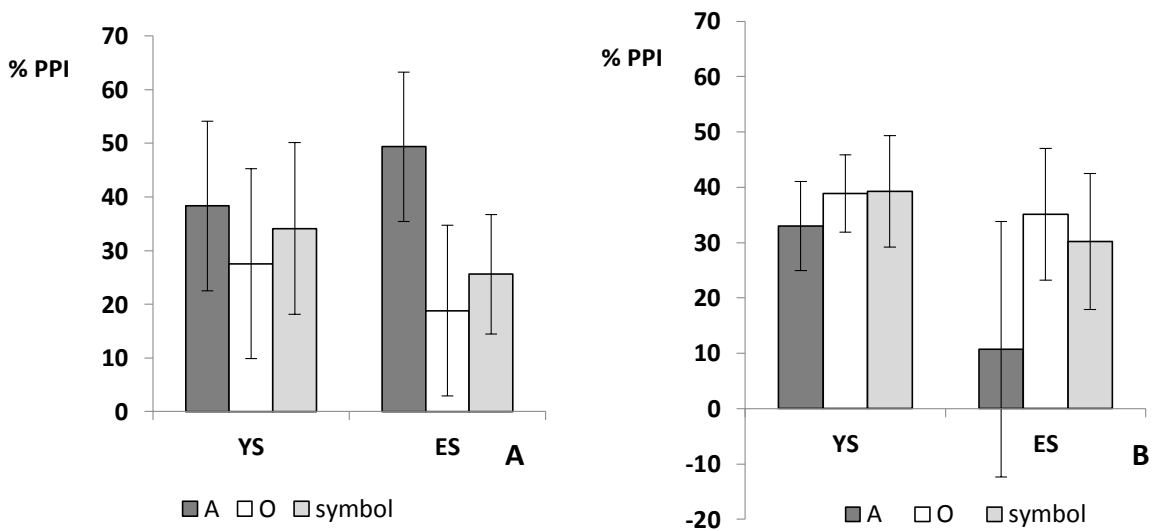


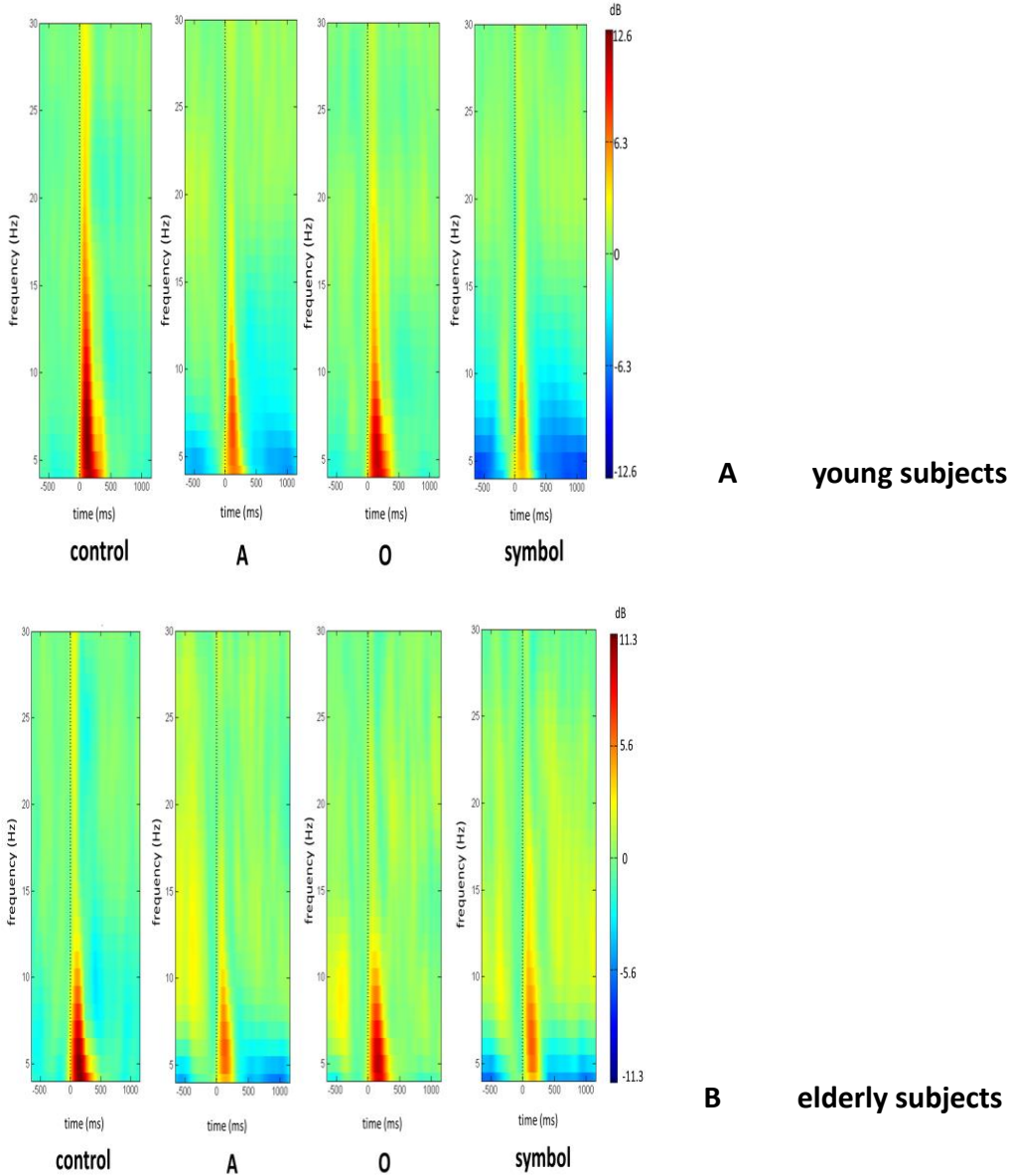
Figure 3: Mean inhibition of the N100 component (3A) and the P200 component (3B) of the AEP, at lead interval of 1000 ms for “A”, “O” and symbol prepulses, for YS and ES. The bars indicate the standard error. Any significant effect or interaction was found. PPI: prepulse inhibition; YS: young subjects; ES: elderly subjects.

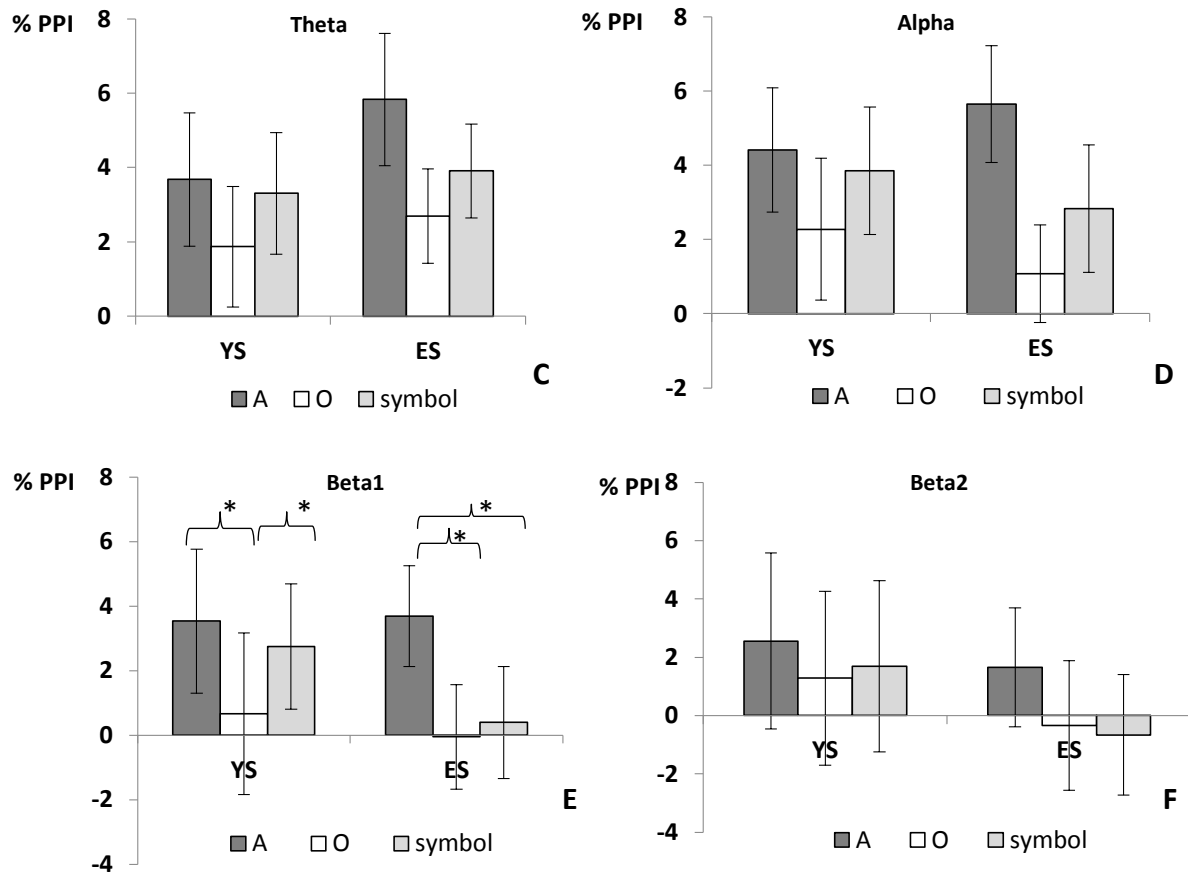
PPI OF THE SPECTRAL POWER

Figures 4A (for YS) and 4B (for ES) show the grand average ERSP obtained at Cz during the control session (i.e. when the pulse alone occurs), and during the startle-CPT task (when the pulse is preceded by an “A”, “O” or “symbol” prepulse) with a lead interval of 400 ms. Figure 4 (C to F) shows the mean (*SD*) percentage PPI of the spectral power for each frequency band

(theta, alpha, beta1 and beta2) for the lead interval of 400 ms for YS and ES. Similarly, results obtained with the lead interval of 1000 ms are shown in Figure 5 for the same tasks and frequency bands.

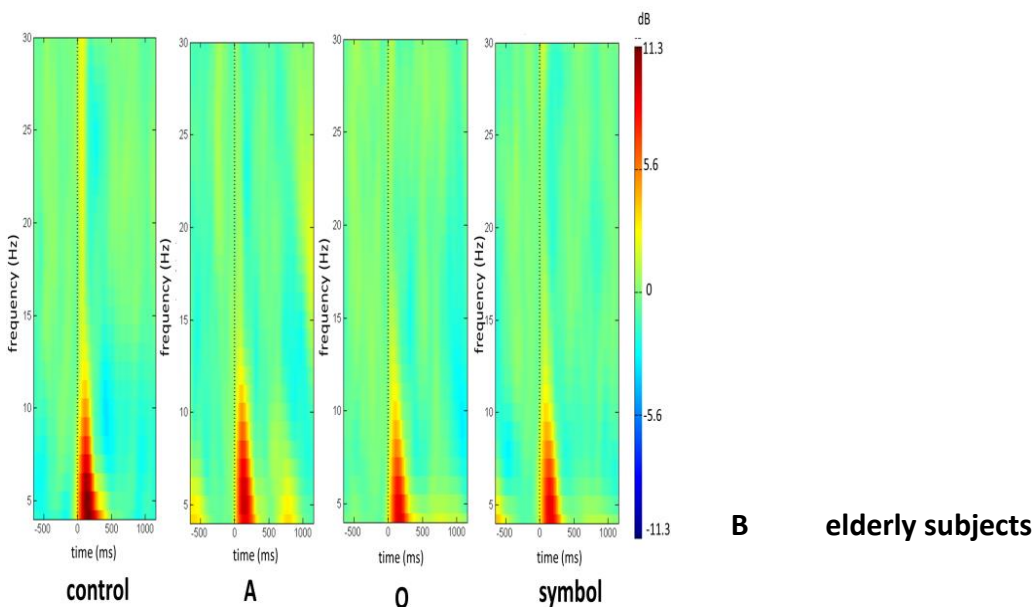
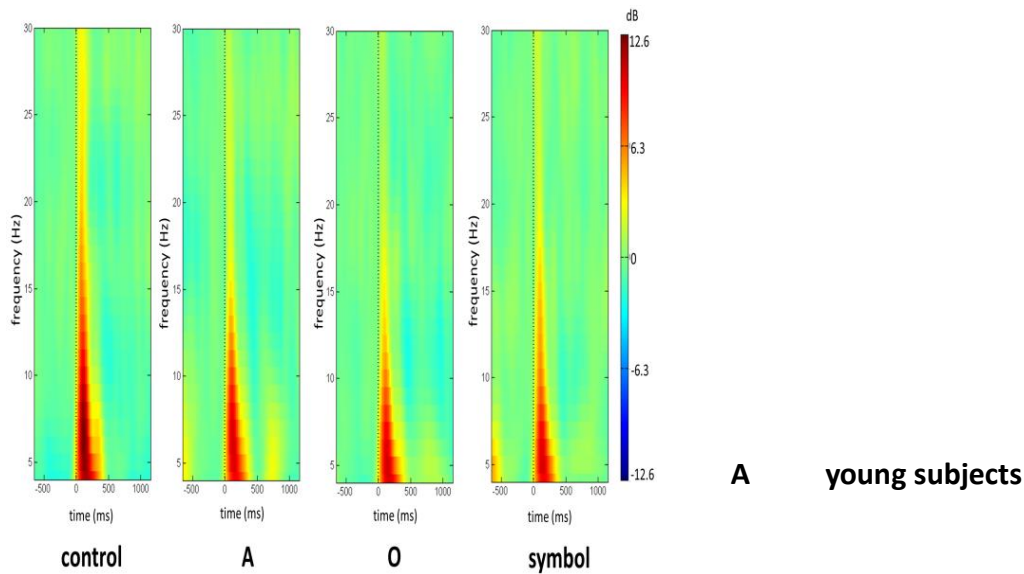
The 400 ms prepulse-pulse interval





YS group, further comparisons with t-tests revealed that the PPI was greater after an "A" prepulse than after an "O" prepulse ($t_{25} = 5, p < 0.001$) and greater after a "symbol" prepulse than after an "O" prepulse ($t_{25} = 3.2, p = 0.003$). There were no significant differences between the "A" and "symbol" prepulses ($t_{25} = 1.47, p = 0.15$). For ES group, further comparisons revealed that the PPI was greater after an "A" prepulse than after an "O" prepulse ($t_{15} = 3.56, p = 0.003$), and greater after an "A" prepulse than a "symbol" prepulse ($t_{15} = 3.57, p = 0.003$). There were no significant differences between the "O" and "symbol" prepulses ($t_{15} = 0.61, p = 0.54$).

The 1000 ms prepulse-pulse interval



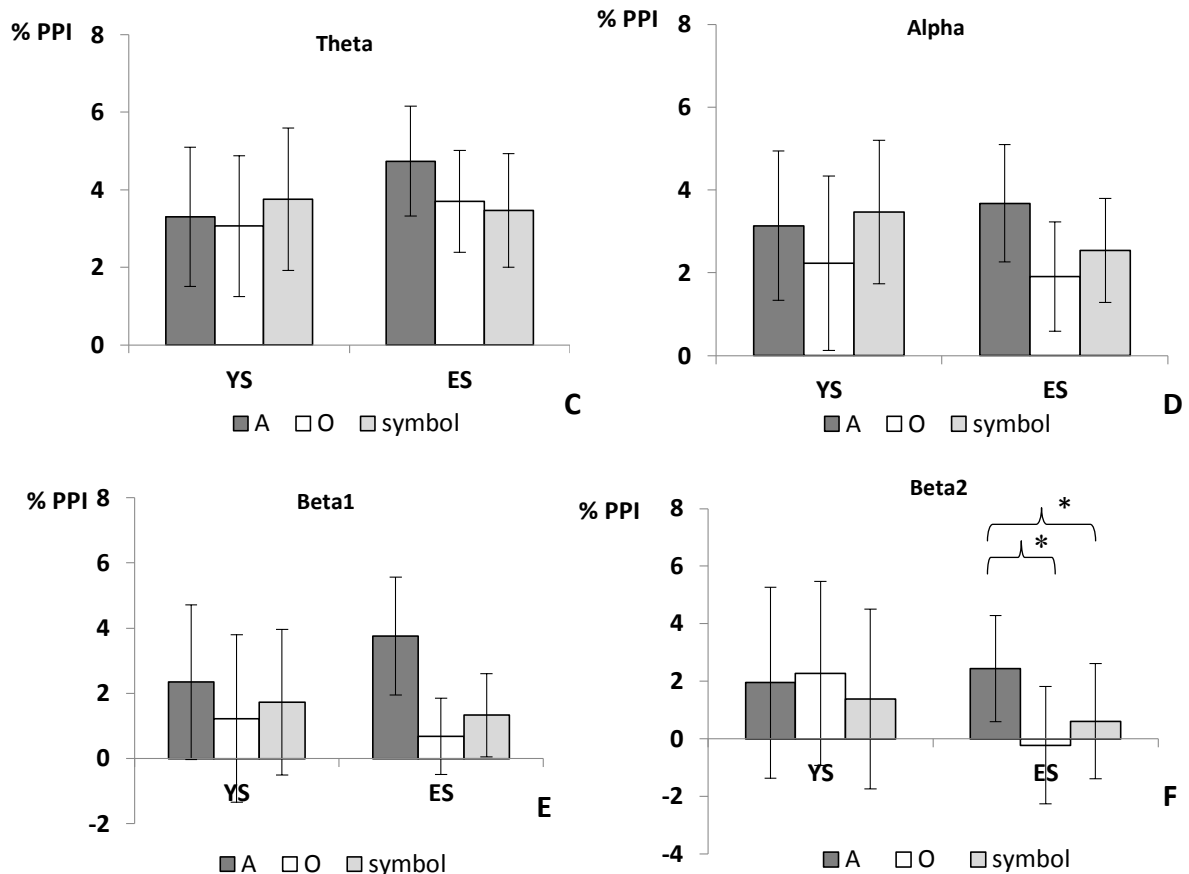


Figure 5: Grand average of the ERSP at lead interval of 1000 ms, for YS (5A) and ES (5B) over the whole epoch (from 500 ms prior to the pulse presentation to 1000 ms after the pulse, on the x axis) and over the whole frequency spectrum (in Hz, on the y axis), showing decibel changes in spectral power in response to the pulse presentation ($t = 0$ ms). Data were recorded at Cz.

Graphs represent mean inhibition of the spectral power for the theta band (5C), the alpha band (5D), the beta1 band (5E) and the beta2 band (5F) for “A”, “O” and symbol prepulses, for YS and ES. Mean inhibition of spectral power was calculated between 75 and 300 ms after pulse presentation. Asterisks indicate significant differences ($p < 0.05$). The bars indicate the standard error. PPI: prepulse inhibition, YS: young subjects, ES: elderly subjects.

Control: when the pulse is alone, A: when pulse is preceded par the prepulse “A”, O: when pulse is preceded par the prepulse “O”, symbol: when pulse is preceded par the symbol prepulse.

For the theta, alpha and beta1 bands, there was no effect of the “prepulse type” or “group” as well as no “prepulse type x group” interaction ($p > 0.05$). For the beta2 band, an ANCOVA revealed no main effect of “prepulse type” ($F_{(2, 78)} = 1.99, p = 0.14$) or “group” ($F_{(1, 39)} = 0.002, p = 0.96$), but a significant “prepulse type x group” interaction ($F_{(2, 78)} = 6.22, p =$

0.04). For the YS group, further comparisons revealed no significant effects of “prepulse type” ($p > 0.05$). For the ES group, further comparisons revealed that the PPI was greater after an "A" prepulse than after an "O" prepulse ($t_{15} = 3.39$, $p = 0.004$), and greater after an “A” prepulse than after a “symbol” prepulse ($t_{15} = 3.29$, $p = 0.005$). There were no significant differences between the “O” and the “symbol” prepulses ($t_{15} = 1.31$, $p = 0.20$).

ITC MEASURES

Figure 6 shows the mean (*SD*) ITC value obtained for the control condition and for “A”, “O” and symbol prepulses, for each frequency band (theta, alpha, beta1 and beta2) at 400 ms lead interval, for YS and ES. Similarly, results obtained for the lead interval of 1000 ms are shown in Figure 7 for the same conditions and frequency bands.

The 400 ms prepulse-pulse interval

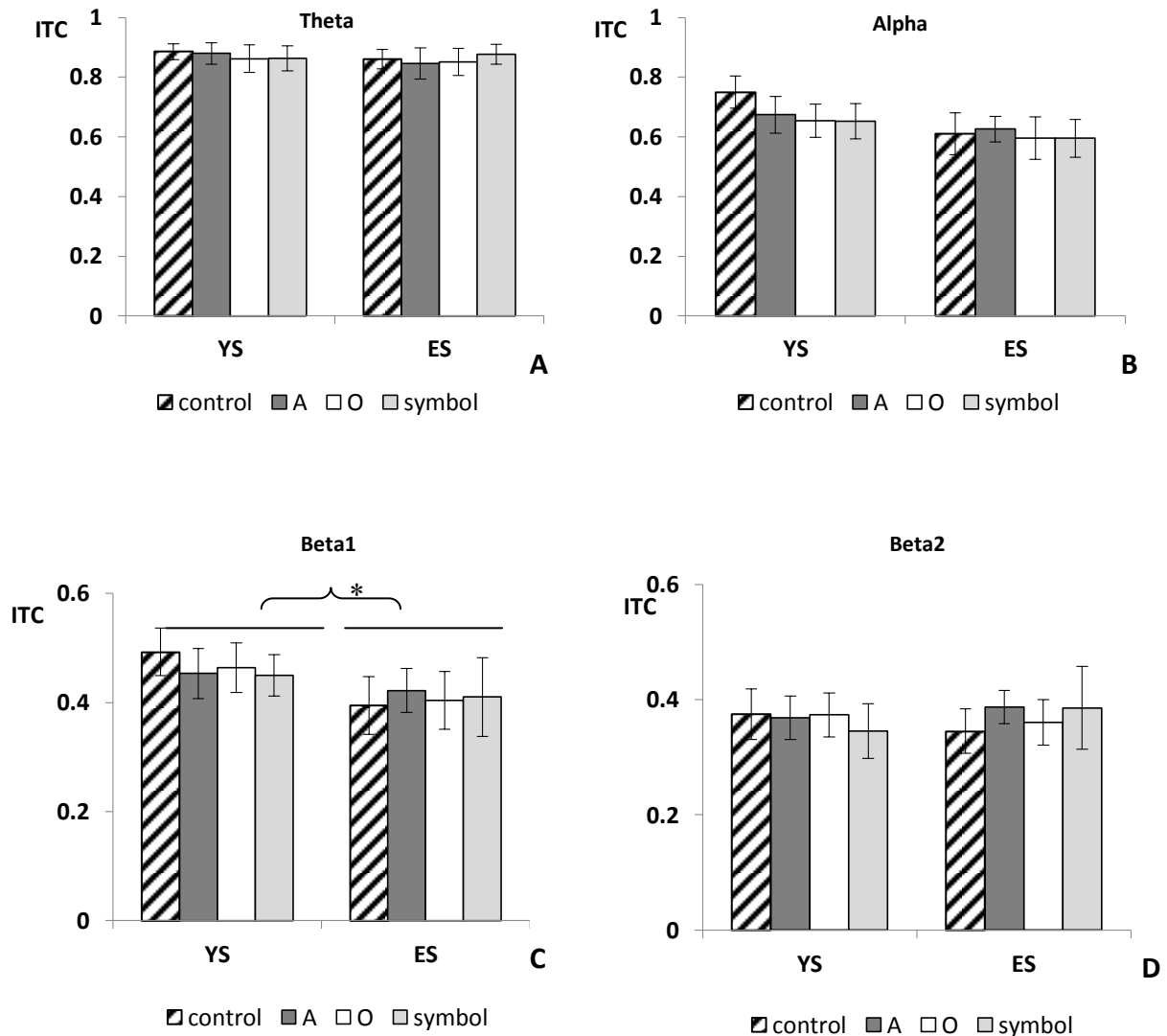


Figure 6: The mean ITC value for the theta band (6A), the alpha band (6B), the beta1 band (6C) and the beta2 band (6D) at 400 ms lead interval for the control condition and for “A”, “O” and symbol prepulses, for YS and ES. Mean ITC value was calculated between 75 and 300 ms after pulse presentation. Asterisks indicate significant differences ($p < 0.05$). The bars indicate the standard error. ITC: intertrial coherence, YS: young subjects, ES: elderly subjects.

For the theta, alpha and beta2 bands, there was no effect of the “condition” or “group” as well as no “condition x group” interaction ($p > 0.05$). For the beta1 band, an ANCOVA revealed no main effect of “condition” ($F_{(3, 117)} = 1.5, p = 0.21$) or “condition x group” interaction ($F_{(3, 117)} = 0.84, p = 0.46$), but a significant main effect of “group” ($F_{(1, 39)} = 5.17, p = 0.02$).

Further comparisons revealed that the ITC was lower for the ES group than for the YS group ($t_{166} = -3.73, p < 0.001$).

The 1000 ms prepulse-pulse interval

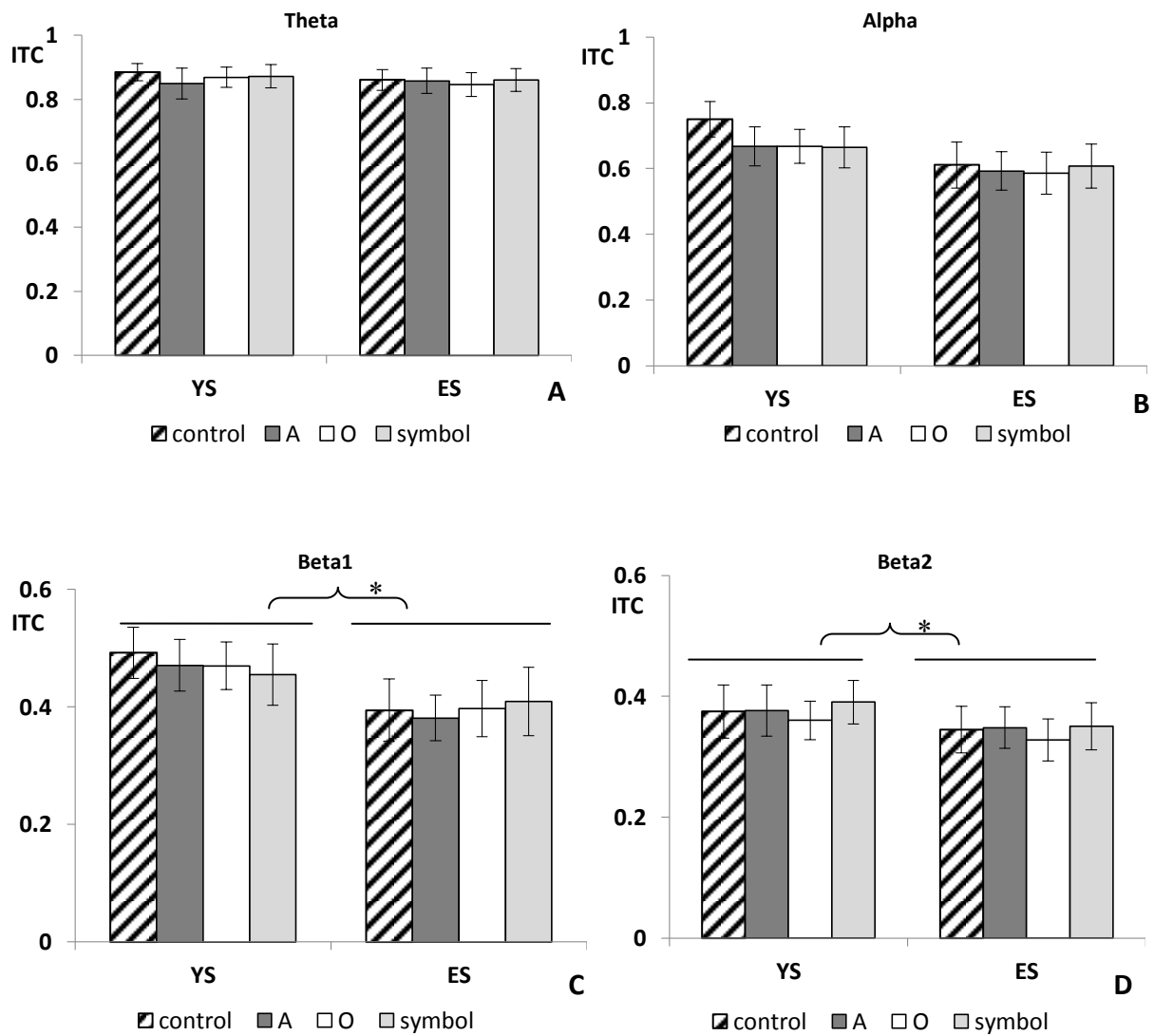


Figure 7: The mean ITC value for the theta band (7A), the alpha band (7B), the beta1 band (7C) and the beta2 band (7D) at 1000 ms lead interval for the control condition and for “A”, “O” and symbol prepulses, for YS and ES. Mean ITC value was calculated between 75 and 300 ms after pulse presentation. Asterisks indicate significant differences ($p < 0.05$). The bars indicate the standard error. ITC: intertrial coherence, YS: young subjects, ES: elderly subjects.

For the theta and alpha bands, there was no effect of the “condition” or “group” as well as no “condition x group” interaction ($p > 0.05$). For the beta1 band, an ANCOVA revealed no main effect of “condition” ($F_{(3, 117)} = 0.42, p = 0.72$) or “condition x group” interaction ($F_{(3, 117)} = 0.81, p = 0.48$), but a significant main effect of “group” ($F_{(1, 39)} = 5.93, p = 0.02$). Further comparisons revealed that the ITC was lower for the ES group than for the YS group ($t_{166} = -5.14, p < 0.001$). For the beta2 band, an ANCOVA revealed no main effect of “condition” ($F_{(3, 117)} = 0.63, p = 0.57$) or “condition x group” interaction ($F_{(3, 117)} = 0.35, p = 0.76$), but a significant main effect of “group” ($F_{(1, 39)} = 4.33, p = 0.04$). Further comparisons revealed that the ITC was lower for the ES group than for the YS group ($t_{166} = -2.71, p = 0.007$).

DISCUSSION

In the present study, we sought to determine the effects of aging on attentional modulation in the sensory gating process. To this end, we used an active PPI paradigm and recorded the evoked and induced response by irrelevant information (the pulse, in this case). No effect of aging was found by the study of the evoked response, contrary to what has been obtained by studying the induced response. For this latter cortical marker, all significant differences found between young and elderly subjects were related to the frequency band involved in the sensory information processing, namely the beta band. Firstly, in comparison with young subjects, elderly subjects (i) do not exhibit greater inhibition of auditory-induced beta1 oscillations after an unexpected prepulse than after a to-be-ignored prepulse at a lead interval of 400 ms, but (ii) exhibit greater inhibition of auditory-induced beta2 oscillations after a to-be-attended prepulse than after a to-be-ignored or unexpected prepulse at a lead interval of 1000 ms. Secondly, the values of beta ITC were lower in elderly subjects than in young subjects, regardless of the condition.

ABSENCE OF EFFECT OF AGING ON GATING OF THE EVOKED RESPONSE TO THE PULSE

Regarding attentional modulation of PPI of N100 and P200 components, there was no significant effect of age, regardless of the lead interval. Inhibition of the evoked response to an irrelevant stimulus thus seems to be unaffected by aging. This result confirms the lack of age effect previously reported for sensory-motor gating (Harbin and Berg, 1983; Swerdlow et al., 1995; Ellwanger et al., 2003; Ludewig et al., 2003). It is difficult to compare our results with the literature data, since to date, no PPI paradigm has been used to evaluate effect of aging on sensory gating by recording cortical markers. The currently available data come from very few studies using different task, as the dual-click. In such a paradigm, sounds are presented in pairs. The cortical response to the second sound (S2) is attenuated, relative to the response to the first sound (S1, with a 500 ms inter-stimulus interval). The relative difference in amplitude between S2 and S1 is considered to reflect the suppression (“inhibitory gating”) of redundant and irrelevant stimuli (Braff et al., 1995). In agreement with our results, Boutros et al. (2000) and Gmehlin et al. (2011) reported that aging did not affect sensory gating of the AEP.

EFFECTS OF AGING ON GATING OF THE INDUCED RESPONSE TO THE PULSE

The spectral power

At a prepulse-pulse interval of 400 ms, elderly subjects exhibited greater inhibition of auditory-induced beta1 oscillations after a to-be-attended than after an unexpected prepulse and a to-be-ignored prepulse, although greater inhibition following an unexpected prepulse than following a to-be-ignored prepulse was found in young subjects. There was no group difference regarding the theta, alpha and beta2 bands. Hence, it seems that aging involves a loss of effect of stimulus-driven attention on modulation of gating process, in particular for beta1 band which has been implicated in novelty detection (Haenschel et al., 2000). Our

hypothesis, that age has an effect on attentional modulation of sensory-cognitive gating, was thus confirmed, but only when considering inhibition of the beta1 band oscillations.

At a prepulse-pulse interval of 1000 ms, our data showed a greater inhibition of auditory-induced beta2 oscillations following a to-be-attended prepulse than following an unexpected and a to-be-ignored prepulse in elderly subjects, whereas no specific attentional modulation on the magnitude of PPI was found in young subjects. There was no difference in the other frequency bands. Beta oscillations have been associated with encoding and consolidating sensory information (Bibbig et al., 2001; Cheron et al., 2007) and may be involved in transmitting/integrating information across higher-order brain regions (Kopell et al., 2000). Thus, at long-lead interval, the modulation by goal-directed attention of inhibition of sensory processing of irrelevant information is not affected by age. This latter observation may reflect a mechanism to compensate the age-related cognitive decline. Indeed, during attentional tasks, older adults engage attentional processes related to frontal and parietal regions to a greater degree than do young adults (Grady, 2008) and the modulation of sensory gating by attention at long-lead interval could be linked to age differences in the recruitment of the neural resources underlying attentional control.

The ITC

Our data showed an age effect for beta1 ITC at both prepulse-pulse intervals and for beta2 ITC at prepulse-pulse interval of 1000 ms, indicating attenuated ITC of beta band in elderly subjects, regardless of the condition. The lower ITC values in older compared to younger individuals suggest that aging may be related to increasing trial-to-trial fluctuations in these beta responses after pulse presentation. One strength of this study is to have investigated ITC values in the beta band, since synchronized activity in this latter frequency band is linked to sensory information processing (Kopell et al., 2000; Bibbig et al., 2001; Cheron et al., 2007) and especially novelty detection (Haenschel et al., 2000). It may thus be suggested that aging

impairs the generation of neural activity implicated in this cognitive process. As no “condition x group” interaction was observed, we can conclude that sensory gating does not involve impairment of the phase synchronization of EEG activity in elderly subjects. It is difficult to compare our results with previous studies, since there is a lack of research focusing on age effects on phase synchronization of EEG activity using ITC measures. Contrary to Schmiedt-Fehr et al. (2011 a, b) and Ho et al. (2012), we did not find that older participants exhibit lower theta and delta ITC values than young subjects. These discrepancies may be related to different methodological approaches. Indeed, Schmiedt-Fehr et al. (2011 a, b) used visual and auditory Go/No Go tasks to investigate age-related changes in ITC measures and reported a lower theta ITC in older than in younger adults after the visual but not auditory NoGo stimulus. Ho et al. (2012) analyzed the cortical response to an auditory relevant target stimulus during a time-window analysis larger than ours. By recording auditory brainstem response (and not AEP at Cz as in our analysis), Anderson et al. (2012) found that older adults had decreased phase coherence than younger adults, that could be a consequence of age-related decreased inhibitory neurotransmission.

In summary, we demonstrated an effect of aging by studying the auditory-induced response to the irrelevant information, whereas differences were not evidenced in the evoked response. Investigating sensory gating by the induced activity (via time-frequency analysis) seems to be more sensitive than the averaged evoked potential to detect age differences and probably between healthy controls and patients, as already suggested by Brockhaus-Dumke et al. (2008).

LIMITATIONS

We are aware of some limitations. Firstly, education duration was lower in elderly subjects than in young subjects. Hence, data obtained in elderly subjects were compared to those obtained in young subjects after adjusting for educational level, because this latter impacts on

sensory gating (Lijffijt et al., 2009). Moreover, elderly subjects were carefully screened in order to exclude mild cognitive impairment or dementia. Secondly, good hearing was only checked by self-reported and we did not carry out an audiogram in elderly subjects. Hence, the effects of age-related decline in hearing thresholds on perception have been extensively studied (Moscicki et al., 1985; Gates et al., 1990; Cruickshanks et al., 1998), leading to a loss of phonetic information and word identification (Humes, 1996). However, pulse intensity delivered (110 dB) was widely higher than hearing threshold in the elderly population (Wiley et al., 2008). Moreover, our study relied on the startling effect of the pulse, and we systematically checked if the pulse elicited startle blink reflex before the beginning of the task. Finally, our task did not involve auditory discrimination. Thirdly, we limited our investigation at the Cz electrode, since (i) sensory gating has been shown to be best evidenced at this location (Clementz et al., 1998; Wan et al., 2006) and (ii) amplitude of a response to an auditory pulse is greatest at the vertex (Bruneau et al., 1985). However, age-related changes in the topography of evoked potential affect the P200 component of the AEP, resulting in a more anterior distribution (Anderer et al., 1996). This change in topography could have affected our results on PPI. However, as shown in Figure 2 in the Supplementary Material, in our study, elderly subjects do not exhibit a more anterior distribution of the P200 component.

CONCLUSION

Data from time-frequency analysis - but not from AEP - revealed that aging partially impairs attentional modulation of PPI. At short-lead interval, there is a loss of effect of stimulus-driven attention on modulation of gating process for beta1 oscillations. However, at long-lead interval, aging includes an effect of goal-directed attention on inhibition of induced beta2 oscillations. Our findings do not suggest a specific attentional modulation of phase synchronization of the EEG activity. These results highlight the superiority of analysis of

induced activity (via time-frequency analysis) over the averaged evoked related potential to assess differences between young and elderly subjects. Study of induced response to the pulse is thus sensitive and seems to be a good marker to assess effects of aging on attentional modulation of gating process. This result prompts us to investigate sensory gating with time-frequency analysis in patients with neurodegenerative disorders.

REFERENCES

- American Psychiatry Association. DSM IV Diagnostic and statistical manual of mental disorders : Text revision, 4th edn APA. Wash DC. 2000.
- Anderer P, Semlitsch HV, Saletu B. Multichannel auditory event-related brain potentials: effects of normal aging on the scalp distribution of N1, P2, N2 and P300 latencies and amplitudes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;99:458-72.
- Anderson S, Parbery-Clark A, White-Schoch T, Kraus N. Aging affects neural precision of speech encoding. *J Neurosci* 2012;32:14156-64.
- Annic A, Bocquillon P, Bourriez JL, Derambure P, Dujardin K. Effects of stimulus-driven and goal-directed attention on prepulse inhibition of the cortical responses to an auditory pulse. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1576-588.
- Bibbig A, Faulkner HJ, Whittington MA, Traub RD. Self-organized synaptic plasticity contributes to the shaping of gamma and beta oscillations in vitro. *J Neurosci* 2001;21:9053-67.
- Boutros NN, Reid MC, Petrakis I, Campbell D, Torello M, Krystal J. Similarities in the disturbances in cortical information processing in alcoholism and aging: a pilot evoked potential study. *Int Psychogeriatr* 2000;12:513-25.
- Braff DL. Psychophysiological and information processing approaches to schizophrenia. In: Charney DS, Nestler E, Bunney BS (eds) *Neurobiology of mental illness*. Oxford University Press, New York 1999;258–71.
- Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA. Gating and habituation deficits in the schizophrenia disorders. *Clin Neurosci* 1995;3:131-9.
- Brockhaus-Dumke A, Mueller R, Faigle U, Klosterkoetter J. Sensory gating revisited: relation between brain oscillations and auditory evoked potentials in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;99:238-49.
- Bruneau N, Roux S, Garreau B, Lelord G. Frontal auditory evoked potentials and augmenting-reducing. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;62:364-71.
- Campbell LE, Hughes M, Budd TW, Cooper G, Fulham WR, Karayanidis F et al. Primary and secondary neural networks of auditory prepulse inhibition: a functional magnetic resonance imaging study of sensorimotor gating of the human acoustic startle response. *Eur J Neurosci* 2007;26:2327-33.
- Cheron G, Cebolla AM, De Saedeleer C, Bengoetxea A, Leurs F, Leroy A et al. Pure phase-locking of beta/gamma oscillation contributes to the N30 frontal component of somatosensory evoked potentials. *BMC Neurosci* 2007;8:75.

- Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. Multiple site evaluation of P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects. *Schizophr Res* 1998;30:71-80.
- Cruickshanks KJ, Wiley TL, Tweed TS, Klein BE, Klein R, Mares-Perlman JA et al. Prevalence of hearing loss in older adults in Beaver Dam, Wisconsin. The Epidemiology of Hearing Loss Study. *Am J Epidemiol* 1998;148:879-86.
- Dawson ME, Hazlett EA, Filion DL, Nuechterlein KH, Schell AM. Attention and schizophrenia: impaired modulation of the startle reflex. *J Abnorm Psychol* 1993;102:633-41.
- Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 2004;134:9-21.
- Desimone R, Duncan J. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci* 1995;18:193-222.
- Ellwanger J, Geyer MA, Braff DL. The relationship of age to prepulse inhibition and habituation of the acoustic startle response. *Biol Psychol* 2003;62:175-95.
- Filion DL, Dawson ME, Schell AM. Modification of the acoustic startle-reflex eyeblink: a tool for investigating early and late attentional processes. *Biol Psychol* 1993;35:185-200.
- Gates GA, Cooper JC, Jr., Kannel WB, Miller NJ. Hearing in the elderly: the Framingham cohort, 1983-1985. Part I. Basic audiometric test results. *Ear Hear* 1990;11:247-56.
- Gmehlin D, Kreisel SH, Bachmann S, Weisbrod M, Thomas C. Age effects on preattentive and early attentive auditory processing of redundant stimuli: is sensory gating affected by physiological aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66:1043-53.
- Grady CL. Cognitive neuroscience of aging. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1124:127-44.
- Graham FK. The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology* 1975;12:238-48.
- Haenschel C, Baldeweg T, Croft RJ, Whittington M, Gruzelier J. Gamma and beta frequency oscillations in response to novel auditory stimuli: A comparison of human electroencephalogram (EEG) data with in vitro models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:7645-50.
- Harbin TJ, Berg WK. The effects of age and prestimulus duration upon reflex inhibition. *Psychophysiology* 1983;20:603-10.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Zhang J, Newmark RE, Glanton CF, Zelmanova Y et al. Frontal-striatal-thalamic mediodorsal nucleus dysfunction in schizophrenia-spectrum patients during sensorimotor gating. *Neuroimage* 2008;42:1164-77.
- Ho MC, Chou CY, Huang CF, Lin YT, Shih CS, Han SY et al. Age-related changes of task-specific brain activity in normal aging. *Neurosci Lett* 2012;507:78-83.
- Humes LE. Speech understanding in the elderly. *J Am Acad Audiol* 1996;7:161-7.
- Kastner S, Ungerleider LG. Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:315-41.
- Kedzior KK, Koch M, Basar-Eroglu C. Prepulse inhibition (PPI) of auditory startle reflex is associated with PPI of auditory-evoked theta oscillations in healthy humans. *Neurosci Lett* 2006;400:246-51.
- Kedzior KK, Koch M, Basar-Eroglu C. Auditory-evoked EEG oscillations associated with prepulse inhibition (PPI) of auditory startle reflex in healthy humans. *Brain Res* 2007;1163:111-8.
- Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, Traub RD. Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:1867-72.

- Kumari V, Antonova E, Zachariah E, Galea A, Aasen I, Ettinger U et al. Structural brain correlates of prepulse inhibition of the acoustic startle response in healthy humans. *Neuroimage* 2005;26:1052-8.
- Kumari V, Gray JA, Geyer MA, ffytche D, Soni W, Mitterschiffthaler MT et al. Neural correlates of tactile prepulse inhibition: a functional MRI study in normal and schizophrenic subjects. *Psychiatry Res* 2003;122:99-113.
- Lijffijt M, Moeller FG, Boutros NN, Burroughs S, Lane SD, Steinberg JL et al. The Role of Age, Gender, Education, and Intelligence in P50, N100, and P200 Auditory Sensory Gating. *J Psychophysiol* 2009;23:52-62.
- Ludewig K, Ludewig S, Seitz A, Obrist M, Geyer MA, Vollenweider FX. The acoustic startle reflex and its modulation: effects of age and gender in humans. *Biol Psychol* 2003;63:311-23.
- Makeig S, Debener S, Onton J, Delorme A. Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn Sci* 2004;8:204-10.
- Moscicki EK, Elkins EF, Baum HM, McNamara PM. Hearing loss in the elderly: an epidemiologic study of the Framingham Heart Study Cohort. *Ear Hear* 1985;6:184-90.
- Oostenveld R, Praamstra P. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin Neurophysiol* 2001;112:713-9.
- Perlstein WM, Fiorito E, Simons RF, Graham FK. Lead stimulation effects on reflex blink, exogenous brain potentials, and loudness judgments. *Psychophysiology* 1993;30:347-58.
- Perlstein WM, Simons RF, Graham FK. Prepulse effects as a function of cortical projection system. *Biol Psychol* 2001;56:83-111.
- Raz N. Aging of the brain and its impact on cognitive performance: integration of structural and functional finding. In: Craik FIM, Salthouse TA, eds. *The Handbook of Aging and Cognition*. 2nd ed. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 2000:755.
- Samson RD, Barnes CA. Impact of aging brain circuits on cognition. *Eur J Neurosci* 2013;37:1903-15.
- Schmiedt-Fehr C, Basar-Eroglu C. Event-related delta and theta brain oscillations reflect age-related changes in both a general and a specific neuronal inhibitory mechanism. *Clin Neurophysiol* 2011a;122:1156-67.
- Schmiedt-Fehr C, Duhl S, Basar-Eroglu C. Age-related increases in within-person variability: delta and theta oscillations indicate that the elderly are not always old. *Neurosci Lett* 2011b;495:159-63.
- Swerdlow NR. Cortico-striatal substrates of cognitive, motor and sensory gating: speculations and implications for psychological function and dysfunction. In: Panksepp J (ed) *Advances in biological psychiatry*, vol 2. JAI Press, Greenwich, Conn., 1996;179-208.
- Swerdlow NR, Filion D, Geyer MA, Braff DL. "Normal" personality correlates of sensorimotor, cognitive, and visuospatial gating. *Biol Psychiatry* 1995;37:286-99.
- Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;156:194-215.
- Wan L, Crawford HJ, Boutros N. P50 sensory gating: impact of high vs. low schizotypal personality and smoking status. *Int J Psychophysiol* 2006;60:1-9.
- Wiley TL, Chappell R, Carmichael L, Nondahl DM, Cruickshanks KJ. Changes in hearing thresholds over 10 years in older adults. *J Am Acad Audiol* 2008;19:281-92.

Supplementary Material

COGNITIVE STATUS

Overall cognitive status was assessed in terms of the score on the Mattis dementia rating scale (Mattis, 1976).

Memory was assessed using (i) the forward and backward digit span and (ii) the French version of the Grober and Buschke 16-item free/cued word learning and recall test (Van der Linden et al., 2004). Performance was assessed in terms of the number of words (out of 16) immediately recalled at learning, the total number of words (out of 48) correctly recalled after the three free recall trials and the total number of words (out of 48) correctly recalled after the three free and cued recall trials.

Attention and executive functions were assessed using:

- an oral version of the Symbol Digit Modalities test (Smith, 1982). Subjects were instructed to associate symbols with digits according to a key code. Performance was evaluated in terms of the number of correct responses given in 90 sec.
- a 50-item version of the Stroop word color test (to assess response inhibition). The procedure has been described fully elsewhere (Dujardin et al., 2001). Performance was evaluated in terms of the time needed to complete the test's two phases (naming the color of dots and color names, respectively) and the number of errors in the interference phase (phase 2).
- a letter and number sequencing task, corresponding to an oral version of the Trail Making Test (to assess set shifting) (Dujardin et al., 2001). Performance was evaluated in terms of the time needed to complete the test's two phases (baseline and alternation, respectively) and the number of errors in the alternation phase.
- a word generation task performed over 60 sec and in three conditions (to assess action initiation and working memory updating), i.e. phonemic (letter P), semantic (animals) and alternating (letter T and V, alternatively) conditions.
- the conflicting instructions (out of 3) and the Go/No go (out of 3) tasks of the Frontal Assessment Battery (Dubois et al., 2000).

Anxiodepressive symptoms were assessed on the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery et al., 1979), and apathy on the Lille Apathy Rating Scale (LARS) (Sockeel et al., 2006).

Tests	Elderly subjects
Overall cognitive status	
<i>Mattis dementia rating scale score (/144)</i>	141.1 (1.5)
Main cognitive domains	
<i>Forward Digit span</i>	5.3 (1.0)
<i>Backward Digit span</i>	3.6 (0.7)
<i>16-item free/cued word learning and recall test: immediate recall (/16)</i>	15.5 (0.7)
<i>16-item free/cued word learning and recall test: Total Free Recall (/48)</i>	31 (4.0)
<i>16-item free/cued word learning and recall test: Total Free + Cued Recall (/48)</i>	46.8 (1.3)
<i>Symbol Digit Modalities test (number of correct responses)</i>	50.6 (7.9)
<i>Stroop word/color test: time to complete phase 1 (sec)</i>	33.3 (5.4)
<i>Stroop word/color test: time to complete phase 2 (sec)</i>	58.8 (11.6)
<i>Stroop word/color test: number of error in phase 2</i>	0.7 (0.7)
<i>Letter/Number sequencing: time to complete phase A (sec)</i>	8.8 (2.6)
<i>Letter/Number sequencing: time to complete phase B (sec)</i>	30.3 (11.4)
<i>Letter/Number sequencing: errors</i>	0.1 (0.3)
<i>Word generation task (60 sec): letter "P"</i>	14.8 (4.4)
<i>Word generation task (60 sec): Animals</i>	19.6 (4.8)
<i>Word generation task (60 sec): Alternating "T"/"V"</i>	12 (2.3)
<i>Conflicting instructions task (/3)</i>	3 (0.0)
<i>Go/No go task (/3)</i>	2.7 (0.4)
Anxiodepressive symptoms	
<i>MADRS score(/60)</i>	1.4 (1.9)
Apathy	
<i>LARS score (-36)</i>	-27 (1.7)

Table1: mean (*SD*) results of elderly subjects group at the extensive cognitive assessment and at evaluation of anxiodepressive symptoms and apathy. MADRS: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale; LARS: Lille Apathy Rating Scale.

THE P300 POTENTIAL

Methodology

P300 potentials were averaged over a 900 ms epoch starting 100 ms before the (visual) stimulus onset. For each epoch, a baseline correction was performed using data from 100 ms prior to the stimulus.

Two-factor repeated-measures analyses of variance (ANOVAs) were performed, with the prepulse (“A”, “O” or symbol) and location (Fz, Cz, Pz) as within-subject factors. When required, post-hoc analyses with a Bonferroni correction were performed. The significance threshold was set to $p < 0.05$ for all the latter analyses.

Results

For the young subjects group, results are detailed in the previous work (Annic et al., 2014).

For the elderly subjects group, grand averages of P300 waveforms on Fz, Cz and Pz for each type of prepulse are shown in Figure 1. The “A” prepulse was associated with a posterior P300 with a mean (*SD*) latency of 473 (49) ms and mean (*SD*) amplitudes of 1.4 (1.5), 4.8 (3.4) and 7.5 (3.2) μV at Fz, Cz and Pz, respectively. The symbol prepulse was associated with an earlier and more anterior P300, with a mean (*SD*) latency of 449 (66) ms and mean (*SD*) amplitudes of 4.4 (2.9), 12.7 (3.7) and 12.4 (4.3) μV at Fz, Cz and Pz, respectively.

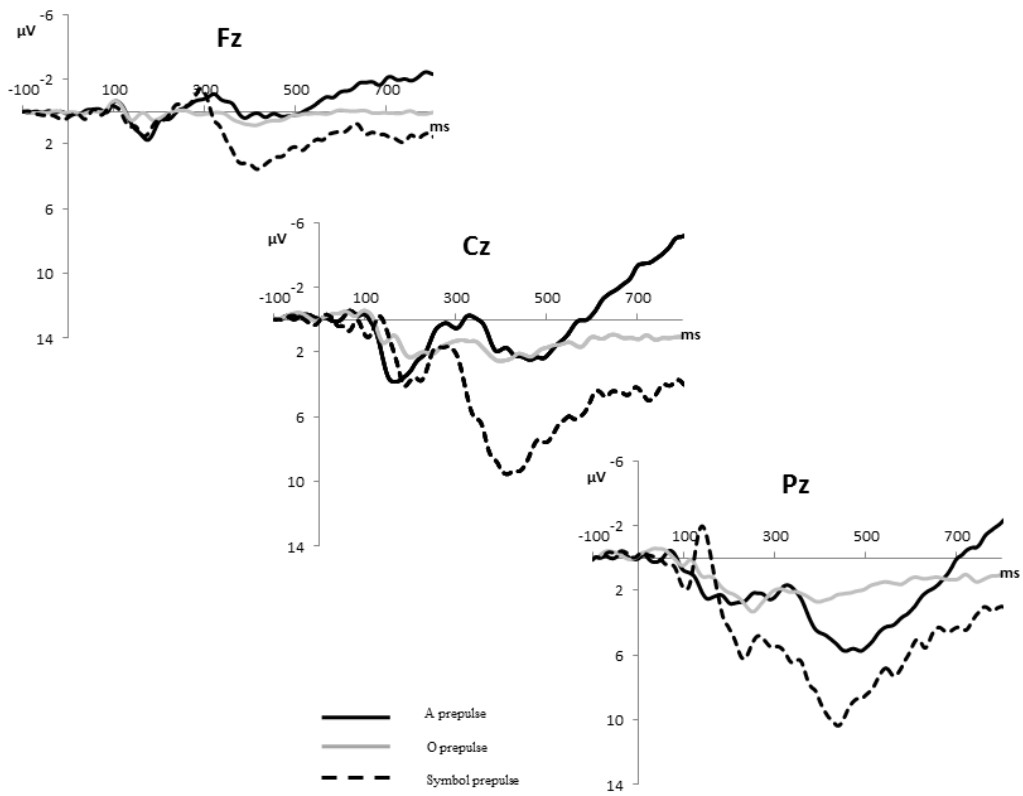


Figure 1: Grand averages of the P300 waveforms at Fz, Cz and Pz location for each type of prepulse for the elderly subjects group.

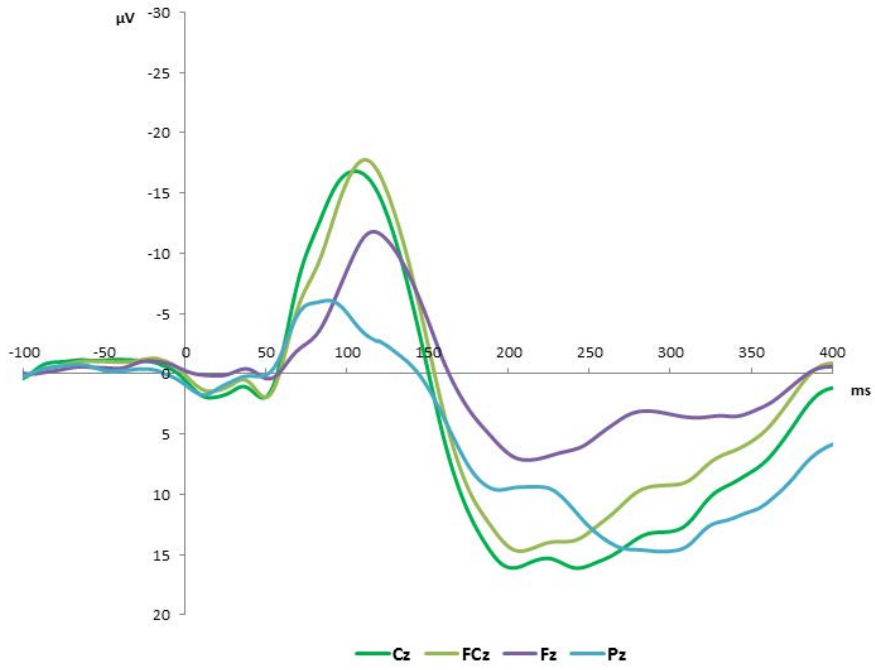


Figure 2: Grand averages of AEPs in the control condition (pulse only) at the Cz, FCz, Fz and Pz locations obtained for the elderly subjects group.

REFERENCES

Annic A, Bocquillon P, Bourriez JL, Derambure P, Dujardin K. Effects of stimulus-driven and goal-directed attention on prepulse inhibition of the cortical responses to an auditory pulse. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1576-588.

Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55:11:1621-6.

Dujardin K, Defebvre L, Grunberg C, Becquet E, Destee A. Memory and executive function in sporadic and familial Parkinson's disease. *Brain* 2001;124:389-98.

Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Bellak L, Karasy T, eds. *Geriatric Psychiatry*. New York: Grune and Stratton, 1976:77-121.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.

Smith A. *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)*: Western Psychological Services, 1982.

Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destee A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:579-84.

Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Caliscis F, Wyns C, Adams S. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In: Van der Linden M, GREMEM, eds. *L'évaluation des troubles de la mémoire*. Marseille: Solal, 2004:25-47.

IV. CONCLUSION

A l'issue de cette étude, nous avons montré que le vieillissement s'accompagnait d'une altération partielle du processus de filtrage sensoriel. Plus précisément, nous avons retrouvé une perte de l'effet de la capture attentionnelle sur la modulation du rythme bêta1 à intervalle *prepulse-pulse* court (400 ms). Par contre, à intervalle plus long (1000 ms), nous avons objectivé un effet de la mobilisation volontaire de l'attention sur le *prepulse* sur la modulation du rythme bêta2. Enfin, nous n'avons identifié aucun effet de l'âge lors de l'étude du PEA. L'étude de la réponse corticale induite semble être plus sensible que l'étude de la réponse évoquée afin d'étudier les modifications liées au vieillissement du processus de filtrage sensoriel.

CHAPITRE 9 : ETUDE DU FILTRAGE SENSORIEL DANS LA MALADIE DE PARKINSON (ETUDE 3)

I. INTRODUCTION

Notre précédent travail (étude 2) s'est intéressé à l'effet du vieillissement sur la modulation par l'attention du processus de filtrage sensoriel. Pour cela, nous avons étudié, dans un groupe de sujets sains âgés, l'inhibition de l'activité évoquée et induite par la présentation du *pulse*. Les données obtenues dans ce groupe ont été comparées à celles obtenues dans le groupe des sujets sains jeunes (études 1 et 1 bis). Nos résultats suggèrent que le vieillissement s'accompagne d'une perte de l'effet de la capture attentionnelle sur la modulation du rythme bêta1 lorsque l'intervalle *prepulse-pulse* est de 400 ms. Par contre à intervalle plus long, il persiste un effet de la mobilisation volontaire de l'attention sur l'inhibition du rythme bêta2. Nous n'avons retrouvé aucun effet de l'âge lors de l'étude de la réponse corticale évoquée. Ainsi, nos résultats suggèrent une meilleure sensibilité de la réponse corticale induite. Cette observation nous a incité à nous focaliser sur l'étude de ce marqueur lors de l'exploration du filtrage sensoriel dans la MP.

La MP s'accompagne sur le plan cognitif de troubles attentionnels dont l'origine (à savoir, défaillance de la mobilisation volontaire de l'attention ou du processus de capture attentionnelle) n'a pour l'instant jamais été explorée via l'étude du filtrage sensoriel en utilisant un paradigme actif de PPI. L'objectif de cette étude était donc de déterminer l'origine du déficit attentionnel dans la MP en utilisant le paradigme actif de PPI validé dans notre groupe de sujets sains. Nous avons recueilli les données dans un groupe de patients parkinsoniens avec et sans troubles cognitifs légers (*mild cognitive impairment* – MCI) et les avons comparé à un groupe de témoins sains âgés (issus de l'étude 2).

Ce travail a donné lieu à un article intitulé : “*Prepulse inhibition to assess attentional impairment in Parkinson's disease: an analysis of induced brain oscillations*”, prochainement soumis.

II. ELEMENTS METHODOLOGIQUES SPECIFIQUES A CETTE ETUDE

Nous présentons les résultats obtenus par l'étude de la réponse induite au moyen de l'analyse temps-fréquence (ERSP et ITC). Nous avons comparé les résultats obtenus dans les trois groupes de sujets. Le détail de l'analyse statistique est décrit dans le chapitre 5 (Méthodologie commune aux trois études), page 88.

III. MANUSCRIT

ANNIC A, MOLAEI-ARDEKANI B, BOCQUILLON P, BOURRIEZ J-L, DELVAL A, DERAMBURE P, DEFEBVRE L, DUJARDIN K. (2014) Prepulse inhibition to assess attentional impairment in Parkinson's disease: an analysis of induced brain oscillations.⁵

⁵ Les résultats concernant l'onde P300 chez les patients parkinsoniens se situent en annexe 5

Prepulse inhibition to assess attentional impairment in Parkinson's disease: an analysis of induced brain oscillations

Agnès Annic ^{a, b}, Behnam Molaee-Ardekani ^a, Perrine Bocquillon ^{a, b}, Jean-Louis Bourriez ^b, Arnaud Delval ^{a, b}, Philippe Derambure ^{a, b}, Luc Defebvre ^{a, c}, Kathy Dujardin ^{a, c}

^a Université Lille Nord de France, EA1046, F-59037 Lille, France

^b Department of Clinical Neurophysiology, Lille University Medical Center, F-59037 Lille, France

^c Department of Neurology and Movement Disorders, Lille University Medical Center, F-59037 Lille, France

Corresponding author

Dr Agnès Annic
Department of Clinical Neurophysiology
Roger Salengro Hospital
F-59037 Lille cedex
France
Tel.: +33 320 446 461
Fax : +33 320 446 355
E-mail: agnes.annic@chru-lille.fr

Highlights

- To determine the mechanisms of attentional deficits in Parkinson's disease, we used an active paradigm of prepulse inhibition and recorded the induced cortical response to the pulse.
- At long-lead interval, PD patients with mild cognitive impairment exhibit lower inhibition of beta1 oscillations than healthy controls.
- At long-lead-interval, theta phase-locked activity was reduced in Parkinson's disease when focused attention was engaged.

Keywords

Parkinson's disease
Prepulse inhibition
Brain oscillations
Continuous Performance Test
Attention
Time/frequency analysis

Acknowledgments: The authors wish to thank Marie Delliaux, Nathalie Pêcheux, Anne-Sophie Carette for their help in clinical data collection and David Fraser for helpful comments on the manuscript's English

Financial interests: none

ABSTRACT

Objective: Prepulse inhibition (PPI) refers to the attenuation of a response to a startling stimulus (pulse) by the presentation of a non-startling stimulus (prepulse) immediately before the pulse. PPI is modulated by goal-directed and stimulus-driven attention, and has been used for investigating attentional process in basal ganglia disorders. We sought to explore attentional process in Parkinson's disease (PD) using an active PPI paradigm, by recording induced cortical activity (with a time-frequency analysis including spectral power and intertrial coherence (ITC) measures) in response to the pulse.

Methods: An electroencephalogram was recorded using an active acoustic PPI paradigm in 16 PD patients with mild cognitive impairment (MCI), 16 patients without MCI and 16 healthy controls. Startling stimuli were presented alone or either 400 or 1000 ms after a visual prepulse that generated an attentional demand. Three types of prepulse were used: to-be-attended (goal-directed attention), unexpected (stimulus-driven attention) or to-be-ignored (non focused attention). We calculated the percentage PPI for the auditory-induced oscillations (the spectral power); we also evaluated changes in phase synchronization (ITC).

Results: No group differences or significant interaction were found with a 400 ms prepulse-pulse interval. With a 1000 ms prepulse-pulse interval, patients with MCI exhibited lower PPI of the auditory-induced beta1 oscillations than healthy controls, regardless of the prepulse type. After an unexpected prepulse, attenuated ITC was observed in the theta band in both PD groups compared to the healthy controls. After a to-be-attended prepulse, attenuated ITC was observed in the theta band in patients without MCI compared to the healthy controls.

Conclusions: PD seems to alter generation of neural oscillations in the theta band when attention is focused. At long-lead interval, patients with MCI exhibit a loss of inhibition of

beta1 oscillations, suggesting greater sensibility to interference. However, we failed to demonstrate differences regarding attentional modulation of PPI between both PD groups.

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative disorders, affecting about 1 – 3 % of the people over 65 years (de Rijk et al., 2000). PD is characterized by the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta, causing a progressive loss of dopamine neurotransmission within the basal ganglia, initially in the posterior putamen (Kish et al., 1988), and thereafter in the anterior striatum/caudate. Limbic nuclei and neocortical regions are also involved by the pathological process (Kalaitzakis et al., 2009). Apart from motor symptoms (i.e., akinesia, muscular rigidity and rest tremor), PD patients also present non-motor symptoms, including cognitive impairment even at early stages of the disease (Foltynie et al., 2004; Muslimovic et al., 2005; Aarsland et al., 2009). Impairments in allocation of attentional resources are considered to play a central role (Brown et al., 1988) in the cognitive deficits of PD patients. Namely, PD patients exhibit deficit in focused attention. Focused attention is defined as the ability to select specific information from among multiple sensory stimuli. It can be either goal-directed (i.e., focused on relevant signals derived from task demands) or stimulus-driven (i.e., captured by salient properties of stimuli that are sometimes irrelevant for the task) (Desimone et al., 1995; Kastner et al., 2000). Deficit in focused attention may thus be due either to a failure of stimulus-driven attention or goal-directed attention.

Attentional deficits may be explored through the process of sensory gating. Indeed, the limitation of attentional resources requires a selection of relevant information, namely through a process of filtering out irrelevant information. This process of sensory gating is conceptualized as helping the organism to regulate environmental inputs, to navigate

successfully in a stimulus-laden world, and to selectively allocate attentional resources to salient stimuli (Swerdlow, 1996; Braff et al., 2001). One of the neurophysiological markers of these protective neural processes is referred to as prepulse inhibition (PPI). It corresponds to the attenuation of the response to an intense stimulus (called the pulse) when a weaker, non-startling stimulus (the prepulse) precedes the pulse by approximately 30-500 ms. The prepulse attenuates not only motor responses (e.g. the eye-blink reflex) but also cortical responses to a sound pulse, such as the N100 and P200 components of the auditory evoked potential (AEP) (Perlstein et al., 1993, 2001), or the evoked-brain oscillations (Kedzior et al., 2006, 2007). Although the magnitude of PPI is influenced by the prepulse-pulse lead interval (Filion et al., 1998), it can also be modulated by attention. Several researchers have reported that in an active PPI paradigm (when participants are explicitly asked to attend to the prepulse), PPI is greater after a to-be-attended than after a to-be-ignored prepulse (Dawson et al., 1993; Filion et al., 1993). We have recently investigated, in healthy young participants, the effects of goal-directed attention and stimulus-driven attention on sensory gating. Our results have revealed that each of these attentional processes modulated (i) the evoked cortical responses to the pulse (Annic et al., 2014) and (ii) the induced brain oscillations commonly involved in cognitive processes, namely theta, alpha and beta oscillations (Annic et al., submitted). Sensorimotor gating is mediated by the limbic and cortico-pallido-striato-thalamic circuitry, a broad network that includes cortical regions known to be involved in attention (Swerdlow et al., 2001; Kumari et al., 2003, 2005; Campbell et al., 2007; Hazlett et al., 2008). Moreover, PPI disruption is related to cognitive impairment in several basal ganglia disorders, especially in Parkinson's disease (Valls-Sole et al., 2004; Perriol et al., 2005; Zoetmulder et al., 2014). To the best of our knowledge, no study has already explored selective attention deficits in PD with an active PPI paradigm. Our main objective was thus to determine the mechanisms of attentional impairment in PD with this latter paradigm. To this end, we investigated PPI of the

auditory-induced cortical response to a pulse (Annic et al., 2014) in PD patients and healthy controls. PD patients were separated into two groups according to the presence of mild cognitive impairment (PD-MCI and PD-no-MCI). We hypothesized that when individuals are involved in a selective attention task, the degree of inhibition of the cortical response to an irrelevant auditory pulse would differ between groups with lower inhibition of the induced cortical response to this pulse in PD patients than in healthy controls and lower inhibition in PD-MCI patients than in PD-no-MCI patients. Moreover, if attention deficits in PD are due to an impairment of stimulus-driven attention, PD-MCI patients would exhibit lower inhibition of the induced cortical response to this pulse after an unexpected prepulse than in the other conditions. At the opposite, if it is due to a failure of goal-directed attention, inhibition of the induced cortical response to this pulse would be lower after a to-be-attended prepulse than in the other conditions.

METHODS

PARTICIPANTS

According to self-reports, all participants were right-handed and none of them had a history of neurological (other than PD) or psychiatric disorders. None was taking psycho-active drugs, including tobacco or cannabis. Subjects with a history of visual or auditory impairments were excluded from the study.

Thirty-two patients with probable PD according to international criteria (Hughes et al., 1992) were included (14 females, 18 males). All were treated and assessed after receiving their usual anti-parkinsonian medication (table 1). The mean L-dopa equivalent daily dose (LEDD) is shown in Table 1 (Tomlinson et al., 2010). All patients underwent an extensive cognitive examination in order to exclude dementia (see Table 1 and the Supplementary Material). PD

patients with less than one year of disease evolution, severe motor fluctuations or dyskinesia, a tremor subscore (items 20 and 21) above 2 on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III, undergoing deep brain stimulation or suffering from depression (as defined by the DSM-IV criteria for use in PD (Marsh et al., 2006)) or dementia (as defined by the Movement Disorders Society criteria (Emre et al., 2007)) were excluded. According to the results of the cognitive evaluation, PD patients were categorized into two groups as follows: 16 PD-MCI patients (MCI+) and 16 PD-no-MCI patients (MCI-), as defined by the level-I criteria of the Movement Disorder Society Task Force (Litvan et al., 2012).

Sixteen healthy controls (HC) (9 females, 7 males) also participated. They were matched as closely as possible to patients with regard to age, gender and educational level. HC underwent the same cognitive examination in order to exclude mild cognitive impairment or dementia.

All participants gave their informed consent to participation. The study protocol was approved by the local institutional review board ("Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV", reference 2012-A00455-38).

Table 1 summarizes the participants' demographic and clinical features.

	HC n = 16	MCI- n = 16	MCI+ n = 16	p
Age (years)	61.7 (6.4)	63 (6.2)	63.1 (8.1)	NS
Gender ratio (M/F)	7/9	8/8	10/6	NS
Duration of formal education (years)	12.2 (1.6)	11.7 (3.1)	10.2 (2.1)	NS
Mattis Dementia Rating Scale (out of 144)	141.1 (1.5)	141.4 (2.1)	135.4 (2.6)	*§
MADRS score (out of 60)	1.4 (1.9)	2.6 (2.8)	3.7 (3.3)	NS
LARS score (out of -36)	-27 (1.7)	-27.8 (1.4)	-25.7 (1.4)	NS
UPDRS III score (out of 108)	NA	11.2 (5.3)	23.2 (7.8)	*
UPDRS IV score (out of 23)	NA	2.8 (3.3)	2.7 (3)	NS
Hoehn and Yahr score (out of 5)	NA	1.6 (0.5)	2.3 (0.6)	*
Time since disease onset (years)	NA	8 (5.2)	7,4 (5.2)	NS
LED-levodopa (mg/d)	NA	597 (521)	642 (654)	NS
LED-dopamine agoniste (mg/d)	NA	207 (175)	255 (182)	NS
Total LED-levodopa + dopamine agonists + rasagiline (mg/d)	NA	855.1 (531)	929.1 (689)	NS

Table 1: Clinical and demographic features of Parkinson's disease patients and healthy controls.

Values are expressed as mean (*SD*). For comparison between the three groups, p values were determined in one-factor ANOVA, followed up by post hoc analyses (t-tests) when appropriate. For comparisons between MCI- and MCI+ groups, p values were determined by t-tests. For the gender ratio, a χ^2 test was applied. NS: no significant; *: MCI + vs. MCI -, $p < 0.05$; §: MCI + vs. HC, $p < 0.05$.

UPDRS scores were determined in the “on” state. MCI-: PD-no-MCI patients; MCI+: PD-MCI patients; MADRS: Montgomery and Asberg Depression Rating Scale; LARS: Lille Apathy Rating Scale; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; LED: levodopa equivalence dose; NA: not applicable. HC: healthy controls; MCI: mild cognitive impairment

TASK

Subjects were comfortably seated and watched a 17-inch computer monitor placed 150 cm in front of them. Each session included a control task and a startle-continuous performance test (CPT) task; the procedure has been fully described elsewhere (Annic et al., 2014). Briefly, the startling acoustic stimulus (the pulse) was a 110 dB, 40 ms burst of white noise with a near instantaneous rise/fall time. It was presented binaurally through headphones (TDH39). Prior

the beginning of each task, the subjects were told that they would occasionally hear a brief burst of noise (the pulse) through the headphones but did not need to pay attention to it.

During the control task, participants were instructed to watch a series of 140 “O” letters presented briefly and in rapid succession on the monitor. Ten pulses were randomly delivered during the presentation, with an inter-pulse interval ranging from 18 to 30 s (mean: 24 s). The pulses were not temporally related to the visual stimuli.

After the control task, participants performed the startle-CPT task (Figure 1; for a detailed description, see Annic et al. (2014)). A series of letters ("O", "A" or "X") was presented on the monitor and participants were instructed to press a response button as quickly as possible with the right index finger every time they saw the letter "X" immediately after the cue letter "A". Participants were not informed that symbols might appear among letters. During this CPT task, 30 auditory pulses were delivered: 10 after the letter “A” (the to-be-attended prepulse), 10 after the letter “O” (the to-be-ignored prepulse) and 10 after a symbol (the unexpected prepulse, capturing the participant’s attention). Fifteen of the 30 sounds were delivered 400 ms after the visual stimulus (i.e., with a short-lead interval) and fifteen were delivered 1000 ms after the visual stimulus (i.e., with a long-lead interval). To limit anticipation and habituation, pulses were delivered at variable intervals and with at least fourteen seconds between two pulses. Two blocks (each of 360 trials) of the startle-CPT task were administered. The task blocks were preceded by a practice CPT-only block during which 20 visual stimuli (the letters “O”, “X” and “A”) were presented to the participants, along with one example of an A-X sequence.

The mean response time (in ms), the number of hits and the number of false alarms were recorded.

EEG ANALYSIS

The EEG data were analyzed with ASA® software. The EEG signal was band-pass filtered between 0.1 and 30 Hz, and ocular artifacts were detected and removed off-line using the software's principle components analysis procedure. The induced response to the pulse was assessed by calculating event-related spectral perturbation (ERSP) and intertrial coherence (ITC) measures thanks to a time-frequency analysis.

Time-frequency analysis

The EEG's power was measured using the EEGLab toolbox for MATLAB software (Delorme et al., 2004). Specifically, we relied on the EEGLab function "new-timef" to calculate ERSP and ITC. Briefly, EEGLab computes the power spectrum over a sliding latency window, for each epoch, normalizes each of the latter against the respective mean baseline spectrum and then averages over the trials. Each trial contains samples from -500 ms before and 1000 ms after the pulse. The 200 ms interval prior to the pulse was used as the baseline for computing the ERSP. The ERSP image provides a color code with each image pixel indicating the power (in dB) achieved at a given frequency f and latency t relative to the pulse onset. Typically, for n trials, if $F_k(f, t)$ is the spectral estimate of trial k at frequency f and time t , then:

$$\text{ERSP}(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n |F_k(f, t)|^2$$

To compute $F_k(f, t)$, ERSP calculation relied on both fast Fourier transform (at the lowest frequency) and wavelet decomposition (at the highest frequency). Using the standard setting in EEGLab, cycles increase linearly with frequency from 0 for fast Fourier transform (same window width at all frequencies) to 1 for wavelet (same number of cycles at all frequencies). Specifically, the cycles were set to [2.5, 0.5], that is to say that the software uses 2.5 cycles at the lowest frequency and 9.375 cycles at the highest. A baseline-normalized ERSP was obtained during the control task and for each lead interval (400 and 1000 ms) after each type

of prepulse (“A”, “O” and symbol) during the startle-CPT task. Apart from the baseline-normalized spectral power value (expressed in dB), the spectral power was also expressed as an absolute value (mV²/Hz). Indeed, to calculate the percentage PPI of the power for a given frequency domain, we chose to use the absolute value of the power in mV²/Hz (not the ERSP value in dB) because the baseline period (used to calculate ERSP) was differed between the control session and the startle-CPT test session. The percentage PPI of the absolute power for the frequency domains was calculated according to the equation:

$$100 \times \frac{(\text{absolute power in the control session} - \text{absolute power in the test session})}{\text{absolute power in the control session}}$$

Following calculation of the ERSP, the ITC was computed in order to (i) evaluate the effect of the prepulse on intertrial phase variability phase variability and (ii) determine whether any abnormalities in ERSP power were due to impairments in phase variability. To compute ITC, the complex output of the baseline-normalized ERSP was divided by its complex norm (i.e. the absolute value), which was then averaged across trials. The complex norm of this averaged value yields the ITC for different time and frequency points. Using the same notation as above, the ITC is defined as:

$$\text{ITC}(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \frac{Fk(f, t)}{|Fk(f, t)|} \text{ where } | \cdot | \text{ represents the complex norm.}$$

The values of ITC range from 0 (absence of synchronization) to 1 (perfect synchronization, i.e. intertrial phase reproducibility at a given latency).

The following frequency domains were assessed: theta (4-7 Hz), alpha (8-12 Hz), beta1 (13-20 Hz), beta2 (20-30 Hz).

The mean power and the ITC values were calculated at Cz over the time window 75–300 ms after the pulse.

STATISTICAL ANALYSIS

The Kolmogorov–Smirnov test was used to check for the normality of data distributions.

Behavioral performance

As the distribution differed from normality, Kruskal-Wallis tests were used to compare reaction times, percentage of correct answers and number of false alarms between HC, MCI- and MCI+ patients. The significance threshold was set to $p < 0.05$.

Prepulse inhibition of the spectral power and ITC values

Two-factor repeated-measures analyses of variance (ANOVAs) were performed separately for each lead interval and each frequency domain, with group (HC, MCI-, MCI+) as a between-group factor. The within-group factors were:

- prepulse type (“A”, “O” or symbol) for PPI of the spectral power
- condition (“control”, “A”, “O” or symbol) for ITC values

When required, post-hoc analyses with a Bonferroni correction were performed. For comparisons between MCI- and MCI+ group, results were adjusted for UPDRS III score. The significance threshold was set to $p < 0.05$ for all analyses.

RESULTS

Except for behavioral performance, all data were normally distributed. Data are presented as the mean and standard deviation (*SD*).

BEHAVIORAL PERFORMANCE

The mean and standard deviation of behavioral results are shown in Table 2. Kruskal-Wallis tests revealed no significant group differences in terms of reaction time, number of false alarms and percentage of correct answers.

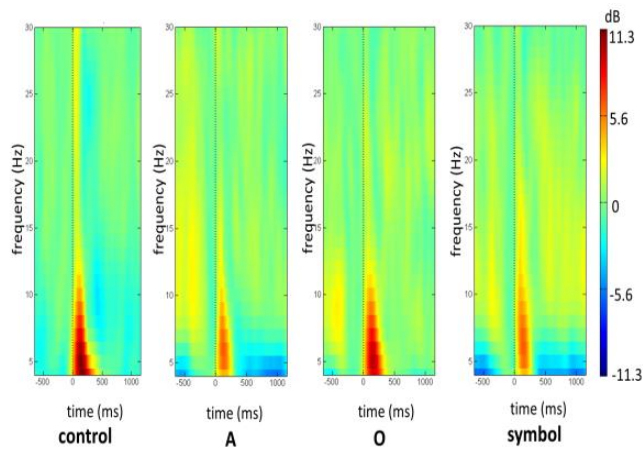
	HC	MCI-	MCI+	p
Reaction time (ms)	508.8 (106)	489.6 (53.5)	483.7 (61.6)	0.5
Percentage of correct responses (%)	97.5 (2.5)	93.6 (9.2)	92.9 (8.1)	0.3
Number of false alarms	1.8 (2.4)	2 (2.5)	4.6 (6.8)	0.4

Table 2: Behavioral performance of the healthy controls (HC), PD-no-MCI (MCI-) and PD-MCI (MCI+) patients. MCI: mild cognitive impairment. Values are expressed as mean (*SD*). p values were determined with Kruskal-Wallis tests.

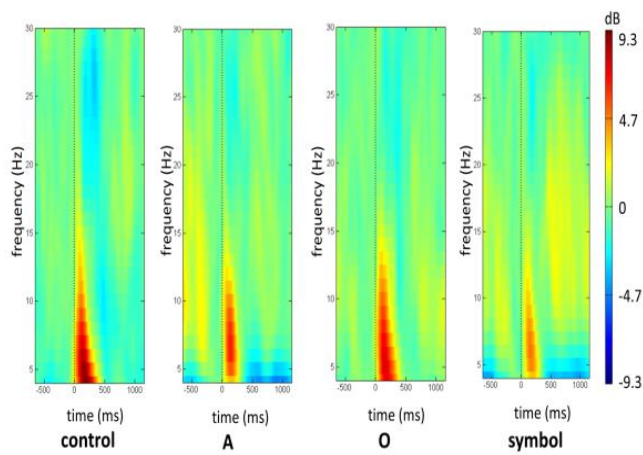
PPI OF THE SPECTRAL POWER

Figure 2 (A to C) shows the grand average ERSP obtained at Cz during the control session (i.e. when the pulse alone occurs), and during the startle-CPT task (when the pulse is preceded by an “A”, “O” or “symbol” prepulse) with a lead interval of 400 ms. Figure 2 (D to G) shows the mean (*SD*) percentage PPI of the spectral power for each frequency band (theta, alpha, beta1 and beta2) for the lead interval of 400 ms, for HC, MCI- and MCI+ patients. Similarly, results obtained for the lead interval of 1000 ms are shown in Figure 3 for the same tasks and frequency bands.

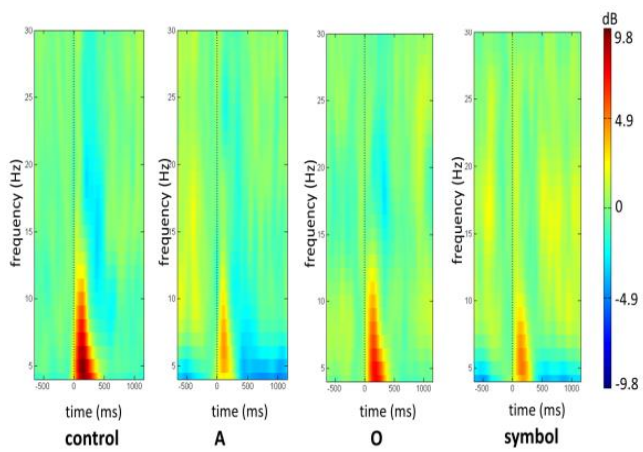
The 400 ms prepulse-pulse interval



A healthy controls



B MCI-



C MCI+

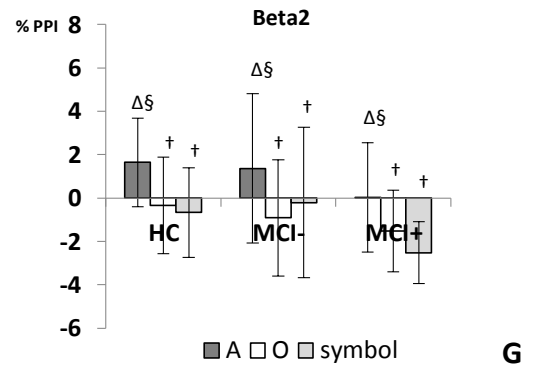
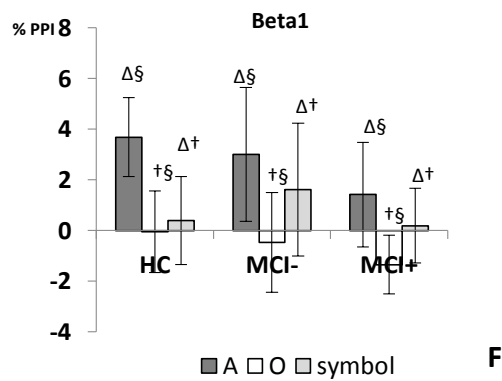
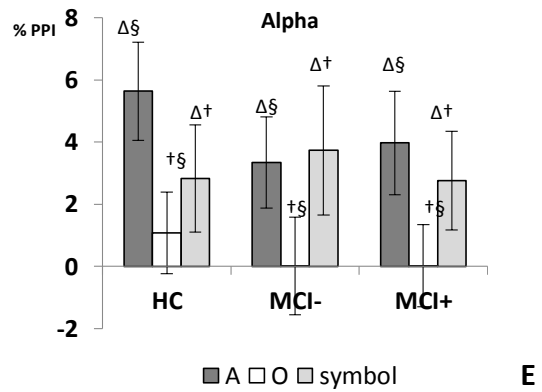
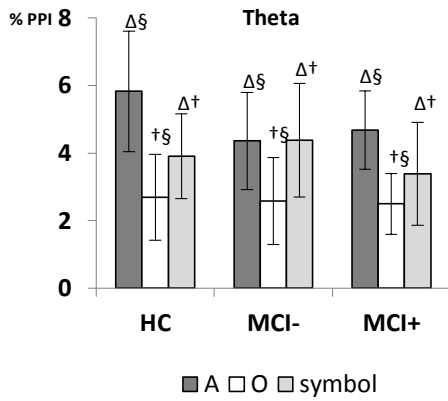


Figure 2: Grand average of the ERSP at lead interval of 400 ms, for HC (2A), PD-no-MCI (MCI-) (2B), PD-MCI patients (MCI+) (2C) over the whole epoch (from 500 ms prior to the pulse presentation to 1000 ms after the pulse, on the x axis) and over the whole frequency spectrum (in Hz, on the y axis), showing decibel changes in spectral power in response to the pulse presentation ($t = 0$ ms). Data were recorded at Cz.

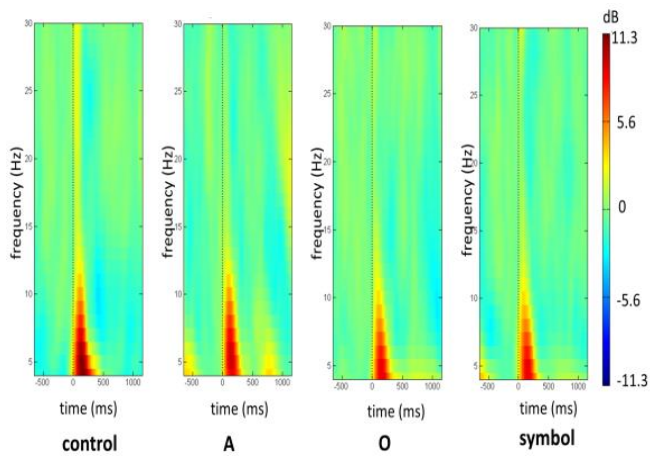
Graphs represent mean inhibition of the spectral power for the theta band (2D), the alpha band (2E), the beta1 band (2F) and the beta2 band (2G) for “A”, “O” and symbol prepulses, for HC, MCI- and MCI+ patients. Mean inhibition of spectral power was calculated between 75 and 300 ms after pulse presentation. Δ : $p < 0.05$ in comparison with the “O” prepulse, \dagger : $p < 0.05$ in comparison with the “A” prepulse, \S : $p < 0.05$ in comparison with the symbol prepulse. The bars indicate the standard error. PPI: prepulse inhibition, HC: healthy controls, MCI: mild cognitive impairment.

Control: presentation of the pulse alone, A: when pulse is preceded par the “A” prepulse, O: when pulse is preceded par the “O” prepulse, symbol: when pulse is preceded par the symbol prepulse.

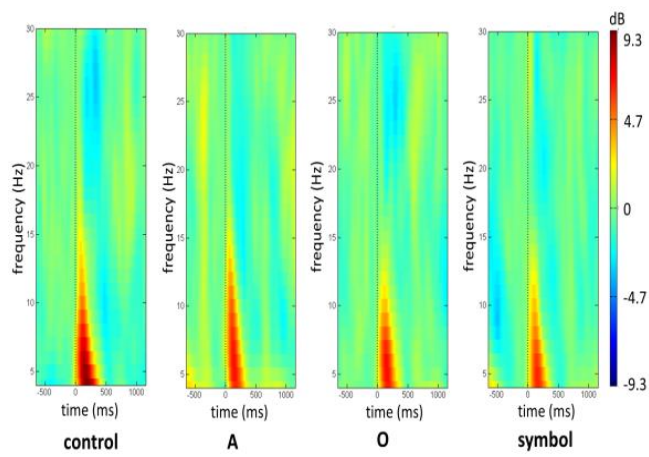
For the theta, alpha, beta1 and beta2 bands, an ANOVA revealed a significant main effect of “prepulse type” (for the theta band, $F_{(2, 90)} = 26$, $p < 0.001$; for the alpha band, $F_{(2, 90)} = 38.9$, $p < 0.001$; for the beta1 band; $F_{(2, 90)} = 24.7$, $p < 0.001$; for the beta2 band, $F_{(2, 90)} = 11.6$, $p <$

0.001) but no effect of “group” nor significant “prepulse type x group” interaction. For the theta, alpha and beta1 bands, further comparisons with t-tests revealed that the PPI was greater after an "A" prepulse than after an "O" prepulse (for the theta band, $t_{47} = 7.1$, $p < 0.001$; for the alpha band, $t_{47} = 8.8$, $p < 0.001$; for the beta1 band, $t_{47} = 6.4$, $p < 0.001$), greater after a “symbol” prepulse than after an “O” prepulse (for the theta band, $t_{47} = 3.9$, $p < 0.001$; for the alpha band, $t_{47} = 6.1$, $p < 0.001$; for the beta1 band, $t_{47} = 3.3$, $p = 0.002$), and greater after an “A” prepulse than after a “symbol” prepulse (for the theta band, $t_{47} = 3.1$, $p = 0.003$; for the alpha band, $t_{47} = 2.3$, $p = 0.02$; for the beta1 band, $t_{47} = 3.9$, $p < 0.001$). For the beta2 band, further comparisons revealed that the PPI was greater after an "A" prepulse than after an "O" prepulse ($t_{47} = 3.76$, $p < 0.001$), and greater after an “A” prepulse than after a “symbol” prepulse ($t_{47} = 4.2$, $p < 0.001$). There were no significant differences between the “O” and “symbol” prepulses ($t_{47} = 0.47$, $p = 0.63$).

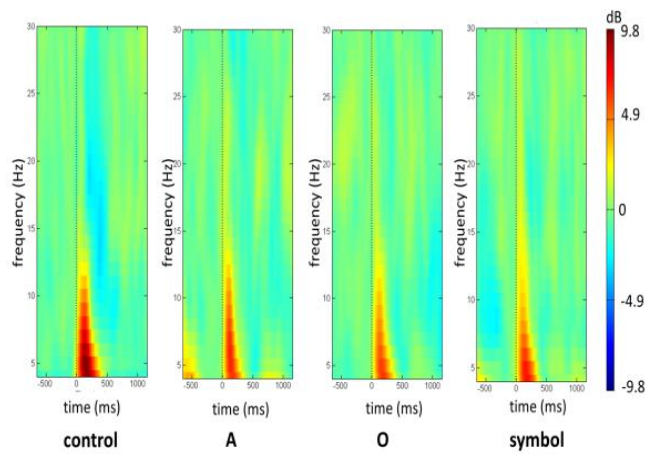
The 1000 ms prepulse-pulse interval



A healthy controls



B MCI-



C MCI+

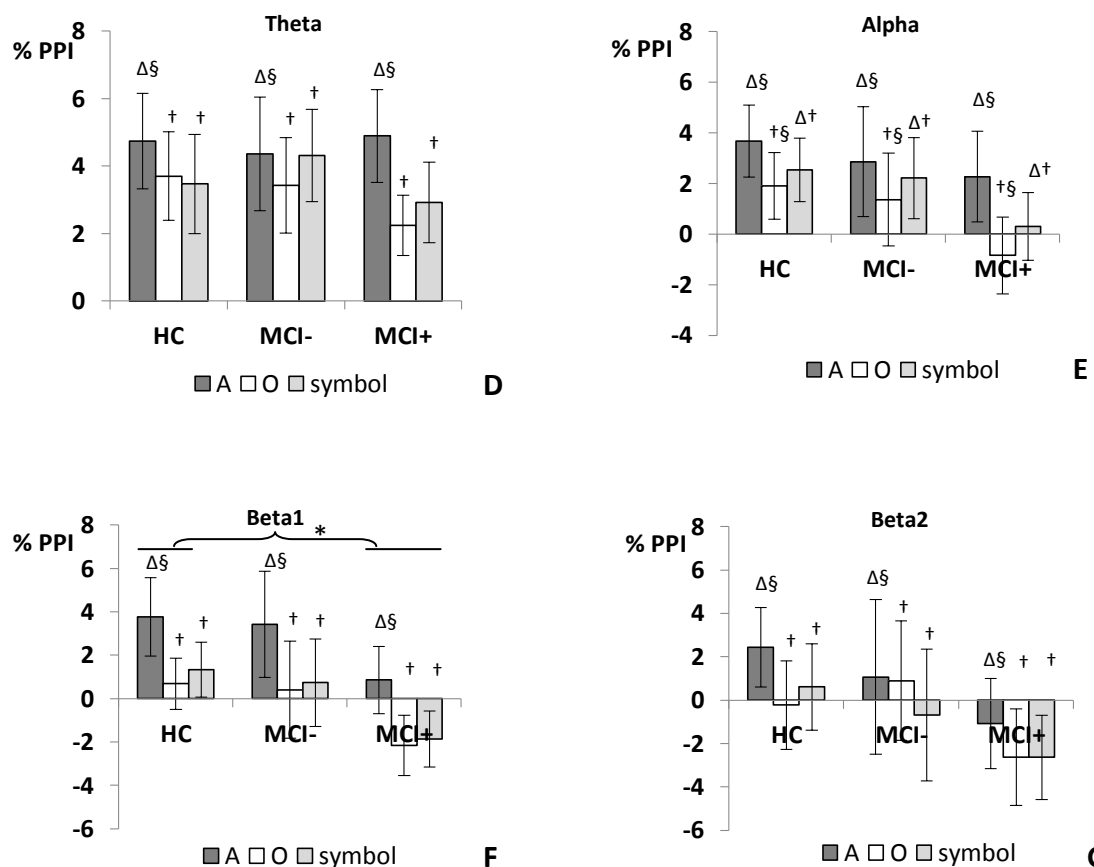


Figure 3: Grand average of the ERSP at lead interval of 1000 ms, for HC (3A), PD-no-MCI (MCI-) (3B), PD-MCI patients (MCI+) (3C) over the whole epoch (from 500 ms prior to the pulse presentation to 1000 ms after the pulse, on the *x* axis) and over the whole frequency spectrum (in Hz, on the *y* axis), showing decibel changes in spectral power in response to the pulse presentation (*t* = 0 ms). Data were recorded at Cz.

Graphs represent mean inhibition of the spectral power for the theta band (3D), the alpha band (3E), the beta1 band (3F) and the beta2 band (3G) for “A”, “O” and symbol prepulses, for HC, MCI- and MCI+ patients. Mean inhibition of spectral power was calculated between 75 and 300 ms after pulse presentation. Δ: *p* < 0.05 in comparison with the “O” prepulse, †: *p* < 0.05 in comparison with the “A” prepulse, §: *p* < 0.05 in comparison with the symbol prepulse. The bars indicate the standard error. PPI: prepulse inhibition, HC: healthy controls, MCI: mild cognitive impairment.

Control: presentation of the pulse alone, A: when pulse is preceded par the “A” prepulse, O: when pulse is preceded par the “O” prepulse, symbol: when pulse is preceded par the symbol prepulse.

For the theta, alpha and beta2 bands, an ANOVA revealed a significant main effect of “prepulse type” (for the theta band, $F_{(2, 90)} = 12.7, p < 0.001$; for the alpha band, $F_{(2, 90)} = 11.3, p < 0.001$; for the beta2 band, $F_{(2, 90)} = 8.6, p < 0.001$) but no effect of “group” nor significant “prepulse type x group” interaction. For the theta and beta2 bands, further comparisons revealed that the PPI was greater after an "A" prepulse than after an "O" prepulse (for the theta band, $t_{47} = 4.8, p < 0.001$; for the beta2 band, $t_{47} = 2.9, p = 0.005$), and greater after an “A” prepulse than after a “symbol” prepulse (for the theta band, $t_{47} = 2.9, p = 0.005$; for the beta2 band, $t_{47} = 4, p < 0.001$). The other comparisons were not significant ($p > 0.05$). For the alpha band, further comparisons revealed that the PPI was greater after an "A" prepulse than after an "O" prepulse ($t_{47} = 4.3, p < 0.001$), greater after an “A” prepulse than after a “symbol” prepulse ($t_{47} = 2.7, p = 0.009$) and greater after a “symbol” prepulse than after an “O” prepulse ($t_{47} = 2.2, p = 0.02$). For the beta1 band, an ANOVA revealed a significant main effect of “prepulse type” ($F_{(2, 90)} = 42.7, p < 0.001$) and “group” ($F_{(2, 45)} = 4.1, p = 0.02$) but no significant “prepulse type x group” interaction ($F_{(4, 90)} = 0.05, p = 0.9$). Further comparisons revealed that the PPI was greater after an "A" prepulse than after an "O" prepulse ($t_{47} = 8.4, p < 0.001$), and greater after an “A” prepulse than after a “symbol” prepulse ($t_{47} = 7.3, p < 0.001$). There were no significant differences between the “O” and the “symbol” prepulses ($t_{47} = 1.2, p = 0.2$). Greater PPI was found for HC group than MCI+ group ($t_{94} = -4.6, p < 0.001$), and for MCI- group than MCI+ group ($t_{94} = -3.2, p = 0.002$). There were no significant differences between the MCI- group and the HC group ($t_{94} = -0.5, p = 0.6$). After adjusting for UPDRS III score, no significant difference was found between both PD groups ($p > 0.05$).

THE ITC

Figure 4 shows the mean (*SD*) ITC value obtained for the control condition and for “A”, “O” and symbol prepulses, for each frequency band (theta, alpha, beta1 and beta2) at 400 ms lead interval, for HC, MCI- and MCI+ patients. Similarly, results obtained for the lead interval of 1000 ms are shown in Figure 5 for the same conditions and frequency bands.

The 400 ms prepulse-pulse interval

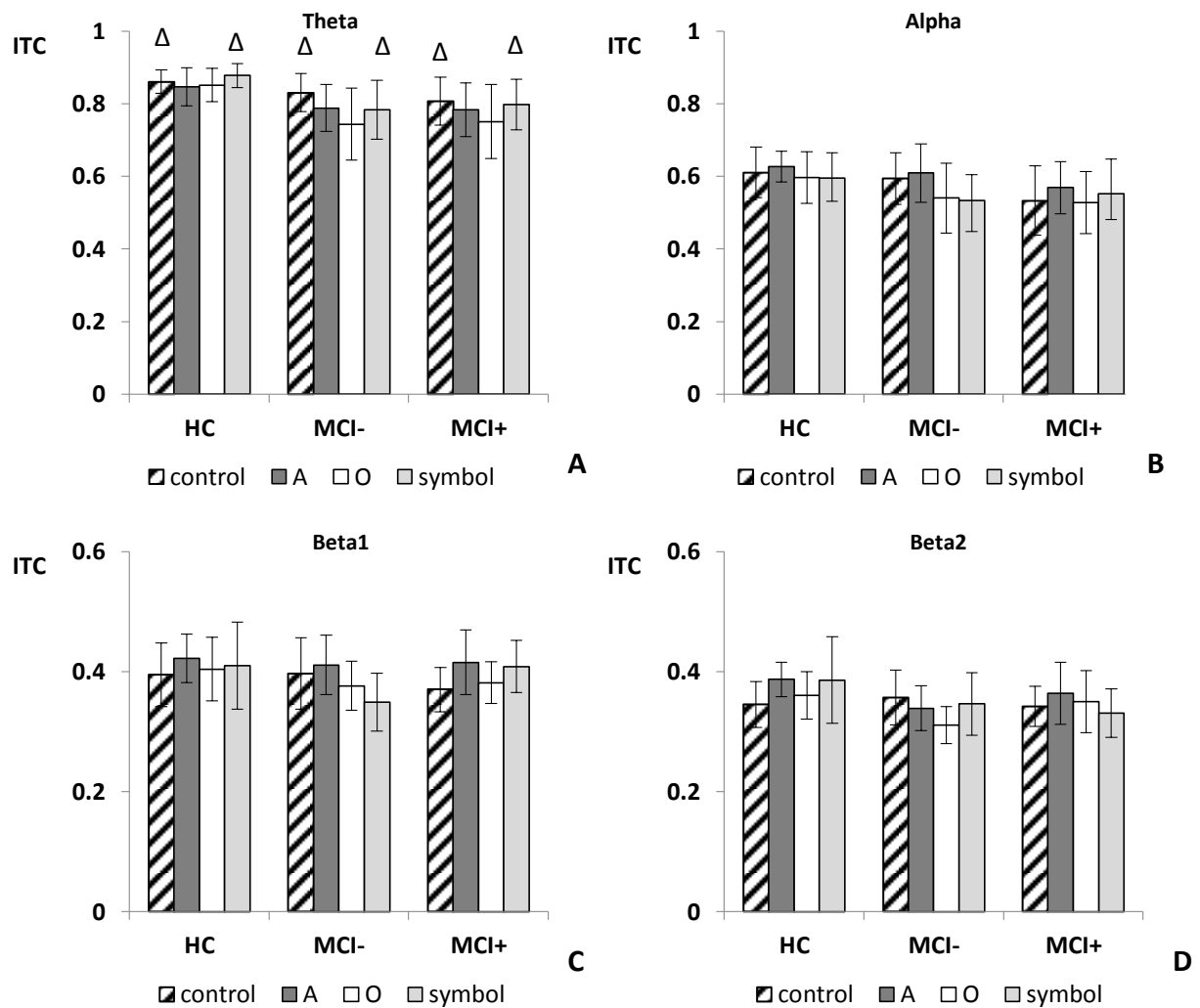


Figure 4: The mean ITC value for the theta band (4A), the alpha band (4B), the beta1 band (4C) and the beta2 band (4D) at 400 ms lead interval for the control condition and for “A”, “O” and symbol prepulses, for HC, PD-no-MCI (MCI-), PD-MCI patients (MCI+). The mean ITC value was calculated between 75 and 300 ms after pulse presentation. Δ : $p < 0.05$ in comparison with the “O” prepulse. The bars indicate the standard error. ITC: intertrial coherence, HC: healthy controls; MCI: mild cognitive impairment.

For the alpha, beta1 and beta2 bands, there was no effect of the “condition” or the “group” as well as no significant “condition x group” interaction ($p > 0.05$). For the theta band, an ANOVA revealed a significant main effect of “condition” ($F_{(3, 135)} = 4, p = 0.01$) but no main effect of “group” ($F_{(1, 45)} = 2, p = 0.14$) nor “condition x group” interaction ($F_{(6, 135)} = 0.9, p = 0.48$). Further comparisons revealed that the ITC was greater when the pulse was presented alone (during the control session) than after an “O” prepulse ($t_{47} = 2.9, p = 0.005$), and greater after a “symbol” prepulse than after an “O” prepulse ($t_{47} = 2.7, p = 0.008$). The other comparisons were not significant ($p > 0.05$).

The 1000 ms prepulse-pulse interval

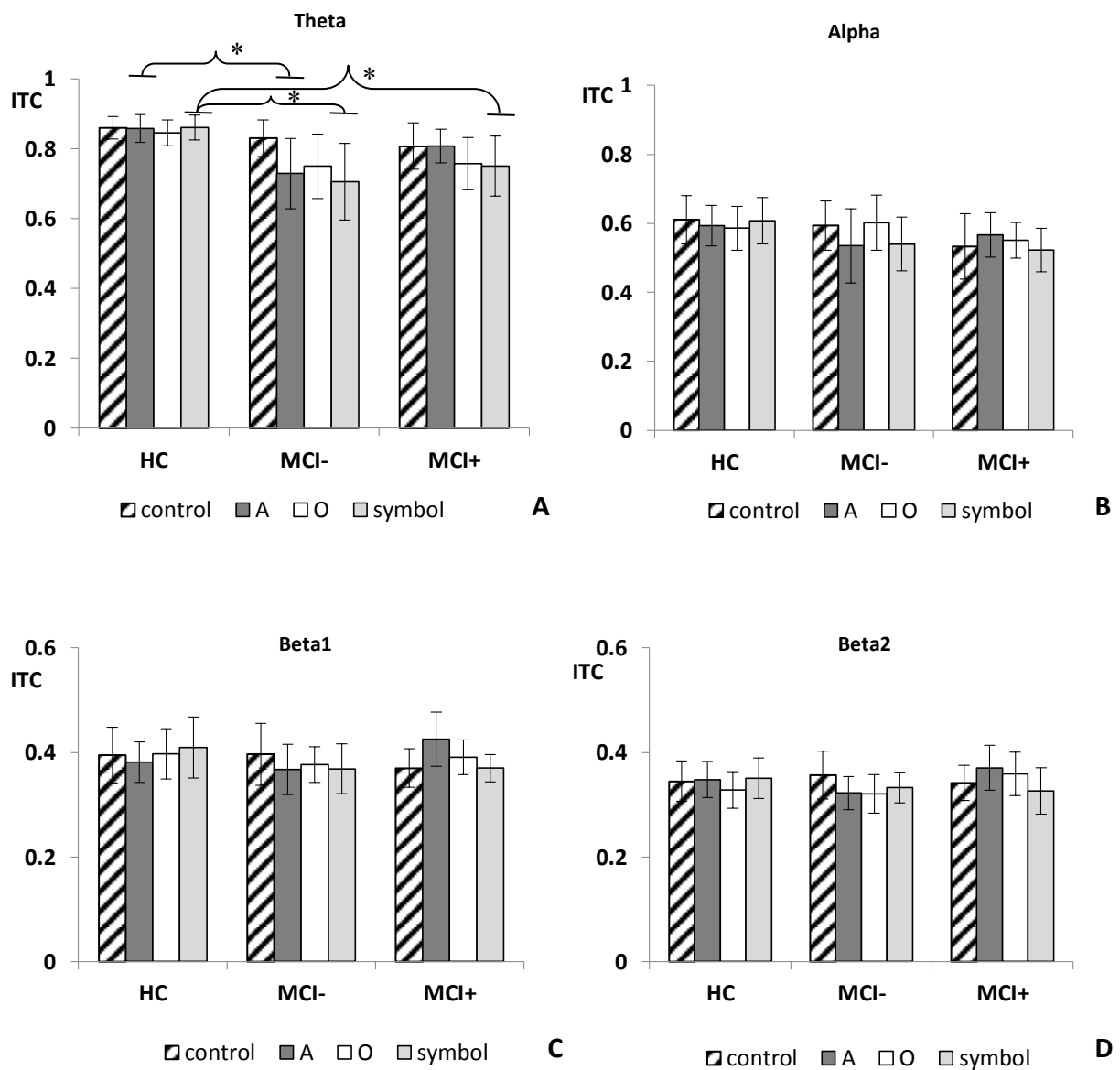


Figure 5: The mean ITC value for the theta band (5A), the alpha band (5B), the beta1 band (5C) and the beta2 band (5D) at 1000 ms lead interval for the control condition and for “A”, “O” and symbol prepulses, for HC, PD-no-MCI (MCI-), PD-MCI patients (MCI+). The mean ITC value was calculated between 75 and 300 ms after pulse presentation. Asterisks indicate significant differences ($p < 0.05$). The bars indicate the standard error. ITC: intertrial coherence, HC: healthy controls; MCI: mild cognitive impairment.

For the theta band, an ANOVA revealed a significant main effect of “condition” ($F_{(3, 135)} = 6$, $p = 0.001$), a significant “condition x group” interaction ($F_{(6, 135)} = 2.7$, $p = 0.01$) and a trend towards a main effect of “group” ($F_{(1, 45)} = 2.9$, $p = 0.06$). Further comparisons with t-tests revealed that ITC was greater when the pulse was presented alone (during the control session)

than after an “A” prepulse ($t_{47} = 2$, $p = 0.04$), an “O” prepulse ($t_{47} = 3.3$, $p = 0.001$) or a “symbol” prepulse ($t_{47} = 3.5$, $p = 0.001$). The other comparisons were not significant ($p > 0.05$). After an “A” prepulse, ITC was lower for MCI- group than for HC group ($t_{30} = -2.3$, $p = 0.02$). After a “symbol” prepulse, ITC was lower for MCI- group than for HC group ($t_{30} = -2.6$, $p = 0.01$), and for MCI+ group than for HC group ($t_{30} = -2.3$, $p = 0.02$). After an “O” prepulse, ITC was lower for MCI+ group than for HC group ($t_{30} = -2.1$, $p = 0.04$).

In the alpha, beta1 and beta2 bands, there was no significant effect of the “condition”, of the “group” or significant “condition x group” interactions ($p > 0.05$).

DISCUSSION

In the present study, we sought to investigate the mechanisms of attentional impairment in PD. To this end, we used an active PPI paradigm and recorded the induced response to an auditory irrelevant information (the pulse, in this case) in MCI- and MCI+ PD patients who were closely matched to healthy controls. Our results show that at a prepulse-pulse interval of 1000 ms, lower inhibition of beta1 oscillations was observed in the MCI+ patients in contrast to the healthy controls. Moreover, at a prepulse-pulse interval of 1000 ms, analysis of ITC indicated that the MCI- patients showed attenuated phase-locked theta activity in comparison with the healthy controls after a to-be-attended and an unexpected prepulse. In contrast to healthy controls, the MCI+ patients exhibited attenuated phase-locked theta activity after a to-be-ignored and an unexpected prepulse. As we were interested in attentional impairment in PD, only main effect of “group” and significant “group x prepulse type” (for the spectral power) or “group x condition” interaction (for the ITC values) will be further discussed.

Hence, by studying spectral power, we demonstrated that, when they are involved in a selective attention task, PD patients exhibited less inhibition of induced brain oscillations than

healthy controls. Indeed, at a prepulse-pulse interval of 1000 ms, we observed a lower inhibition of beta1 oscillations in the MCI+ group than in the HC group. Our first hypothesis, that the inhibition of cortical responses to an irrelevant auditory pulse would be lower in PD patients than in healthy controls, is then partially validated since this result was only found in MCI+ PD patients. This suggests that MCI+ PD patients are impaired when processing irrelevant information but not MCI- patients. Moreover, MCI+ patients not only exhibited less inhibition but even exhibited facilitation in the beta1 frequency band. Such facilitation is unusual at long-lead interval when the pulse and prepulse have different sensory modality (Putman, 1990). Given that (i) beta1 oscillations play an important role in sensory information processing, especially in novelty detection (Haenschel et al., 2000), and (ii) spectral power reflects the number of neurons that discharge synchronously, our result reflects an abnormal deployment of processing resources to the irrelevant stimulus in MCI+ patients. This is in agreement with the increased distractibility observed in PD patients (Dujardin et al., 1999; Machado et al. 2009) and involved in their cognitive deficits. Our second hypothesis, that MCI+ patients would exhibit lower inhibition than MCI- patients, tended to be validated. Indeed, inhibition of beta1 oscillations was significantly lower in the MCI+ than in the MCI- group but this group difference disappeared after adjusting for the UPDRS motor score. However, the absence of “group x prepulse type” interaction regardless of the frequency bands suggests that attentional modulation of PPI of the induced brain oscillations did not differ in both PD patient groups. This contrasts with the results of the clinical neuropsychological assessments where the MCI+ patients exhibited significantly lower scores than the MCI- patients on tests assessing attention and executive functions (see Supplementary Material). Moreover, relationships between PPI and executive functions have previously been reported, with greater PPI associated with better performance (Bitsios et al., 2005; Csomor et al., 2008; Giakoumaki et al., 2008).

By studying the ITC, we observed differences between both PD patient groups. Indeed, at a prepulse-pulse interval of 1000 ms, our data showed reduced theta phase-locked activity in PD patients, only in the startle-CPT task. More precisely, MCI- patients had reduced phase-locked theta when both the to-be-attended and unexpected prepulses preceded the pulse although MCI+ patients exhibited reduced phase-locked theta only when an “A” prepulse preceded the pulse. Given the link between synchronized theta activity and focused attention (Basar et al., 2001), these results suggest that both goal-directed and stimulus-driven attention are impaired in PD patients.

Our results are difficult to compare with the literature data because to date, no active PPI has been used to evaluate sensory gating with a time-frequency analysis in PD patients. By evaluating sensory gating with the dual-click paradigm, attenuated ITC in the theta band has been observed in cannabis users (Edwards et al., 2009). Cannabis use is associated with gating disturbances similar to those found in schizophrenia, another basal ganglia disorder (Edwards et al., 2009). Although our experimental design and population differed, our results suggest that sensory gating in basal ganglia disorders, namely PD, is associated with impairment in phase-locked theta activity following irrelevant information. In an attentional task, Tsujimoto et al. (2010) have demonstrated that, in primates, theta oscillations were generated in prefrontal and anterior cingulate cortices. As the pathophysiology of PD is characterized by dysfunction of these structures (Cools et al., 2004; Sawamoto et al., 2008), our results suggest that the generation of neural activity in the theta band is impaired in PD when focused attention is required.

One of the strengths of our study was the absence of difference in terms of educational level, disease evolution and LEDD between both PD patient groups. Moreover, the healthy controls underwent an extensive cognitive evaluation to exclude mild cognitive impairment or dementia. Notwithstanding, we are aware of several limitations. Firstly, the sample size was

probably insufficient to detect other meaningful interactions or group effects. Secondly, dopaminergic treatments were not discontinued during the recording. Dopaminergic drugs, especially dopaminergic agonists, can exert an influence on PPI (Giakoumaki et al., 2007; Swerdlow et al., 2009). Moreover, given that (i) dysfunction of basal ganglia impairs PPI and (ii) dopaminergic treatment in PD is aimed at restoring dopamine depletion in the basal ganglia, leading thus to normalization of the balance between striatal and prefrontal dopamine transmission, dopaminergic medication may have contributed to mitigate group differences. In the present study, PD patients were optimally treated and there was no significant difference considering the LEDD between both patient groups. Testing this active PPI paradigm in the “off” state was a possibility but the resurgence of motor symptoms would have compromised task performance and EEG analysis. Thirdly, our evaluation relied on the attentional modulation of the cortical response to the irrelevant information (pulse). Another line of research could be focused on brain oscillations following the presentation of the prepulse, in order to evaluate sensory processing of the stimulus on which attention was focused.

CONCLUSION

By analyzing changes in spectral power, we demonstrated that PD-MCI patients exhibit a loss of inhibition of beta1 oscillations at long-lead interval. This finding confirms higher distractibility in PD patients. Analysis of intertrial coherence suggests that PD may alter the ability to generate neural oscillations in the theta band when stimulus-driven attention and goal-directed attention are engaged.

REFERENCES

- Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2009;289:18-22.
- Annic A, Bocquillon P, Bourriez JL, Derambure P, Dujardin K. Effects of stimulus-driven and goal-directed attention on prepulse inhibition of the cortical responses to an auditory pulse. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1576-588.
- Basar E, Schurmann M, Sakowitz O. The selectively distributed theta system: functions. *Int J Psychophysiol* 2001;39:197-212.
- Bitsios P, Giakoumaki SG. Relationship of prepulse inhibition of the startle reflex to attentional and executive mechanisms in man. *Int J Psychophysiol* 2005;55:229-41.
- Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;156:234-58.
- Brown RG, Marsden CD. Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain* 1988;111:323-45.
- Campbell LE, Hughes M, Budd TW, Cooper G, Fulham WR, Karayanidis F et al. Primary and secondary neural networks of auditory prepulse inhibition: a functional magnetic resonance imaging study of sensorimotor gating of the human acoustic startle response. *Eur J Neurosci* 2007;26:2327-33.
- Cools R, Robbins TW. Chemistry of the adaptive mind. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2004;362:2871-88.
- Csomor PA, Stadler RR, Feldon J, Yee BK, Geyer MA, Vollenweider FX. Haloperidol differentially modulates prepulse inhibition and p50 suppression in healthy humans stratified for low and high gating levels. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:497-512.
- Dawson ME, Hazlett EA, Filion DL, Nuechterlein KH, Schell AM. Attention and schizophrenia: impaired modulation of the startle reflex. *J Abnorm Psychol* 1993;102:633-41.
- De Rijk M.C., Launer L.J., Berger K., Breteler M.M., Dartigues J.F., Baldereschi M., Fratiglioni L., Lobo A., Martinez-Lage J., Trenkwalder C. et Hofman A., Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 2000. 54 (11 Suppl 5): p. S21-3.
- Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 2004;134:9-21.
- Desimone R, Duncan J. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci* 1995;18:193-222.
- Dujardin K, Degreef JF, Rogelet P, Defebvre L, Destee A. Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 1999;246:783-8.
- Edwards CR, Skosnik PD, Steinmetz AB, O'Donnell BF, Hetrick WP. Sensory gating impairments in heavy cannabis users are associated with altered neural oscillations. *Behav Neurosci* 2009;123:894-904.
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:689-707.

- Filion DL, Dawson ME, Schell AM. Modification of the acoustic startle-reflex eyeblink: a tool for investigating early and late attentional processes. *Biol Psychol* 1993;35:185-200.
- Filion DL, Dawson ME, Schell AM. The psychological significance of human startle eyeblink modification: a review. *Biol Psychol* 1998;47:1-43.
- Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004;127:550-60.
- Giakoumaki SG, Roussos P, Bitsios P. Improvement of prepulse inhibition and executive function by the COMT inhibitor tolcapone depends on COMT Val158Met polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:3058-68.
- Giakoumaki SG, Roussos P, Frangou S, Bitsios P. Disruption of prepulse inhibition of the startle reflex by the preferential D(3) agonist ropinirole in healthy males. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;194:289-95.
- Haenschel C, Baldeweg T, Croft RJ, Whittington M, Gruzelier J. Gamma and beta frequency oscillations in response to novel auditory stimuli: A comparison of human electroencephalogram (EEG) data with in vitro models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:7645-50.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Zhang J, Newmark RE, Glanton CF, Zelmanova Y et al. Frontal-striatal-thalamic mediodorsal nucleus dysfunction in schizophrenia-spectrum patients during sensorimotor gating. *Neuroimage* 2008;42:1164-77.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. T Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-84.
- Kalaitzakis ME, Pearce RK. The morbid anatomy of dementia in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2009;118:587-98.
- Kastner S, Ungerleider LG. Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:315-41.
- Kedzior KK, Koch M, Basar-Eroglu C. Prepulse inhibition (PPI) of auditory startle reflex is associated with PPI of auditory-evoked theta oscillations in healthy humans. *Neurosci Lett* 2006;400:246-51.
- Kedzior KK, Koch M, Basar-Eroglu C. Auditory-evoked EEG oscillations associated with prepulse inhibition (PPI) of auditory startle reflex in healthy humans. *Brain Res* 2007;1163:111-8.
- Kish S.J., Shannak K. et Hornykiewicz O., Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 1988;318:876-80.
- Kumari V, Antonova E, Zachariah E, Galea A, Aasen I, Ettinger U et al. Structural brain correlates of prepulse inhibition of the acoustic startle response in healthy humans. *Neuroimage* 2005;26:1052-8.
- Kumari V, Gray JA, Geyer MA, ffytche D, Soni W, Mitterschiffthaler MT et al. Neural correlates of tactile prepulse inhibition: a functional MRI study in normal and schizophrenic subjects. *Psychiatry Res* 2003;122:99-113.
- Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012;27:349-56.
- Machado L, Devine A, Wyatt N. Distractibility with advancing age and Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2009;47:1756-64.

- Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 2006;21:148-58.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1239-45.
- Perlstein WM, Fiorito E, Simons RF, Graham FK. Lead stimulation effects on reflex blink, exogenous brain potentials, and loudness judgments. *Psychophysiology* 1993;30:347-58.
- Perlstein WM, Simons RF, Graham FK. Prepulse effects as a function of cortical projection system. *Biol Psychol* 2001;56:83-111.
- Perriol MP, Dujardin K, Derambure P, Marcq A, Bourriez JL, Laureau E et al. Disturbance of sensory filtering in dementia with Lewy bodies: comparison with Parkinson's disease dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:106-8.
- Putman LE. Great expectations: anticipatory responses of the heart and brain. In: Rohrbaugh, J.W., Parasuraman, R., Johnson, R., Jr. (Eds.), *Event-Related Brain Potentials: Basic Issues and Applications*. Oxford University Press, New York, 1990 pp. 109–129.
- Sawamoto N, Piccini P, Hotton G, Pavese N, Thielemans K, Brooks DJ. Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain* 2008;131:1294-302.
- Swerdlow NR. Cortico-striatal substrates of cognitive, motor and sensory gating: speculations and implications for psychological function and dysfunction. In: Panksepp J (ed) *Advances in biological psychiatry*, vol 2. JAI Press, Greenwich, Conn., 1996 pp 179–208.
- Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;156:194-215.
- Swerdlow NR, Lelham SA, Sutherland Owens AN, Chang WL, Sassen SD, Talledo JA. Pramipexole effects on startle gating in rats and normal men. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;205:689-98.
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:2649-53.
- Tsujimoto T, Shimazu H, Isomura Y, Sasaki K. Theta oscillations in primate prefrontal and anterior cingulate cortices in forewarned reaction time tasks. *J Neurophysiol* 2010;103:827-43.
- Valls-Sole J, Munoz JE, Valldeoriola F. Abnormalities of prepulse inhibition do not depend on blink reflex excitability: a study in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1527-36.
- Zoetmulder M, Biernat HB, Nikolic M, Korbo L, Friberg L, Jennum PJ. Prepulse inhibition is associated with attention, processing speed, and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2014;4:77-87.

Supplementary Material

COGNITIVE STATUS

Overall cognitive status was assessed in terms of the score on the Mattis dementia rating scale (Mattis, 1976).

Memory was assessed using (i) the forward and backward digit span and (ii) the French version of the Grober and Buschke 16-item free/cued word learning and recall test (Van der Linden et al., 2004). Performance was assessed in terms of the number of words (out of 16) immediately recalled at learning, the total number of words (out of 48) correctly recalled after the three free recall trials and the total number of words (out of 48) correctly recalled after the three free and cued recall trials.

Attention and executive functions were assessed using:

- an oral version of the Symbol Digit Modalities test (Smith, 1982). Subjects were instructed to associate symbols with digits according to a key code. Performance was evaluated in terms of the number of correct responses given in 90 sec.
- a 50-item version of the Stroop word color test (to assess response inhibition). The procedure has been described fully elsewhere (Dujardin et al., 2001). Performance was evaluated in terms of the time needed to complete the test's two phases (naming the color of dots and color names, respectively) and the number of errors in the interference phase (phase 2).
- a letter and number sequencing task, corresponding to an oral version of the Trail Making Test (to assess set shifting) (Dujardin et al., 2001). Performance was evaluated in terms of the time needed to complete the test's two phases (baseline and alternation, respectively) and the number of errors in the alternation phase.
- a word generation task performed over 60 sec and in three conditions (to assess action initiation and working memory updating), i.e. phonemic (letter P), semantic (animals) and alternating (letter T and V, alternatively) conditions.
- the conflicting instructions (out of 3) and the Go/No go (out of 3) tasks of the Frontal Assessment Battery (Dubois et al., 2000).

Anxiodepressive symptoms were assessed on the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery et al., 1979), and apathy on the Lille Apathy Rating Scale (LARS) (Sockeel et al., 2006).

Tests	HC	MCI -	MCI +	p
Overall cognitive status				
<i>Mattis dementia rating scale score (/144)</i>	141.1 (1.5)	141.4 (2.1)	135.4 (2.6)	*§
Main cognitive domains				
<i>Forward Digit span</i>	5.3 (1)	5.8 (1)	5.3 (1)	NS
<i>Backward Digit span</i>	3.6 (0.7)	4.3 (1.2)	3.5 (1)	NS
<i>16-item free/cued word learning and recall test: immediate recall (/16)</i>	15.5 (0.7)	15.6 (0.6)	15.3 (1)	NS
<i>16-item free/cued word learning and recall test: Total Free Recall (/48)</i>	31 (4)	31.8 (4.8)	28.3 (6)	NS
<i>16-item free/cued word learning and recall test: Total Free + Cued Recall (/48)</i>	46.8 (1.3)	47.2 (1.5)	46.5 (1.5)	NS
<i>Symbol Digit Modalities test (number of correct responses)</i>	50.6 (7.9)	49 (6)	36.8 (8.8)	*§
<i>Stroop word/color test: time to complete phase 1 (sec)</i>	33.3 (5.4)	29.7 (4.5)	38.6 (7.5)	*§†
<i>Stroop word/color test: time to complete phase 2 (sec)</i>	58.8 (11.6)	50.5 (10.2)	73.1 (17.7)	*§
<i>Stroop word/color test: number of error in phase 2</i>	0.7 (0.7)	0.3 (0.6)	2.1 (2.8)	NS
<i>Letter/Number sequencing: time to complete phase A (sec)</i>	8.8 (2.6)	8.3 (2.1)	9.6 (3)	NS
<i>Letter/Number sequencing: time to complete phase B (sec)</i>	30.3 (11.4)	25 (7.4)	39.1 (13.1)	*§
<i>Letter/Number sequencing: errors</i>	0.1 (0.3)	0 (0.2)	0.4 (0.7)	NS
<i>Word generation task (60 sec): letter "P"</i>	14.8 (4.4)	15.6 (3.7)	9.9 (2.9)	*§
<i>Word generation task (60 sec): Animals</i>	19.6 (4.8)	22.2 (5.2)	16.2 (3.6)	*§
<i>Word generation task (60 sec): Alternating "T"/"V"</i>	12 (2.3)	14.1 (3.7)	9.2 (3)	*§
<i>Conflicting instructions task (/3)</i>	3 (0)	2.9 (0.2)	2.6 (1)	NS
<i>Go/No go task (/3)</i>	2.7 (0.4)	2.7 (0.7)	2.1 (1.1)	NS

Table 1: mean (SD) results of HC, MCI - and MCI + groups at the extensive cognitive assessment. NS: no significant; *: MCI + vs. MCI -, $p < 0.05$; §: MCI + vs. HC, $p < 0.05$; †: MCI- vs. HC, $p < 0.05$. HC: healthy controls; MCI: mild cognitive impairment. As the overall distribution of the score differed from normality Kruskal-Willis tests were used for comparisons between the three groups, followed up by post hoc analyses (Mann-Whitney test) when appropriate.

REFERENCES

Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-6.

Dujardin K, Defebvre L, Grunberg C, Becquet E, Destee A. Memory and executive function in sporadic and familial Parkinson's disease. *Brain* 2001;124:389-98.

Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Bellak L, Karasy T, eds. *Geriatric Psychiatry*. New York: Grune and Stratton, 1976:77-121.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.

Smith A. *Symbol Digit Modalities Test (SDMT)*: Western Psychological Services, 1982.

Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destee A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:579-84.

Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Caliscis F, Wyns C, Adams S. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In: Van der Linden M, GREMEM, eds. *L'évaluation des troubles de la mémoire*. Marseille: Solal, 2004:25-47.

IV. CONCLUSION

A l'issue de cette étude, nous avons montré que les patients parkinsoniens avec MCI présentaient une altération du filtrage sensoriel. Plus précisément, nous avons retrouvé une perte d'inhibition de la puissance spectrale du rythme bêta1 à intervalle *prepulse-pulse* long (1000 ms), quel que soit le type de *prepulse*. Cette observation concorde avec une plus grande distractibilité constatée dans la MP. Par contre, l'analyse de la puissance spectrale ne révèle aucune différence entre les deux groupes de patients, en ce qui concerne la modulation attentionnelle du processus de filtrage sensoriel. L'analyse de l'ITC, à intervalle *prepulse-pulse* long, révèle que la maladie de Parkinson s'accompagne d'une altération dans la génération des oscillations corticales dans la bande de fréquence thêta. En effet, lorsque la capture attentionnelle est engagée, suite à la présentation du *pulse*, les deux groupes de patients (avec et sans MCI) présentent un ITC plus faible que les témoins sains. Nous avons également retrouvé un ITC plus faible lors de la mobilisation volontaire de l'attention, mais de manière surprenante uniquement chez les patients sans MCI.

DISCUSSION GENERALE

L'objectif principal de cette thèse était de mieux identifier la nature des troubles de la sélectivité attentionnelle dans la MP - notamment s'ils sont liés à un défaut de mobilisation volontaire des ressources attentionnelles ou une perturbation de la capture attentionnelle - par une approche neurophysiologique. Pour cela, nous avons choisi d'explorer le processus de filtrage sensoriel, grâce au paradigme d'inhibition par le *prepulse* (PPI). Plus précisément, nous nous sommes intéressés à l'effet de l'orientation de l'attention sur le processus de filtrage sensori-cognitif, en étudiant l'inhibition de la réponse corticale générée par une information non pertinente (*pulse*) lorsque cette dernière était précédée d'un stimulus (*prepulse*) sur lequel l'attention était orientée de manière volontaire ou automatique. Nous faisons l'hypothèse que l'inhibition serait plus faible chez les parkinsoniens que chez les témoins sains. En cas de défaillance de mobilisation volontaire des ressources attentionnelles, nous nous attendions à une inhibition moins importante lorsque les ressources allouées au traitement du *prepulse* mettaient en jeu la mobilisation volontaire de l'attention. En cas de défaut de capture attentionnelle, nous nous attendions à une inhibition moins importante lorsque le traitement du *prepulse* impliquait une capture involontaire des ressources attentionnelles.

Dans un premier temps, il nous a fallu construire un paradigme actif de PPI et le valider chez des sujets sains jeunes. Ce paradigme est original car il dissocie le rôle de la mobilisation volontaire de l'attention et celui de la capture attentionnelle sur le processus de filtrage sensoriel, en enregistrant la réponse corticale évoquée et induite par la présentation du *pulse*. La première partie de notre travail explore ainsi le rôle des deux types d'orientation de l'attention sur la modulation de la réponse corticale au *pulse* chez les sujets sains jeunes. Nous montrons que chaque type d'orientation de l'attention a un rôle spécifique dans la modulation de la réponse corticale.

Pour répondre à l'objectif principal du travail, nous avons recruté des patients parkinsoniens que nous avons appariés à des témoins sains âgés. Le processus de

filtrage sensoriel étant touché par le vieillissement, il nous semblait nécessaire d'étudier d'abord l'effet de l'âge sur la modulation attentionnelle du filtrage sensori-cognitif. Ceci est abordé dans la deuxième partie de notre travail. Nos données démontrent la supériorité de l'étude de la réponse induite plutôt qu'évoquée pour l'étude des modifications liées au vieillissement du processus de filtrage sensoriel.

Ces résultats nous ont exhorté à utiliser uniquement la réponse induite par la présentation du *pulse* comme marqueur cortical de l'information non pertinente à inhiber pour notre étude chez les patients parkinsoniens. Les résultats obtenus montrent une altération du processus de filtrage sensoriel chez ces patients comparativement aux témoins sains, reflétant une plus grande sensibilité à la distraction. Par contre, nous n'avons pas réussi à dissocier l'influence des phénomènes de mobilisation volontaire et de capture attentionnelle dans ces déficits.

La première partie de cette discussion sera consacrée aux résultats obtenus chez les sujets sains jeunes et âgés. Nous discuterons ensuite les résultats obtenus chez les patients parkinsoniens.

I. MODULATION PAR L'ATTENTION DU PROCESSUS DE FILTRAGE SENSORI-COGNITIF : ETUDE CHEZ LES SUJETS SAINS

A. Sujets sains jeunes

La première partie de notre travail, consacrée à la validation du paradigme actif de PPI chez les sujets sains jeunes, a montré que le processus de filtrage sensoriel des informations non pertinentes (matérialisées par la présentation du *pulse*) était modulé à la fois par la capture et la mobilisation volontaire de l'attention. Le processus de filtrage concerne la réponse corticale évoquée (composantes N100 et P200 du PEA) et induite (puissance spectrale) générée par le *pulse*. Nous montrons que les deux types d'orientation de l'attention ont chacun des effets spécifiques sur le processus de filtrage sensoriel. En effet, les données obtenues sur la modulation de la réponse évoquée à intervalle *prepulse-pulse* court suggèrent que la capture attentionnelle intervient précocement en inhibant le traitement sensoriel de l'information non

pertinente (modulation de l'onde N100), alors que son traitement cognitif est inhibé préférentiellement par la mobilisation volontaire de l'attention (modulation de l'onde P200). Concernant l'inhibition de la réponse induite, la mobilisation volontaire et la capture attentionnelle modulent toutes deux les rythmes thêta, alpha et bêta1, mais seule la mobilisation volontaire module le rythme bêta2. Nous avons également objectivé une modulation par l'attention à intervalle *prepulse-pulse* long. En effet, la mobilisation volontaire et la capture attentionnelle modulaient le rythme alpha mais seule la mobilisation volontaire modulait le rythme bêta1.

Ainsi, notre travail montre que l'orientation de l'attention (qu'elle soit mobilisée volontairement ou captée de manière automatique) permet de protéger le traitement de l'information, en majorant l'inhibition du traitement cortical des stimuli distracteurs. Ce processus d'inhibition concerne le traitement sensoriel et cognitif du distracteur. Nous montrons également une persistance de cette modulation par l'attention du PPI à intervalle *prepulse-pulse* long sur la réponse induite. Ce résultat est surprenant, car il n'a pas été retrouvé lors de l'étude de la modulation de la réponse évoquée au *pulse* (Kedzior et al., 2006, 2007; Annic et al., 2014). Nous émettons ainsi l'hypothèse que l'étude de la réponse induite est probablement plus sensible que la réponse évoquée pour évaluer le filtrage sensoriel et sa modulation par l'attention. Ceci a d'ailleurs été souligné par les travaux de Brockhaus-Dumke et al. (2008).

L'originalité de notre travail est d'avoir analysé le signal EEG non pas uniquement dans le domaine temporel (PEA), mais également dans le domaine fréquentiel (rythmes corticaux induits). Ainsi, toutes les modifications du signal EEG suite à la présentation du *pulse*, qu'elles soient ou non calées en temps et en phase, ont été explorées (Delorme et al., 2002; Makeig et al., 2002). Par ailleurs, l'étude dans le domaine fréquentiel autorise une plus grande précision d'analyse, puisque le signal est décomposé en différentes bandes de fréquence, chacune intervenant à différents stades du traitement de l'information. Dans une bande de fréquence donnée, nous pouvons ainsi évaluer la puissance spectrale qui reflète le nombre de neurones activés simultanément et le calage de phase, reflet de la synchronisation. Puissance spectrale et calage de phase représentent deux phénomènes différents. Ainsi, une réduction de la puissance spectrale peut être interprétée comme une diminution du

nombre de neurones activés, alors qu'une réduction de l'ITC peut être interprétée comme un défaut de synchronisation.

Une autre originalité de ce travail est d'avoir évalué les sources des composantes N100 et P200 du PEA grâce à l'analyse de distribution de sources swLORETA. En effet, la modulation par l'attention des sources des composantes du PEA n'a, à notre connaissance, jamais été explorée. Cette analyse a été effectuée pour un intervalle *prepulse-pulse* de 400 ms, car c'est à cet intervalle qu'un effet significatif du type de *prepulse* sur le %PPI de N100 et P200 était retrouvé. Le recueil des sources au cours de la tâche attentionnelle de CPT révèle une réduction de la densité de courant au niveau des générateurs identifiés dans la condition contrôle (*pulse* seul). Ce résultat était cohérent avec la réduction d'amplitude des composantes N100 et P200 au cours de la tâche attentionnelle. D'autre part, lorsque nous avons comparé les densités de courant selon le type de *prepulse*, nous démontrons une modulation par l'attention des sources de N100 et P200. Concernant la composante N100, lorsque la capture attentionnelle était engagée, nous avons observé une densité de courant plus importante au niveau de la jonction temporo-pariétale. Lorsque la mobilisation volontaire était engagée, la densité de courant était plus importante au niveau du lobe frontal et du precuneus. De plus, nous avons mis en évidence, au cours de la tâche attentionnelle de CPT, des sources qui n'étaient pas obtenues dans la condition contrôle, au niveau du gyrus fusiforme, post-central, parahippocampique et de l'uncus lorsque la capture attentionnelle était engagée ainsi qu'au niveau du noyau caudé et du gyrus fusiforme lors de la mobilisation volontaire de l'attention. Concernant la composante P200, seul l'effet de la mobilisation volontaire sur les générateurs a été exploré, étant donné que nous n'avons retrouvé aucun effet de la capture attentionnelle sur le %PPI de cette composante. L'effet de la mobilisation volontaire de l'attention sur la modulation des générateurs de la P200 était moins évident que ce que nous avons observé pour la N100, probablement parce que la P200 survient tardivement après la présentation du stimulus visuel (au moins 600 ms après). Nous n'avons plus retrouvé d'implication du noyau caudé. Par contre, nous avons objectivé une densité de courant plus importante dans le gyrus parahippocampique. Par l'analyse swLORETA, nous confirmons l'implication du lobe

frontal et du noyau caudé dans la modulation attentionnelle du PPI, structures précédemment objectivées par d'autres explorations, notamment la TEP (Hazlett et al., 1998) et l'IRMf (Hazlett et al., 2008a). Concernant le gyrus parahippocampique, son implication dans la régulation du PPI avait été retrouvée par Kumari et al. (2005) en imagerie structurale, mais seulement au cours d'un paradigme passif de PPI. Nous démontrons ainsi son implication lors de la modulation attentionnelle du PPI. Plus précisément, lorsque la capture attentionnelle est engagée, son influence survient précocement (dans les 100 ms après la survenue du *pulse*) alors qu'elle survient plus tardivement (dans les 200 ms après la survenue du *pulse*) lors de la mobilisation volontaire de l'attention. Enfin, nous montrons que l'influence du noyau caudé sur le processus de filtrage s'effectue précocement (dans les 100 ms après la survenue du *pulse*).

A notre connaissance, notre travail est le premier à évaluer la modulation attentionnelle du processus de filtrage par recueil de la réponse corticale au *pulse*. Comparativement aux travaux menés par d'autres équipes, l'originalité de notre travail réside dans l'utilisation d'un paradigme actif et le recueil de la réponse corticale générée par le *pulse*. En effet, il a été démontré que le *prepulse* pouvait inhiber des marqueurs du traitement cognitif de l'information, à savoir les PEA tardifs (Perlstein et al., 1993; Sugawara et al., 1994; Abduljawad et al., 1999; Ford et al., 1999; Perlstein et al., 2001; Graham et al., 2004) et les rythmes corticaux évoqués (Kedzior et al., 2006, 2007), mais seulement en utilisant des paradigmes passifs. Les résultats obtenus suggéraient ainsi que le PPI reflétait un contrôle sur le traitement cognitif des informations sensorielles et qu'il s'agissait ainsi d'un marqueur du filtrage sensori-cognitif. Or, en utilisant des paradigmes passifs de PPI, aucune ressource attentionnelle n'est mobilisée, ce qui suggère que le processus de filtrage serait de nature automatique. C'est pourquoi, il convient d'utiliser des paradigmes actifs afin d'évaluer le rôle de l'attention dans le traitement de l'information. Contrairement aux précédentes études dans lesquelles ce type de paradigme était utilisé, nous avons choisi d'explorer la modulation de la réponse corticale et non motrice suite à la présentation du *pulse*, et ceci pour plusieurs raisons. D'abord, le recueil de marqueurs corticaux est probablement un meilleur reflet du traitement cortical de

l'information que la réponse motrice générée par le *pulse*, principalement le réflexe de clignement palpébral. Ensuite, il y a une habitude de ce réflexe (Koch, 1999), avec, au fil des essais, une diminution d'amplitude du clignement, ce qui aurait rendu l'évaluation de l'inhibition de la réponse motrice plus difficile. Par ailleurs, notre objectif était d'utiliser le paradigme actif chez des sujets âgés (témoins sains et parkinsoniens). Or, le vieillissement s'accompagne d'une diminution d'amplitude du clignement palpébral et d'une augmentation du phénomène d'habitude (Ludewig et al., 2003). Ainsi, l'étude de la modulation du réflexe de clignement ne nous semblait pas adaptée pour répondre à notre objectif.

B. Sujets sains âgés

La deuxième partie de notre travail a montré que le processus de filtrage sensoriel était partiellement affecté par le vieillissement. En comparant les données obtenues chez des sujets sains âgés avec celles obtenues dans notre groupe de sujets jeunes, nous n'avons plus retrouvé de modulation du rythme bêta1 par la capture de l'attention à intervalle *prepulse-pulse* court. Ce résultat peut être interprété comme un défaut de protection de l'information en cours de traitement (*prepulse*) contre le distracteur (*pulse*), dont le traitement sensoriel n'est pas inhibé par le processus de capture attentionnelle généré par le *prepulse*. Par contre, nous objectivons un effet de la mobilisation volontaire sur la modulation du rythme bêta2 à intervalle long. Cette observation pourrait être interprétée comme un mécanisme compensatoire du déclin cognitif observé avec le vieillissement. En effet, lors de l'exploration en IRMf des régions cérébrales impliquées dans la réalisation de tâches attentionnelles, les sujets âgés présentent une augmentation plus importante de l'activité des régions frontales et pariétales que les sujets jeunes (Grady, 2008). Ainsi, la modulation attentionnelle du filtrage sensoriel observée à intervalle *prepulse-pulse* long peut être en lien avec ces différences liées à l'âge dans le recrutement des ressources attentionnelles.

Nos données semblent montrer que l'étude de la réponse induite est plus sensible que l'étude de la réponse évoquée lorsque l'on s'intéresse aux effets du vieillissement sur le processus de filtrage sensoriel. Ceci est probablement lié au fait

qu'activités évoquée et induite explorent différentes modifications du signal EEG suite à la survenue d'un évènement. L'exploration de l'activité induite met en évidence les modifications calées en temps mais pas en phase et calées en phase mais pas dans le temps, alors que l'exploration de l'activité évoquée n'objective que les modifications parfaitement calées en temps et en phase. Anderson et al. (2012) ont montré que les sujets âgés présentaient un moins bon calage de phase comparativement aux sujets jeunes lors du recueil de la réponse auditive au niveau du tronc cérébral. Cette réduction du calage de phase serait secondaire à la réduction des neurotransmetteurs inhibiteurs retrouvée chez les sujets âgés au niveau des noyaux cochléaires (Caspary et al., 1995; Wang et al., 2009), du *colliculus* inférieur (Caspary et al., 1995) et du cortex auditif (de Villers-Sidani et al., 2010; Hughes et al., 2010; Juarez-Salinas et al., 2010). Même si la méthodologie utilisée est différente de la nôtre, nous retrouvons également une diminution du niveau de cohérence avec l'âge en recueillant la réponse corticale auditive. En effet, l'ITC était significativement plus bas chez les sujets âgés que chez les sujets sains jeunes dans la bande de fréquence bêta. Si l'ITC est moins bon chez les sujets âgés, alors la distribution de l'angle de phase entre les essais est plus aléatoire. De ce fait, lorsqu'on effectue le moyennage de tous les essais afin d'obtenir le PEA, la réponse évoquée risque d'être moins fiable que celle obtenue chez les sujets jeunes, car le calage de phase est moins bon entre les essais. Ceci peut ainsi expliquer la meilleure sensibilité de la réponse induite par rapport à la réponse évoquée afin d'évaluer le filtrage sensoriel chez les sujets âgés. C'est pourquoi nous avons choisi comme marqueur cortical l'activité induite par la présentation du *pulse* afin d'évaluer le processus de filtrage sensoriel dans la MP.

II. MODULATION PAR L'ATTENTION DU PROCESSUS DE FILTRAGE SENSORI-COGNITIF : ETUDE DANS LA MALADIE DE PARKINSON

A. La puissance spectrale

Dans la troisième partie de notre travail, nous montrons que les patients parkinsoniens avec un déficit cognitif modéré présentent une inhibition du rythme

bêta1 induit par la présentation du *pulse* moins importante que les témoins sains. Compte-tenu du rôle du rythme bêta1 dans la détection de la nouveauté (Haenschel et al., 2000), ce défaut d'inhibition peut être interprété comme le déploiement anormal de ressources attentionnelles afin de traiter une information non pertinente pour la tâche en cours. Nous confirmons ainsi, grâce à l'exploration neurophysiologique, la plus grande distractibilité observée cliniquement dans la MP (Sharpe, 1992; Dujardin et al., 1999; Machado et al., 2009), et retrouvée par Bocquillon et al. (2012) par une analyse de localisation de sources de potentiels évoqués cognitifs. Par contre, nous ne retrouvons aucune différence entre les deux groupes de patients en ce qui concerne l'effet de l'attention sur la modulation de la réponse corticale au *pulse*. De ce fait, nous n'avons pas pu répondre à notre objectif initial, qui était d'identifier la nature des troubles de la sélectivité attentionnelle via l'étude de la modulation attentionnelle du filtrage sensoriel. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées afin d'expliquer ce résultat, à savoir (i) le rôle du traitement dopaminergique, (ii) la méthode utilisée pour catégoriser les patients avec MCI, (iii) le faible effectif. Chacune d'entre elles va être développée dans les paragraphes suivants.

Les patients parkinsoniens ont réalisé toutes les phases de l'étude après avoir reçu leur traitement antiparkinsonien habituel. Ceci constitue un biais de l'étude. En effet, la compensation du déficit dopaminergique dans les régions impliquées dans la modulation du PPI, notamment le *striatum* et le cortex préfrontal, pourrait expliquer l'absence de différence quant à la modulation attentionnelle sur la réponse au *pulse* entre les groupes de sujets. Par ailleurs, la régulation par le système dopaminergique est complexe, avec des interactions entre la dopamine et le glutamate au sein du *striatum* (Wan and Swerdlow, 1996), mais également avec de nombreux neuropeptides (cholecystokinine, neurotensine, somatostatine et ocytocine) au niveau de la voie mésolimbique (Swerdlow et al., 2001a). D'autre part, les agonistes dopaminergiques influencent différemment le PPI. Lors d'étude sur le filtrage sensori-moteur, Giakoumaki et al. (2007) montrent que le ropinirole diminue le PPI alors que le pramipexole le majore (Swerdlow et al., 2009). Ainsi, même si les doses d'agonistes dopaminergiques n'étaient pas significativement différentes entre les

deux groupes de patients, ils ont pu influencer le PPI, expliquant ainsi l'absence de différence quant à la modulation attentionnelle du PPI entre les groupes de sujets. Nous aurions peut-être mis en évidence une différence entre les groupes si l'enregistrement avait été effectué, chez les parkinsoniens, en condition « *off* ». Cependant, la résurgence des symptômes parkinsoniens aurait perturbé la réalisation de la tâche attentionnelle, ainsi que la qualité de l'enregistrement. Afin d'éliminer l'impact du traitement dopaminergique, l'exploration aurait pu être réalisée chez des patients parkinsoniens *de novo*. Toutefois, nous aurions eu des difficultés à inclure des patients *de novo* présentant un MCI, puisque sa présence est associée à la durée d'évolution de la MP (Litvan et al., 2011).

De plus, la quantité de dopamine disponible au sein du cortex préfrontal intervient dans la régulation du PPI (Lacroix et al., 2000). Ainsi, le polymorphisme du gène de la COMT peut avoir influencé le %PPI chez certains sujets. En effet, la COMT est une enzyme qui joue un rôle dans le catabolisme de la dopamine libérée dans le cortex préfrontal. Le gène codant pour la COMT peut comporter une substitution de la méthionine (Met) par la valine (Val), au niveau du codon 158. On parle alors de polymorphisme Val158-Met. Ce polymorphisme module le taux dopamine disponible au niveau du cortex préfrontal (Karoum et al., 1994; Gogos et al., 1998). Les individus de génotype Met/Met, c'est-à-dire dont l'activité enzymatique de la COMT est réduite, ont un niveau de dopamine supérieur en préfrontal en comparaison avec les individus de génotype Val/Val. Roussos et al. (2008) ont montré que le polymorphisme Val158-Met influençait le PPI, puisque les sujets Val/Val présentent un niveau de PPI plus faible que les sujets Met/Met. D'autre part, en suivant le modèle de courbe en U inversée pour la relation entre le taux de dopamine et la fonction du cortex préfrontal, Williams-Gray et al. (2008) ont montré, dans la MP, que l'effet de la supplémentation dopaminergique sur le fonctionnement du cortex préfrontal dépendait du polymorphisme de la COMT. Nous pouvons ainsi supposer que le polymorphisme de la COMT ait influencé le %PPI chez les parkinsoniens. Comme nous ne connaissions pas le statut des patients, l'influence génétique n'a pas été prise en compte dans les résultats.

L'exploration de la physiopathologie des troubles attentionnels dans la MP a déjà fait l'objet de travaux dans notre laboratoire (Bocquillon et al., 2012 ; Bocquillon et al., soumis). Cependant, il nous a été reproché à plusieurs reprises d'avoir choisi des patients parkinsoniens peu évolués et exempts de troubles cognitifs lors de l'évaluation neuropsychologique. Pour ce travail, nous avons donc choisi de mener nos travaux chez des parkinsoniens avec et sans trouble cognitif. Pour distinguer les deux groupes de patients, les fonctions cognitives étaient évaluées sur la base d'un bilan neuropsychologique approfondi couramment utilisé dans le service de neurologie et pathologies du mouvement. La procédure utilisée permettait de définir les patients avec MCI selon le niveau I des critères de Litvan et al. (2012). Cependant, nous ne pouvions pas caractériser le sous-type de MCI car, pour des raisons de durée d'évaluation, chaque domaine cognitif n'avait pas été exploré au moyen d'au moins deux tests. Ainsi, le niveau II des critères de Litvan et al. (2012) n'a pas été vérifié. De ce fait, il est fort probable que parmi nos patients avec MCI, plusieurs sous-types étaient représentés alors qu'il aurait été plus pertinent de n'inclure que des sous-types "domaine unique dysexécutif" chez qui les troubles concernent exclusivement l'attention et les fonctions exécutives. Cela a probablement introduit une variabilité dans le groupe de patients MCI mais cette contrainte aurait fortement limité nos possibilités de recrutement et d'appariement aux autres groupes.

Nos deux groupes de patients (avec et sans MCI) ainsi que notre groupe de témoins sains âgés ne comprenaient que 16 sujets. Cet effectif est probablement trop faible pour mettre en évidence d'autres différences inter-groupes et d'autres interactions significatives que celles retrouvées. Nous aurions souhaité inclure plus de sujets afin d'augmenter la puissance statistique, mais nous avons rencontré des difficultés pour recruter des patients parkinsoniens présentant un MCI. La présence d'un MCI est en effet associée à des symptômes moteurs évolués (Aarsland et Kurz, 2010). Ainsi, nous avons dû exclure une dizaine de patients avec MCI en raison de la présence de fluctuations motrices et/ou dyskinésies trop sévères pour permettre l'enregistrement EEG. Par ailleurs, l'acquisition des signaux était plus laborieuse chez les patients parkinsoniens. En effet, le recueil de l'activité EEG impose d'obtenir

un relâchement musculaire complet. Malheureusement, ce relâchement était incomplet chez certains patients pendant la pose du casque (augmentant ainsi le temps de préparation avant la réalisation des tâches) mais également au moment de la réalisation des tâches. Or, le moindre artefact au niveau des mastoïdes perturbait le signal EEG sur l'ensemble des voies puisque nous utilisons un montage en référence « oreilles liées ». Par ailleurs, certains patients ont présenté une résurgence du tremblement de repos pendant la réalisation des épreuves. Nous avons également observé plus d'artefacts de sudation chez les patients parkinsoniens que chez les témoins sains. Pour toutes ces raisons, nous avons donc rejeté manuellement plus de périodes EEG artefactées chez les parkinsoniens. Ainsi, les données EEG chez ces patients évolués sont, dans certaines situations, plus difficilement exploitables. Les contraintes d'acquisition du signal EEG limitent donc le recrutement des patients parkinsoniens évolués.

B. Le niveau de cohérence

Nos résultats obtenus par l'étude du niveau de cohérence semblent suggérer que la MP s'accompagne d'une altération dans la génération des oscillations dans la bande de fréquence thêta lorsque les patients sont engagés dans la tâche attentionnelle. En effet, les patients sans MCI présentaient un niveau de cohérence plus faible lorsque les deux types d'orientation de l'attention étaient engagés, alors que seule la capture attentionnelle s'accompagnait d'une baisse du niveau de cohérence chez les patients avec MCI. Tsujimoto et al. (2010) ont montré, lors de la réalisation d'une tâche attentionnelle, que les oscillations thêta étaient générées par les cortex préfrontal et cingulaire antérieur. Or, ces deux structures sont concernées par le processus physiopathologique de la MP (Cools et Robbins, 2004; Sawamoto et al., 2008). Ceci pourrait alors être à l'origine de l'altération dans la génération des oscillations thêta lorsque les processus d'attention focalisée sont requis. Ces résultats restent à être confirmés, mais ils permettent d'aborder une réflexion quant aux mécanismes neuronaux qui sous-tendent les troubles attentionnels dans la MP.

C. Intérêt de l'étude de l'activité induite dans la maladie de Parkinson

Un des points forts de ce travail est d'avoir analysé, par la méthode temps-fréquence, la modification par le *prepulse* de l'activité induite par le *pulse*. Outre le fait que l'analyse fréquentielle de l'activité induite permette une plus grande précision dans l'étude des processus cognitifs, la méthode d'analyse diffère de celle utilisée dans le domaine temporel pour obtenir les PE. En effet, l'étude de l'activité induite via l'analyse temps-fréquence par la méthode ERSP se fait essai par essai, et non par moyennage contrairement au recueil des PE. Pour rappel, le moyennage contribue à diminuer les variations d'amplitude de l'activité de fond, ce qui permet ainsi de mettre en évidence l'activité évoquée, de plus faible amplitude que l'activité de fond. Cependant, Klassen et al. (2011) et Han et al. (2014) ont montré que la MP s'accompagnait d'un ralentissement de l'activité de fond sur l'EEG, avec une augmentation de puissance dans les bandes de fréquence delta et thêta. L'analyse visuelle de l'EEG en cours d'acquisition a d'ailleurs montré, chez certains patients, une activité de fond constituée d'ondes lentes et amples. De ce fait, comparativement aux témoins sains, la réponse évoquée par la présentation du *pulse* était beaucoup plus difficile à mettre en évidence car noyée dans une activité de fond plus ample que celle obtenue chez les témoins sains. Cette modification de l'activité de fond de l'EEG observée dans la MP constitue une limite à l'utilisation de l'activité évoquée dans le contexte de l'exploration des troubles cognitifs de la MP et notre étude suggère que l'analyse de l'activité induite est plus adaptée.

Au cours des différentes étapes de notre travail, nous avons été confrontés à certaines réflexions méthodologiques exposées ci-après.

III. CONSIDERATIONS METHODOLOGIQUES

A. Construction du paradigme

Le travail de thèse est basé sur l'utilisation d'un paradigme actif de PPI. En effet, nous avons fait le choix d'explorer les troubles de la sélectivité attentionnelle dans la

MP en évaluant le rôle de l'orientation de l'attention sur le processus de filtrage sensoriel. Il nous a fallu élaborer un paradigme original de PPI afin de dissocier l'effet des deux types d'orientation de l'attention sur la modulation de la réponse au *pulse*. Ce paradigme actif de PPI a été élaboré en plusieurs étapes en raison d'un certain nombre d'écueils.

Premièrement, il nous a fallu déterminer la durée de l'intervalle *prepulse-pulse* court. En effet, la littérature considère qu'un intervalle *prepulse-pulse* est court lorsque sa durée est inférieure à 800 ms. Classiquement, dans les paradigmes de PPI, la durée de l'intervalle court est de 120 ms. Dans un travail préliminaire, nous avons administré notre paradigme actif de PPI à dix sujets sains jeunes avec une durée de l'intervalle *prepulse-pulse* de 120 ms et nous n'avons pas observé d'effet de l'orientation de l'attention sur le processus de filtrage. L'examen de nos données nous laissait penser que ce résultat était dû à un intervalle trop court entre *prepulse* et *pulse* pour mettre en évidence un effet spécifique de l'orientation de l'attention sur le PPI. En effet, l'analyse visuelle des ondes P300 générées par la présentation du *prepulse* montrait peu de différence entre l'onde générée par le *prepulse* attendu et celle générée par le *prepulse* ignoré à 120 ms. Par contre, le maximum de différence d'amplitude survenait 400 ms après la présentation des stimuli visuels, avec une amplitude de l'onde P300 plus importante lorsque le stimulus visuel était le *prepulse* attendu, reflétant une allocation maximale des ressources attentionnelles. Ainsi, notre choix s'est porté sur une durée d'intervalle *prepulse-pulse* court de 400 ms. Le contrôle de la charge attentionnelle allouée au traitement du *prepulse* par le recueil de l'onde P300 constitue ainsi un point fort de ce travail. A notre connaissance, il s'agit de la première étude sur le filtrage sensoriel à avoir contrôlé la mobilisation des ressources attentionnelles grâce au recueil de ce potentiel cognitif. Les études publiées sur le filtrage sensoriel et sa modulation par l'attention n'ont jamais contrôlé de cette manière la mobilisation attentionnelle, puisque seuls des marqueurs comportementaux à savoir les bonnes et mauvaises réponses étaient utilisés (Hazlett et al., 2001; Elden et Flaten, 2002; Rissling et al., 2005, 2007; Hazlett et al., 2008b), ce qui ne permet aucun contrôle direct du traitement des informations ne nécessitant pas de réponse.

Dans un second temps, lorsque nous avons souhaité étudier l'effet de la capture attentionnelle sur le processus de filtrage sensoriel, nous avons souhaité intégrer dans notre tâche de CPT un *prepulse* « inattendu ». Dans un travail préliminaire, le *prepulse* « attendu » était la lettre « A », le *prepulse* ignoré des consonnes de l'alphabet et le *prepulse* « inattendu » des symboles sans signification, mais de même taille que les lettres présentées. Avec cette tâche, nous ne retrouvions aucune modulation par la capture attentionnelle du processus de filtrage. En analysant les courbes de l'onde P300 suivant la présentation du symbole, nous retrouvions une amplitude plus ample en localisation pariétale alors que nous nous attendions à l'obtenir dans une localisation plus centrale (Polich, 2007). Nous avons alors adapté la tâche attentionnelle de CPT afin de mettre en évidence de manière plus prononcée l'effet de la capture attentionnelle sur le processus de filtrage sensoriel. Pour ce faire, nous avons modifié la forme géométrique et la taille du stimulus « inattendu » et renforcé le caractère fréquent du stimulus ignoré en n'utilisant qu'une seule lettre (la lettre « O ») et non l'ensemble des consonnes de l'alphabet. Grâce à ce changement, nous avons observé une onde P300 plus ample en localisation centrale suite à la présentation du symbole et en localisation pariétale suite à la présentation de la lettre « A », validant ainsi l'effet de capture attentionnelle par ce stimulus « symbole » modifié.

B. Evaluation localisée du filtrage sensori-cognitif

Bien que l'EEG ait été enregistré en haute densité, nous avons fait le choix d'évaluer l'atténuation de la réponse corticale suite à la présentation du *pulse* uniquement en Cz. Cette localisation a été choisie pour plusieurs raisons. D'abord, le filtrage sensoriel est maximum en Cz (Clementz et al., 1998; Wan et al., 2006). D'autre part, l'amplitude de la réponse corticale à un stimulus auditif est également maximale au niveau de cette localisation (Bruneau et al., 1985). Contrairement à Kedzior et al. (2006, 2007), nous n'avons pas exploré les régions centrales et frontales latérales. En effet, à l'inverse des études précédentes, nous avons choisi d'utiliser un paradigme actif, impliquant une réponse motrice durant la réalisation de la tâche de CPT (appui sur un bouton réponse avec l'index droit). De ce fait,

l'interprétation de la modulation du rythme bêta dans ces régions, notamment à gauche, aurait été difficile en raison du lien entre le rythme bêta et le mouvement au niveau du cortex sensori-moteur (Engel et Fries, 2010).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'ensemble de nos travaux a permis de mieux comprendre, chez les sujets sains, le rôle de la capture attentionnelle et de la mobilisation volontaire de l'attention sur le processus de filtrage des informations non pertinentes, représentées ici par le *pulse* auditif. Nous avons notamment évalué le rôle spécifique de la capture attentionnelle dans le processus de filtrage, ce qui à notre connaissance n'avait jamais été étudié. Par ailleurs, afin d'évaluer l'effet de la modulation attentionnelle sur le filtrage sensori-cognitif, nous ne nous sommes pas limités à la réponse évoquée, qui ne représente qu'une partie de la modification de l'activité EEG suite à la présentation du stimulus. En effet, ce travail de thèse a été l'occasion de développer dans notre laboratoire l'étude de l'activité induite au moyen de l'analyse temps-fréquence. Nous avons ainsi pu étudier la modulation par l'attention des rythmes corticaux induits par la présentation du *pulse*. Cette analyse complète l'étude de l'activité évoquée, puisque nous explorons les modifications de l'activité EEG non visibles lors de l'étude de l'activité évoquée. Nos travaux ont également permis d'évaluer l'effet du vieillissement sur le processus de filtrage sensori-cognitif, via l'analyse de l'activité évoquée et induite suite à la présentation du *pulse*. Malheureusement, nous ne répondons que partiellement à notre objectif d'approfondir notre compréhension des troubles attentionnels associés la MP grâce à cette approche. En effet, nous confirmons une altération du filtrage sensori-cognitif chez les patients parkinsoniens présentant un MCI. Cependant, nous n'avons pas été en mesure de mettre en évidence, par l'étude de la modulation attentionnelle du phénomène de PPI, la nature des troubles de la sélectivité attentionnelle, à savoir un défaut de mobilisation volontaire des ressources attentionnelles ou de la capture attentionnelle.

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés au processus de filtrage sensoriel et au traitement de l'information à ignorer (ici le *pulse*). Il est communément admis que ce processus est indispensable afin de sélectionner l'information pertinente, puisque nos ressources attentionnelles sont limitées. Krauzlis et al. (2014) ont récemment proposé un autre point de vue. Pour ces auteurs, le processus

de filtrage est une conséquence de la prise de décision qui s'exerce après la définition de l'état cognitif actuel. Pour définir cet « état », il existe au sein du *striatum*, une compétition entre trois composantes : les informations sensorielles (sur lesquelles l'attention peut être focalisée), le statut interne et la connaissance préalable, chacune contribuant de manière inégale à la constitution de l'état cognitif actuel, entraînant alors la prise de décision. De ce point de vue, il serait intéressant d'évaluer le traitement de l'information sur laquelle l'attention est focalisée (ici le *prepulse*) au moyen d'une analyse temps-fréquence. Nous pourrions ainsi comparer, entre les différentes conditions d'orientation de l'attention, la puissance spectrale et le niveau de cohérence dans les différentes bandes de fréquence, notamment dans la bande de fréquence thêta, impliquée dans l'attention focalisée (Basar et al., 2001b) et dans la bande de fréquence bêta, impliquée dans le traitement sensoriel du stimulus et conditionnant le processus de filtrage sensoriel, comme l'ont montré Hong et al. (2008) et Brenner et al. (2009) dans un paradigme de double clic.

Il pourrait également être intéressant d'effectuer une analyse de sources dans le domaine fréquentiel, afin d'identifier les générateurs des rythmes corticaux induits. Nous avons initialement prévu cette exploration mais n'avons pas pu bénéficier de l'outil de localisation des générateurs.

Enfin, une caractérisation plus précise des sous-types de MCI nous semble nécessaire pour les futurs travaux de recherche.

RÉFÉRENCES

- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 60:387-392.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 56:730-736.
- Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G (2009). Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 72:1121-1126.
- Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, Burn D, Barone P, Pagonabarraga J, Allcock L, Santangelo G, Foltynie T, Janvin C, Larsen JP, Barker RA, Emre M (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 75:1062-1069.
- Aarsland D, Kurz MW (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 289:18-22.
- Aarsland D, Zaccai J, Brayne C (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 20:1255-1263.
- Abduljawad KA, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E (1998). Effects of bromocriptine and haloperidol on prepulse inhibition of the acoustic startle response in man. *J Psychopharmacol* 12:239-245.
- Abduljawad KA, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E (1999). Effects of bromocriptine and haloperidol on prepulse inhibition: comparison of the acoustic startle eyeblink response and the N1/P2 auditory-evoked response in man. *J Psychopharmacol* 13:3-9.
- Abel K, Waikar M, Pedro B, Hemsley D, Geyer M (1998). Repeated testing of prepulse inhibition and habituation of the startle reflex: a study in healthy human controls. *J Psychopharmacol* 12:330-337.
- Adam S, Van der Linden M, Collette F (2002). *Processus attentionnel et vieillissement normal*, J. Couillet, et al., Editors, Sola: Marseille. 129-155.
- Ahmari SE, Risbrough VB, Geyer MA, Simpson HB (2012). Impaired sensorimotor gating in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 37:1216-1223.
- Albin RL, Young AB, Penney JB (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12:366-375.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 85:119-146.

- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9:357-381.
- American Psychiatry Association (2000). *DSM IV Diagnostic and statistical manual of mental disorders: Text revision, 4th ed* APA. Wash DC.
- Anderson S, Parbery-Clark A, White-Schwoch T, Kraus N (2012). Aging affects neural precision of speech encoding. *J Neurosci* 32:14156-14164.
- Annic A, Bocquillon P, Bourriez JL, Derambure P, Dujardin K (2014). Effects of stimulus-driven and goal-directed attention on prepulse inhibition of the cortical responses to an auditory pulse. *Clin Neurophysiol* 125:1576-1588.
- Archibald NK, Hutton SB, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ (2013). Visual exploration in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Brain* 136:739-750.
- Ashare RL, Hawk LW, Jr., Mazzullo RJ (2007). Motivated attention: incentive effects on attentional modification of prepulse inhibition. *Psychophysiology* 44:839-845.
- Baddeley AD, Hitch GJ (1974). Working memory. In G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. New York, NY: Academic 47-89.
- Ballard JC (1996). Computerized assessment of sustained attention: a review of factors affecting vigilance performance. *J Clin Exp Neuropsychol* 18:843-863.
- Barone P, Aarsland D, Burn D, Emre M, Kulisevsky J, Weintraub D (2011). Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Mov Disord* 26:2483-2495.
- Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, Bottacchi E, Cannas A, Ceravolo G, Ceravolo R, Cicarelli G, Gaglio RM, Giglia RM, Iemolo F, Manfredi M, Meco G, Nicoletti A, Pederzoli M, Petrone A, Pisani A, Pontieri FE, Quatrone R, Ramat S, Scala R, Volpe G, Zappulla S, Bentivoglio AR, Stocchi F, Trianni G, Dotto PD (2009). The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 24:1641-1649.
- Basar-Eroglu C, Basar E, Demiralp T, Schurmann M (1992). P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. *Int J Psychophysiol* 13:161-179.
- Basar E, Basar-Eroglu C, Karakas S, Schurmann M (2001a). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol* 39:241-248.
- Basar E, Schurmann M, Sakowitz O (2001b). The selectively distributed theta system: functions. *Int J Psychophysiol* 39:197-212.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA (2007). *Neurosciences à la découverte du cerveau*. Rueil-Malmaison: Groupe Liaisons

- Beck LH, Bransome ED, Jr., Mirsky AF, Rosvold HE, Sarason I (1956). A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol* 20:343-350.
- Bibbig A, Faulkner HJ, Whittington MA, Traub RD (2001). Self-organized synaptic plasticity contributes to the shaping of gamma and beta oscillations in vitro. *J Neurosci* 21:9053-9067.
- Bledowski C, Prvulovic D, Goebel R, Zanella FE, Linden DE (2004). Attentional systems in target and distractor processing: a combined ERP and fMRI study. *Neuroimage* 22:530-540.
- Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N (2004). Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 19:871-884.
- Blumenthal TD (1996). Inhibition of the human startle response is affected by both prepulse intensity and eliciting stimulus intensity. *Biol Psychol* 44:85-104.
- Blumenthal TD (1997). Prepulse inhibition decreases as startle reactivity habituates. *Psychophysiology* 34:446-450.
- Blumenthal TD, Creps CL (1994). Normal startle responding in psychosis-prone college students. *Personality and Individual Differences* 17:345-355.
- Blumenthal TD, Gescheider GA (1987). Modification of the acoustic startle reflex by a tactile prepulse: the effects of stimulus onset asynchrony and prepulse intensity. *Psychophysiology* 24:320-327.
- Bocquillon P, Bourriez JL, Palmero-Soler E, Betrouni N, Houdayer E, Derambure P, Dujardin K (2011). Use of swLORETA to localize the cortical sources of target- and distractor-elicited P300 components. *Clin Neurophysiol* 122:1991-2002.
- Bocquillon P, Bourriez JL, Palmero-Soler E, Destee A, Defebvre L, Derambure P, Dujardin K (2012). Role of basal ganglia circuits in resisting interference by distracters: a swLORETA study. *PLoS One* 7:e34239.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanco LS, Lopresti BJ, Constantine GM, Mathis Ch A, Davis JG, Moore RY, Dekosky ST (2006). Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 253:242-247.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, Mathis CA, Moore RY, DeKosky ST (2003). Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 60:1745-1748.
- Bohnen NI, Muller ML, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MA, Albin RL, Frey KA (2010). Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 133:1747-1754.
- Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S (2005). Event-related potentials for response inhibition in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 43:967-975.

- Bonelli RM, Cummings JL (2008). Frontal-subcortical dementias. *Neurologist* 14:100-107.
- Bourgerol T (1993). Exploration psychophysique en psychiatrie : Potentiels évoqués in *Encyclopédie médicochirurgicale. Psychiatrie*. Elsevier.
- Braak H, Bohl JR, Muller CM, Rub U, de Vos RA, Del Tredici K (2006). Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 21:2042-2051.
- Braff D, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I, Bali L (1978). Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 15:339-343.
- Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)* 156:234-258.
- Brenner CA, Kieffaber PD, Clementz BA, Johannesen JK, Shekhar A, O'Donnell BF, Hetrick WP (2009). Event-related potential abnormalities in schizophrenia: a failure to "gate in" salient information? *Schizophr Res* 113:332-338.
- Brockhaus-Dumke A, Mueller R, Faigle U, Klosterkoetter J (2008). Sensory gating revisited: relation between brain oscillations and auditory evoked potentials in schizophrenia. *Schizophr Res* 99:238-249.
- Broeders M, de Bie RM, Velseboer DC, Speelman JD, Muslimovic D, Schmand B (2013). Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 81:346-352.
- Brown RG, Marsden CD (1988). Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain* 111 (Pt 2):323-345.
- Brown RG, Marsden CD (1991). Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain* 114 (Pt 1A):215-231.
- Bruneau N, Roux S, Garreau B, Lelord G (1985). Frontal auditory evoked potentials and augmenting-reducing. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 62:364-371.
- Bublak P, Muller U, Gron G, Reuter M, von Cramon DY (2002). Manipulation of working memory information is impaired in Parkinson's disease and related to working memory capacity. *Neuropsychology* 16:577-590.
- Buschman TJ, Miller EK (2007). Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science* 315:1860-1862.
- Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D (2008). Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology* 70:1017-1022.

- Cadenhead KS, Carasso BS, Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL (1999). Prepulse inhibition and habituation of the startle response are stable neurobiological measures in a normal male population. *Biol Psychiatry* 45:360-364.
- Cadenhead KS, Geyer MA, Braff DL (1993). Impaired startle prepulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 150:1862-1867.
- Caldwell HK, Stephens SL, Young WS, 3rd (2009). Oxytocin as a natural antipsychotic: a study using oxytocin knockout mice. *Mol Psychiatry* 14:190-196.
- Caplan JB, Glaholt MG (2007). The roles of EEG oscillations in learning relational information. *Neuroimage* 38:604-616.
- Caspary DM, Milbrandt JC, Helfert RH (1995). Central auditory aging: GABA changes in the inferior colliculus. *Exp Gerontol* 30:349-360.
- Castellanos FX, Fine EJ, Kaysen D, Marsh WL, Rapoport JL, Hallett M (1996). Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: preliminary results. *Biol Psychiatry* 39:33-41.
- Chavez C, Hollaus M, Scarr E, Pavey G, Gogos A, van den Buuse M (2010). The effect of estrogen on dopamine and serotonin receptor and transporter levels in the brain: an autoradiography study. *Brain Res* 1321:51-59.
- Cheron G, Cebolla AM, De Saedeleer C, Bengoetxea A, Leurs F, Leroy A, Dan B (2007). Pure phase-locking of beta/gamma oscillation contributes to the N30 frontal component of somatosensory evoked potentials. *BMC Neurosci* 8:75.
- Clarke PB, Pert CB, Pert A (1984). Autoradiographic distribution of nicotine receptors in rat brain. *Brain Res* 323:390-395.
- Clementz BA, Geyer MA, Braff DL (1998). Multiple site evaluation of P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects. *Schizophr Res* 30:71-80.
- Cohen JD, Botvinick M, Carter CS (2000). Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control? *Nat Neurosci* 3:421-423.
- Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr* 18:192-205.
- Cools R, Miyakawa A, Sheridan M, D'Esposito M (2010). Enhanced frontal function in Parkinson's disease. *Brain* 133:225-233.
- Cools R, Robbins TW (2004). Chemistry of the adaptive mind. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 362:2871-2888.
- Cooper JA, Sagar HJ, Tidswell P, Jordan N (1994). Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain* 117 (Pt 3):517-529.

- Corbetta M, Shulman GL (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3:201-215.
- Coull JT, Frith CD, Frackowiak RS, Grasby PM (1996). A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia* 34:1085-1095.
- Courchesne E, Hillyard SA, Galambos R (1975). Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 39:131-143.
- Crowley KE, Colrain IM (2004). A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. *Clin Neurophysiol* 115:732-744.
- Davidson MC, Marrocco RT (2000). Local infusion of scopolamine into intraparietal cortex slows covert orienting in rhesus monkeys. *J Neurophysiol* 83:1536-1549.
- Davis M. (1984). The mammalian startle response. In: Eaton RC, editor. *Neural Mechanisms of startle*. New York: Plenum Press.
- Davis M, Gendelman DS, Tischler MD, Gendelman PM (1982). A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *J Neurosci* 2:791-805.
- Dawson ME, Hazlett EA, Filion DL, Nuechterlein KH, Schell AM (1993). Attention and schizophrenia: impaired modulation of the startle reflex. *J Abnorm Psychol* 102:633-641.
- Dawson ME, Schell AM, Swerdlow NR, Filion DL (1997). Cognitive, clinical, and neurophysiological implications of startle modification, In P.J. Lang, R.F. Simons, & M.T. Balaban (Eds.), *Attention and orienting: Sensory and motivational processes*. 257-279.
- De Pascalis V, Cozzuto G, Russo E (2013). Effects of personality trait emotionality on acoustic startle response and prepulse inhibition including N100 and P200 event-related potential. *Clin Neurophysiol* 124:292-305.
- de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A (2000). Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 54:S21-23.
- de Villers-Sidani E, Alzghoul L, Zhou X, Simpson KL, Lin RC, Merzenich MM (2010). Recovery of functional and structural age-related changes in the rat primary auditory cortex with operant training. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:13900-13905.
- Defebvre L, Vérin M (2011). *La maladie de Parkinson*. Monographies de Neurologie, ed. Masson.
- DeLong MR (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13:281-285.

- 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, Makeig S, Fabre-Thorpe M, Sejnowski T (2002). From single-trials EEG to brain area dynamics. *Neurocomputing* 44/46:1057-1064.
- Dirnberger G, Jahanshahi M (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *J Neuropsychol* 7:193-224.
- Dominey PF, Ventre-Dominey J, Broussolle E, Jeannerod M (1997). Analogical transfer is effective in a serial reaction time task in Parkinson's disease: evidence for a dissociable form of sequence learning. *Neuropsychologia* 35:1-9.
- Donchin E (1981). Presidential address, 1980. Surprise!...Surprise? *Psychophysiology* 18:493-513.
- Donchin E, Miller GA, Farwell LA (1986). The endogenous components of the event-related potential--a diagnostic tool? *Prog Brain Res* 70:87-102.
- Donchin E, Ritter W, McCallum W (1978). Cognitive psychophysiology: the endogenous components of the event-related potentials. *Event related brain potentials in man*. New York: Academic Press.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 55:1621-1626.
- Dujardin K, Defebvre L (2007). Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés. *Monographies de Neurologie*, ed. Masson.
- Dujardin K, Defebvre L, Grunberg C, Becquet E, Destee A (2001). Memory and executive function in sporadic and familial Parkinson's disease. *Brain* 124:389-398.
- Dujardin K, Degreef JF, Rogelet P, Defebvre L, Destee A (1999). Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 246:783-788.
- Dujardin K, Leentjens AF, Langlois C, Moonen AJ, Duits AA, Carette AS, Duhamel A (2013). The spectrum of cognitive disorders in Parkinson's disease: a data-driven approach. *Mov Disord* 28:183-189.
- Duncan EJ, Madonick SH, Parwani A, Angrist B, Rajan R, Chakravorty S, Efferen TR, Szilagyi S, Stephanides M, Chappell PB, Gonzenbach S, Ko GN, Rotrosen JP (2001). Clinical and sensorimotor gating effects of ketamine in normals. *Neuropsychopharmacology* 25:72-83.
- Ebmeier KP, Potter DD, Cochrane RH, Crawford JR, Stewart L, Calder SA, Besson JA, Salzen EA (1992). Event related potentials, reaction time, and cognitive performance in idiopathic Parkinson's disease. *Biol Psychol* 33:73-89.

- Elden A, Flaten MA (2002). The relationship of automatic and controlled processing to prepulse inhibition. *J Psychophysiology* 16:46-55.
- Elul R (1971). The genesis of the EEG. *Int Rev Neurobiol* 15:227-272.
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22:1689-1707; quiz 1837.
- Engel AK, Fries P (2010). Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol* 20:156-165.
- Escera C, Alho K, Schroger E, Winkler I (2000). Involuntary attention and distractibility as evaluated with event-related brain potentials. *Audiol Neurootol* 5:151-166.
- Escera C, Alho K, Winkler I, Naatanen R (1998). Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *J Cogn Neurosci* 10:590-604.
- ETDRS Research Group (1991). Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 98(5 Suppl):786-806.
- Evans AC, Collins DL (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In: *Proceedings of IEEE-nuclear science symposium and medical imaging conference*. 1813-1817.
- Fan J, Gu X, Guise KG, Liu X, Fossella J, Wang H, Posner MI (2009). Testing the behavioral interaction and integration of attentional networks. *Brain Cogn* 70:209-220.
- Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci* 14:340-347.
- Fan J, Raz A, Posner MI (2003). Attentional Mechanisms. In: Aminoff MJ, Daroff RB editors. *Encyclopedia of Neurological Sciences*. Vol. 1. San Diego: Academic Press 292-299.
- Fearnley JM, Lees AJ (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114 (Pt 5):2283-2301.
- Fendt M, Li L, Yeomans JS (2001). Brain stem circuits mediating prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychopharmacology (Berl)* 156:216-224.
- Ferrari V, Bradley MM, Codispoti M, Lang PJ (2010). Detecting novelty and significance. *J Cogn Neurosci* 22:404-411.
- Filion DL, Dawson ME, Schell AM (1993). Modification of the acoustic startle-reflex eyeblink: a tool for investigating early and late attentional processes. *Biol Psychol* 35:185-200.

- Filion DL, Dawson ME, Schell AM (1998). The psychological significance of human startle eyeblink modification: a review. *Biol Psychol* 47:1-43.
- Folstein JR, Van Petten C (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology* 45:152-170.
- Ford JM, Roth WT, Menon V, Pfefferbaum A (1999). Failures of automatic and strategic processing in schizophrenia: comparisons of event-related brain potential and startle blink modification. *Schizophr Res* 37:149-163.
- Friedman D, Cycowicz YM, Gaeta H (2001). The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci Biobehav Rev* 25:355-373.
- Garcia-Larrea L, Lukaszewicz AC, Mauguière F (1992). Revisiting the oddball paradigm. Non-target vs neutral stimuli and the evaluation of ERP attentional effects. *Neuropsychologia* 30:723-741.
- German DC, Manaye KF, White CL, 3rd, Woodward DJ, McIntire DD, Smith WK, Kaloria RN, Mann DM (1992). Disease-specific patterns of locus coeruleus cell loss. *Ann Neurol* 32:667-676.
- Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR (2001). Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)* 156:117-154.
- Geyer MA, Swerdlow NR, Mansbach RS, Braff DL (1990). Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia. *Brain Res Bull* 25:485-498.
- Giakoumaki SG, Roussos P, Bitsios P (2008). Improvement of prepulse inhibition and executive function by the COMT inhibitor tolcapone depends on COMT Val158Met polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 33:3058-3068.
- Giakoumaki SG, Roussos P, Frangou S, Bitsios P (2007). Disruption of prepulse inhibition of the startle reflex by the preferential D(3) agonist ropinirole in healthy males. *Psychopharmacology (Berl)* 194:289-295.
- Godey B, Schwartz D, de Graaf JB, Chauvel P, Liegeois-Chauvel C (2001). Neuromagnetic source localization of auditory evoked fields and intracerebral evoked potentials: a comparison of data in the same patients. *Clin Neurophysiol* 112:1850-1859.
- Gogos A (2013). Natural and synthetic sex hormones: effects on higher-order cognitive function and prepulse inhibition. *Biol Psychol* 93:17-23.
- Gogos A, Kwek P, Chavez C, van den Buuse M (2010). Estrogen treatment blocks 8-hydroxy-2-dipropylaminotetralin- and apomorphine-induced disruptions of prepulse inhibition: involvement of dopamine D1 or D2 or serotonin 5-HT1A, 5-HT2A, or 5-HT7 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 333:218-227.
- Gogos JA, Morgan M, Luine V, Santha M, Ogawa S, Pfaff D, Karayiorgou M (1998). Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic

- changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:9991-9996.
- Goldstein A, Spencer KM, Donchin E (2002). The influence of stimulus deviance and novelty on the P300 and novelty P3. *Psychophysiology* 39:781-790.
- Godefroy O (2009). Fonctions de contrôle frontales et syndromes dysexécutifs : quelles délimitations et quelles avancées ? *Rev Neuropsychol* 1:12-15.
- Grady CL (2008). Cognitive neuroscience of aging. *Ann N Y Acad Sci* 1124:127-144.
- Graham FK (1975). The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology* 12:238-248.
- Graham FK (1980). Control of reflex blink excitability. In: Thompson RF, Hicks LH, Shryrkov VB (eds) *Neural mechanisms of goal-directed behavior and learning*. Academic Press, New York 511-519.
- Graham SJ, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E (2001). Effects of haloperidol and clozapine on prepulse inhibition of the acoustic startle response and the N1/P2 auditory evoked potential in man. *J Psychopharmacol* 15:243-250.
- Graham SJ, Scaife JC, Balboa Verduzco AM, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E (2004). Effects of quetiapine and haloperidol on prepulse inhibition of the acoustic startle (eyeblink) response and the N1/P2 auditory evoked response in man. *J Psychopharmacol* 18:173-180.
- Gray JA, Mitchell SN, Joseph MH, Grigory AN, Dawe S, Hodges H (1994). Neurochemical mechanisms mediating the behavioral and cognitive effects of nicotine, *Drug Dev Res (Special Issue: Therapeutics, Part 1)* 31:3-17.
- Grillon C, Ameli R, Charney DS, Krystal J, Braff D (1992). Startle gating deficits occur across prepulse intensities in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 32:939-943.
- Haber SN, Calzavara R (2009). The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus. *Brain Res Bull* 78:69-74.
- Haenschel C, Baldeweg T, Croft RJ, Whittington M, Gruzelier J (2000). Gamma and beta frequency oscillations in response to novel auditory stimuli: A comparison of human electroencephalogram (EEG) data with in vitro models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:7645-7650.
- Halliday GM, Blumbergs PC, Cotton RG, Blessing WW, Geffen LB (1990). Loss of brainstem serotonin- and substance P-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain Res* 510:104-107.
- Han CX, Wang J, Yi GS, Che YQ (2014). Investigation of EEG abnormalities in the early stage of Parkinson's disease. *Cogn Neurodyn* 7:351-359.
- Hansch EC, Syndulko K, Cohen SN, Goldberg ZI, Potvin AR, Tourtellotte WW (1982). Cognition in Parkinson disease: an event-related potential perspective. *Ann Neurol* 11:599-607.

- Hansenne M (2000). [The p300 cognitive event-related potential. II. Individual variability and clinical application in psychopathology]. *Neurophysiol Clin* 30:211-231.
- Hanslmayr S, Pastotter B, Bauml KH, Gruber S, Wimber M, Klimesch W (2008). The electrophysiological dynamics of interference during the Stroop task. *J Cogn Neurosci* 20:215-225.
- Hari R, Aittoniemi K, Jarvinen ML, Katila T, Varpula T (1980). Auditory evoked transient and sustained magnetic fields of the human brain. Localization of neural generators. *Exp Brain Res* 40:237-240.
- Havekes R, Abel T, Van der Zee EA (2011). The cholinergic system and neostriatal memory functions. *Behav Brain Res* 221:412-423.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Haznedar MM, Singer MB, Germans MK, Schnur DB, Jimenez EA, Buchsbaum BR, Troyer BT (1998). Prefrontal cortex glucose metabolism and startle eyeblink modification abnormalities in unmedicated schizophrenia patients. *Psychophysiology* 35:186-198.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Zhang J, Newmark RE, Glanton CF, Zelmanova Y, Haznedar MM, Chu KW, Nenadic I, Kemether EM, Tang CY, New AS, Siever LJ (2008a). Frontal-striatal-thalamic mediodorsal nucleus dysfunction in schizophrenia-spectrum patients during sensorimotor gating. *Neuroimage* 42:1164-1177.
- Hazlett EA, Dawson ME, Schell AM, Nuechterlein KH (2001). Attentional stages of information processing during a continuous performance test: a startle modification analysis. *Psychophysiology* 38:669-677.
- Hazlett EA, Dawson ME, Schell AM, Nuechterlein KH (2008b). Probing attentional dysfunctions in schizophrenia: Startle modification during a continuous performance test. *Psychophysiology* 45:632-642.
- Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 23:837-844.
- Herrmann CS, Munk MH, Engel AK (2004). Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci* 8:347-355.
- Hilker R, Thomas AV, Klein JC, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, Jacobs AH, Herholz K, Heiss WD (2005). Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology* 65:1716-1722.
- Hillyard SA, Picton TW (1979). Event-related brain potentials and selective information processing in man. In *Progress in Clinical Neurophysiology. Volume 6. Cognitive Components in Cerebral Event-related Potentials and Selective Attention*. Desmedt, J.E. (Ed.), Karger, Basel 1-51.

- Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F (1987). Neuronal loss in the pedunculo-pontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84:5976-5980.
- Hoenig K, Hochrein A, Quednow BB, Maier W, Wagner M (2005). Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 57:1153-1158.
- Hoffman HS, Ison JR (1980). Reflex modification in the domain of startle: I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychol Rev* 87:175-189.
- Hong LE, Buchanan RW, Thaker GK, Shepard PD, Summerfelt A (2008). Beta (~16 Hz) frequency neural oscillations mediate auditory sensory gating in humans. *Psychophysiology* 45:197-204.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:181-184.
- Hughes LF, Turner JG, Parrish JL, Caspary DM (2010). Processing of broadband stimuli across A1 layers in young and aged rats. *Hear Res* 264:79-85.
- Huot P, Fox SH, Brotchie JM (2011). The serotonergic system in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 95:163-212.
- Hutchison KE, Swift R (1999). Effect of d-amphetamine on prepulse inhibition of the startle reflex in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 143:394-400.
- Inui K, Tsuruhara A, Kodaira M, Motomura E, Tanii H, Nishihara M, Keceli S, Kakigi R (2012). Prepulse inhibition of auditory change-related cortical responses. *BMC Neurosci* 13:135.
- Ison JR, Hoffman HS (1983). Reflex modification in the domain of startle: II. The anomalous history of a robust and ubiquitous phenomenon. *Psychol Bull* 94:3-17.
- Ito K, Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, Nakamura A, Kawasumi Y, Hatano K, Abe Y, Yamada T, Kachi T, Brooks DJ (2002). Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa PET study. *Brain* 125:1358-1365.
- James W (1890). *The Principles of Psychology* Chapter XI. Attention. Vol. 1.
- Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 21:1343-1349.
- Jennings PD, Schell AM, Filion DL, Dawson ME (1996). Tracking early and late stages of information processing: contributions of startle eyeblink reflex modification. *Psychophysiology* 33:148-155.

- Jiang C, Kaseda Y, Kumagai R, Nakano Y, Nakamura S (2000). Habituation of event-related potentials in patients with Parkinson's disease. *Physiol Behav* 68:741-747.
- Jovanovic T, Szilagyi S, Chakravorty S, Fiallos AM, Lewison BJ, Parwani A, Schwartz MP, Gonzenbach S, Rotrosen JP, Duncan EJ (2004). Menstrual cycle phase effects on prepulse inhibition of acoustic startle. *Psychophysiology* 41:401-406.
- Juarez-Salinas DL, Engle JR, Navarro XO, Recanzone GH (2010). Hierarchical and serial processing in the spatial auditory cortical pathway is degraded by natural aging. *J Neurosci* 30:14795-14804.
- Jung KY, Cho JW, Joo EY, Kim SH, Choi KM, Chin J, Park KW, Hong SB (2010). Cognitive effects of topiramate revealed by standardised low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) of event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 121:1494-1501.
- Kaasinen V, Nurmi E, Bruck A, Eskola O, Bergman J, Solin O, Rinne JO (2001). Increased frontal [(18)F]fluorodopa uptake in early Parkinson's disease: sex differences in the prefrontal cortex. *Brain* 124:1125-1130.
- Karoum F, Chrapusta SJ, Egan MF (1994). 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *J Neurochem* 63:972-979.
- Kastner S, Ungerleider LG (2000). Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annu Rev Neurosci* 23:315-341.
- Kedzior KK, Koch M, Basar-Eroglu C (2006). Prepulse inhibition (PPI) of auditory startle reflex is associated with PPI of auditory-evoked theta oscillations in healthy humans. *Neurosci Lett* 400:246-251.
- Kedzior KK, Koch M, Basar-Eroglu C (2007). Auditory-evoked EEG oscillations associated with prepulse inhibition (PPI) of auditory startle reflex in healthy humans. *Brain Res* 1163:111-118.
- Kedzior KK, Martin-Iverson MT (2007). Attention-dependent reduction in prepulse inhibition of the startle reflex in cannabis users and schizophrenia patients--a pilot study. *Eur J Pharmacol* 560:176-182.
- Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis* 11:79-92.
- Kehagia AA, Murray GK, Robbins TW (2010). Learning and cognitive flexibility: frontostriatal function and monoaminergic modulation. *Curr Opin Neurobiol* 20:199-204.

- Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ (2010). Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 133:1755-1762.
- Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW, 3rd, Cho RY, Stenger VA, Carter CS (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 303:1023-1026.
- Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 318:876-880.
- Klassen BT, Hentz JG, Shill HA, Driver-Dunckley E, Evidente VG, Sabbagh MN, Adler CH, Caviness JN (2011). Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology* 77:118-124.
- Klimesch W (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev* 29:169-195.
- Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S (2007). EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev* 53:63-88.
- Knight RT, Scabini D, Woods DL, Clayworth C (1988). The effects of lesions of superior temporal gyrus and inferior parietal lobe on temporal and vertex components of the human AEP. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 70:499-509.
- Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR (1996). A neostriatal habit learning system in humans. *Science* 273:1399-1402.
- Koch M (1999). The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol* 59:107-128.
- Koch M, Fendt M, Kretschmer BD (2000). Role of the substantia nigra pars reticulata in sensorimotor gating, measured by prepulse inhibition of startle in rats. *Behav Brain Res* 117:153-162.
- Koerts J, Van Beilen M, Tucha O, Leenders KL, Brouwer WH (2011). Executive functioning in daily life in Parkinson's disease: initiative, planning and multi-task performance. *PLoS One* 6:e29254.
- Krauzlis RJ, Bollimunta A, Arcizet F, Wang L (2014). Attention as an effect not a cause. *Trends Cogn Sci Epub ahead of print*.
- Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Garcia-Sanchez C, Gironell A (2008). Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* 23:1889-1896.
- Kumari V, Aasen I, Papadopoulos A, Bojang F, Poon L, Halari R, Cleare AJ (2008). A comparison of prepulse inhibition in pre- and postmenopausal women and age-matched men. *Neuropsychopharmacology* 33:2610-2618.

- Kumari V, Antonova E, Zachariah E, Galea A, Aasen I, Ettinger U, Mitterschiffthaler MT, Sharma T (2005). Structural brain correlates of prepulse inhibition of the acoustic startle response in healthy humans. *Neuroimage* 26:1052-1058.
- Kumari V, Checkley SA, Gray JA (1996). Effect of cigarette smoking on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in healthy male smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 128:54-60.
- Kumari V, Cotter PA, Checkley SA, Gray JA (1997). Effect of acute subcutaneous nicotine on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in healthy male non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 132:389-395.
- Kumari V, Gray JA, Geyer MA, ffytche D, Soni W, Mitterschiffthaler MT, Vythelingum GN, Simmons A, Williams SC, Sharma T (2003). Neural correlates of tactile prepulse inhibition: a functional MRI study in normal and schizophrenic subjects. *Psychiatry Res* 122:99-113.
- Kumari V, Konstantinou J, Papadopoulos A, Aasen I, Poon L, Halari R, Cleare AJ (2010). Evidence for a role of progesterone in menstrual cycle-related variability in prepulse inhibition in healthy young women. *Neuropsychopharmacology* 35:929-937.
- Kumari V, Zachariah E, Galea A, Mehrotra R, Taylor D, Sharma T (2001). Effects of procyclidine on prepulse inhibition of the acoustic startle response in healthy human volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 154:221-229.
- Kutas M, McCarthy G, Donchin E (1977). Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* 197:792-795.
- Lacroix L, Spinelli S, White W, Feldon J (2000). The effects of ibotenic acid lesions of the medial and lateral prefrontal cortex on latent inhibition, prepulse inhibition and amphetamine-induced hyperlocomotion. *Neuroscience* 97:459-468.
- Lagopoulos J, Clouston P, Barhamali H, Gordon E, Li WM, Lesley J, Morris JG (1998a). Late components of the event-related potentials and their topography in Parkinson's disease. *Mov Disord* 13:262-267.
- Lagopoulos J, Gordon E, Barhamali H, Lim CL, Li WM, Clouston P, Morris JG (1998b). Dysfunctions of automatic (P300a) and controlled (P300b) processing in Parkinson's disease. *Neurol Res* 20:5-10.
- Lagopoulos J, Gordon E, Lim CL, Bahramali H, Morris JG, Clouston P, Li WM, Lesley J (1997). Automatic processing dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Res* 19:609-612.
- Lancaster JL, Rainey LH, Summerlin JL, Freitas CS, Fox PT, Evans AC, Toga AW, Mazziotta JC (1997). Automated labeling of the human brain: a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. *Hum Brain Mapp* 5:238-242.

- Lapiz MD, Morilak DA (2006). Noradrenergic modulation of cognitive function in rat medial prefrontal cortex as measured by attentional set shifting capability. *Neuroscience* 137:1039-1049.
- Leclercq M, Zimmermann P (2002). *Applied neuropsychology of attention: theory, diagnosis and rehabilitation*. Psychology Press.
- Lee C, Grossman M, Morris J, Stern MB, Hurtig HI (2003). Attentional resource and processing speed limitations during sentence processing in Parkinson's disease. *Brain Lang* 85:347-356.
- Lee EY, Cowan N, Vogel EK, Rolan T, Valle-Inclan F, Hackley SA (2010). Visual working memory deficits in patients with Parkinson's disease are due to both reduced storage capacity and impaired ability to filter out irrelevant information. *Brain* 133:2677-2689.
- Leimkuhler ME, Mesulam MM (1985). Reversible go-no go deficits in a case of frontal lobe tumor. *Ann Neurol* 18:617-619.
- Leenders KL, Salmon EP, Tyrrell P, Perani D, Brooks DJ, Sager H, Jones T, Marsden CD, Frackowiak RS (1990). The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 47:1290-1298.
- Lesh TA, Westphal AJ, Niendam TA, Yoon JH, Minzenberg MJ, Ragland JD, Solomon M, Carter CS (2013). Proactive and reactive cognitive control and dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in first episode schizophrenia. *Neuroimage Clin* 2:590-599.
- Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17:1221-1226.
- Linden DE (2005). The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist* 11:563-576.
- Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, Rodriguez-Oroz MC, Troster AI, Weintraub D (2012). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord* 26:1814-1824.
- Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH, Aarsland D, Kulisevsky J, Rodriguez-Oroz MC, Burn DJ, Barker RA, Emre M (2011). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 27:349-356.
- Luck SJ, Gold JM (2008). The construct of attention in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 64:34-39.

- Ludewig K, Ludewig S, Seitz A, Obrist M, Geyer MA, Vollenweider FX (2003). The acoustic startle reflex and its modulation: effects of age and gender in humans. *Biol Psychol* 63:311-323.
- Lutkenhoner B, Steinstrater O (1998). High-precision neuromagnetic study of the functional organization of the human auditory cortex. *Audiol Neurootol* 3:191-213.
- Machado L, Devine A, Wyatt N (2009). Distractibility with advancing age and Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 47:1756-1764.
- Mahieux F, Fenelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D, Boller F (1998). Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:178-183.
- Makeig S (1993). Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 86:283-293.
- Makeig S, Debener S, Onton J, Delorme A (2004). Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn Sci* 8:204-210.
- Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Enghoff S, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ (2002). Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science* 295:690-694.
- Malapani C, Pillon B, Dubois B, Agid Y (1994). Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Neurology* 44:319-326.
- Marrocco RT, Davidson MC (1998). Neurochemistry of attention. In: Parasuraman R., (Ed.), *The Attentive Brain*. MIT, Cambridge, MA 35-50.
- Marsh L, Biglan K, Gerstenhaber M, Williams JR (2009). Atomoxetine for the treatment of executive dysfunction in Parkinson's disease: a pilot open-label study. *Mov Disord* 24:277-282.
- Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B (2006). Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 21:148-158.
- Matchock RL, Mordkoff JT (2009). Chronotype and time-of-day influences on the alerting, orienting, and executive components of attention. *Exp Brain Res* 192:189-198.
- Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Kubori T, Udaka F (2007). Auditory event-related potentials in Parkinson's disease: prominent correlation with attention. *Parkinsonism Relat Disord* 13:394-398.
- Mattis S (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient, G. *Psychiatry*, Editor. Grune and Stratton: New York. 77-121.
- Mauguière F, Fischer C (2007). Potentiels évoqués en Neurologie, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*. Neurologie. Elsevier.

- Mayhew SD, Dirckx SG, Niazy RK, Iannetti GD, Wise RG (2010). EEG signatures of auditory activity correlate with simultaneously recorded fMRI responses in humans. *Neuroimage* 49:849-864.
- Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J (1995). A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage* 2:89-101.
- McAlonan GM, Daly E, Kumari V, Critchley HD, van Amelsvoort T, Suckling J, Simmons A, Sigmundsson T, Greenwood K, Russell A, Schmitz N, Happe F, Howlin P, Murphy DG (2002). Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain* 125:1594-1606.
- McCarley RW, Faux SF, Shenton ME, Nestor PG, Adams J (1991). Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. *Schizophr Res* 4:209-231.
- McGaughy J, Ross RS, Eichenbaum H (2008). Noradrenergic, but not cholinergic, deafferentation of prefrontal cortex impairs attentional set-shifting. *Neuroscience* 153:63-71.
- Monsell S (2003). Task switching. *Trends Cogn Sci* 7:134-140.
- Montgomery SA, Asberg M (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134:382-389.
- Moore O, Peretz C, Giladi N (2007). Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Mov Disord* 22:2192-2195.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53:695-699.
- Nichols TE, Holmes AP (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp* 15:1-25.
- Nieuwenhuis S, Aston-Jones G, Cohen JD (2005). Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychol Bull* 131:510-532.
- Norman D, Shallice T (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behaviour. In R. Davidson, G. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation*, New York, NY: Plenum Press 4:1-18.
- Nunez PL (1981). *Electric fields of the brain*. New York: Oxford University Press.
- Nussbaum RL, Ellis CE (2003). Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 348:1356-1364.
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Benitez-Temino B, Blesa FJ, Guridi J, Marin C, Rodriguez M (2008). Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord* 23 Suppl 3:S548-559.

- Ocklenburg S, Gunturkun O, Beste C (2011). Lateralized neural mechanisms underlying the modulation of response inhibition processes. *Neuroimage* 55:1771-1778.
- Oostenveld R, Praamstra P (2001). The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin Neurophysiol* 112:713-719.
- Ota M, Sato N, Matsuo J, Kinoshita Y, Kawamoto Y, Hori H, Teraishi T, Sasayama D, Hattori K, Obu S, Nakata Y, Kunugi H (2013). Multimodal image analysis of sensorimotor gating in healthy women. *Brain Res* 1499:61-68.
- Owen AM (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist* 10:525-537.
- Owen AM, Iddon JL, Hodges JR, Summers BA, Robbins TW (1997). Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 35:519-532.
- Palmero-Soler E, Dolan K, Hadamschek V, Tass PA (2007). swLORETA: a novel approach to robust source localization and synchronization tomography. *Phys Med Biol* 52:1783-1800.
- Parasuraman R, Warm J, See J (1998). *The Attentive Brain*. ed. Parasuraman R., MIT Press, Cambridge, Massachusetts 221-256.
- Parent A, Hazrati LN (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev* 20:91-127.
- Pascual-Marqui RD (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 24 Suppl D:5-12.
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 18:49-65.
- Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G (2013). Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol* 70:580-586.
- Perlstein WM, Fiorito E, Simons RF, Graham FK (1993). Lead stimulation effects on reflex blink, exogenous brain potentials, and loudness judgments. *Psychophysiology* 30:347-358.
- Perlstein WM, Simons RF, Graham FK (2001). Prepulse effects as a function of cortical projection system. *Biol Psychol* 56:83-111.
- Perrault N, Picton TW (1984). Event-related potentials recorded from the scalp and nasopharynx. I. N1 and P2. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 59:177-194.
- Perriol MP, Dujardin K, Derambure P, Marcq A, Bourriez JL, Laureau E, Pasquier F, Defebvre L, Destee A (2005). Disturbance of sensory filtering in dementia with

- Lewy bodies: comparison with Parkinson's disease dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:106-108.
- Philipova D, Gatchev G, Vladova T, Georgiev D (1997). Event-related potentials in parkinsonian patients under auditory discrimination tasks. *Int J Psychophysiol* 27:69-78.
- Polich J (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 118:2128-2148.
- Polich J, Criado JR (2006). Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol* 60:172-185.
- Posner MI, Petersen SE (1990). The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 13:25-42.
- Pulvermuller F, Birbaumer N, Lutzenberger W, Mohr B (1997). High-frequency brain activity: its possible role in attention, perception and language processing. *Prog Neurobiol* 52:427-445.
- Rakshi JS, Uema T, Ito K, Bailey DL, Morrish PK, Ashburner J, Dagher A, Jenkins IH, Friston KJ, Brooks DJ (1999). Frontal, midbrain and striatal dopaminergic function in early and advanced Parkinson's disease A 3D [(18)F]dopa-PET study. *Brain* 122 (Pt 9):1637-1650.
- Rappelsberger P, Petsche H (1988). Probability mapping: power and coherence analyses of cognitive processes. *Brain Topogr* 1:46-54.
- Raz A (2004). Anatomy of attentional networks. *Anat Rec B New Anat* 281:21-36.
- Raz A, Buhle J (2006). Typologies of attentional networks. *Nat Rev Neurosci* 7:367-379.
- Rissling AJ, Dawson ME, Schell AM, Nuechterlein KH (2005). Effects of perceptual processing demands on startle eyeblink modification. *Psychophysiology* 42:440-446.
- Rissling AJ, Dawson ME, Schell AM, Nuechterlein KH (2007). Effects of cigarette smoking on prepulse inhibition, its attentional modulation, and vigilance performance. *Psychophysiology* 44:627-634.
- Roach BJ, Mathalon DH (2008). Event-related EEG time-frequency analysis: an overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. *Schizophr Bull* 34:907-926.
- Robertson C, Hazlewood R, Rawson MD (1996). The effects of Parkinson's disease on the capacity to generate information randomly. *Neuropsychologia* 34:1069-1078.
- Rosburg T, Boutros NN, Ford JM (2008). Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia--a critical review. *Psychiatry Res* 161:259-274.

- Roussos P, Giakoumaki SG, Rogdaki M, Pavlakis S, Frangou S, Bitsios P (2008). Prepulse inhibition of the startle reflex depends on the catechol O-methyltransferase Val158Met gene polymorphism. *Psychol Med* 38:1651-1658.
- Rushby JA, Barry RJ, Doherty RJ (2005). Separation of the components of the late positive complex in an ERP dishabituation paradigm. *Clin Neurophysiol* 116:2363-2380.
- Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain* 111 (Pt 4):941-959.
- Sawamoto N, Piccini P, Hotton G, Pavese N, Thielemans K, Brooks DJ (2008). Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain* 131:1294-1302.
- Sharpe MH (1992). Auditory attention in early Parkinson's disease: an impairment in focused attention. *Neuropsychologia* 30:101-106.
- Shohamy D, Myers CE, Grossman S, Sage J, Gluck MA, Poldrack RA (2004). Cortico-striatal contributions to feedback-based learning: converging data from neuroimaging and neuropsychology. *Brain* 127:851-859.
- Smith A (1982). Symbol digit modalities test. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destee A, Defebvre L (2006). The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:579-584.
- Solis-Vivanco R, Ricardo-Garcell J, Rodriguez-Camacho M, Prado-Alcala RA, Rodriguez U, Rodriguez-Violante M, Rodriguez-Agudelo Y (2011). Involuntary attention impairment in early Parkinson's disease: an event-related potential study. *Neurosci Lett* 495:144-149.
- Sollinger AB, Goldstein FC, Lah JJ, Levey AI, Factor SA (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics. *Parkinsonism Relat Disord* 16:177-180.
- Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M (1997). Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388:839-840.
- Squires NK, Squires KC, Hillyard SA (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 38:387-401.
- Stewart JT (2006). The frontal/subcortical dementias: common dementing illnesses associated with prominent and disturbing behavioral changes. *Geriatrics* 61:23-27.
- Stojanov W, Karayanidis F, Johnston P, Bailey A, Carr V, Schall U (2003). Disrupted sensory gating in pathological gambling. *Biol Psychiatry* 54:474-484.

- Stroop J (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*. 18:643-662.
- Sturm W, de Simone A, Krause BJ, Specht K, Hesselmann V, Radermacher I, Herzog H, Tellmann L, Muller-Gartner HW, Willmes K (1999). Functional anatomy of intrinsic alertness: evidence for a fronto-parietal-thalamic-brainstem network in the right hemisphere. *Neuropsychologia* 37:797-805.
- Sugawara M, Sadeghpour M, De Traversay J, Ornitz EM (1994). Prestimulation-induced modulation of the P300 component of event related potentials accompanying startle in children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 90:201-213.
- Swainson R, Rogers RD, Sahakian BJ, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW (2000). Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia* 38:596-612.
- Swerdlow NR, Auerbach P, Monroe SM, Hartston H, Geyer MA, Braff DL (1993a). Men are more inhibited than women by weak prepulses. *Biol Psychiatry* 34:253-260.
- Swerdlow NR, Benbow CH, Zisook S, Geyer MA, Braff DL (1993b). A preliminary assessment of sensorimotor gating in patients with obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 33:298-301.
- Swerdlow NR, Eastvold A, Karban B, Ploum Y, Stephany N, Geyer MA, Cadenhead K, Auerbach PP (2002). Dopamine agonist effects on startle and sensorimotor gating in normal male subjects: time course studies. *Psychopharmacology (Berl)* 161:189-201.
- Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL (2001a). Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology (Berl)* 156:194-215.
- Swerdlow NR, Karban B, Ploum Y, Sharp R, Geyer MA, Eastvold A (2001b). Tactile prepuff inhibition of startle in children with Tourette's syndrome: in search of an "fMRI-friendly" startle paradigm. *Biol Psychiatry* 50:578-585.
- Swerdlow NR, Lelham SA, Sutherland Owens AN, Chang WL, Sassen SD, Talledo JA (2009). Pramipexole effects on startle gating in rats and normal men. *Psychopharmacology (Berl)* 205:689-698.
- Swerdlow NR, Light GA, Cadenhead KS, Sprock J, Hsieh MH, Braff DL (2006). Startle gating deficits in a large cohort of patients with schizophrenia: relationship to medications, symptoms, neurocognition, and level of function. *Arch Gen Psychiatry* 63:1325-1335.
- Swerdlow NR, Paulsen J, Braff DL, Butters N, Geyer MA, Swenson MR (1995). Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58:192-200.

- Szabo ST, Gould TD, Manji HK (2004). Neurotransmitters, receptors, signal transduction, and second messengers in psychiatric disorders. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press 3-52.
- Tachibana H, Aragane K, Miyata Y, Sugita M (1997). Electrophysiological analysis of cognitive slowing in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 149:47-56.
- Tait DS, Brown VJ, Farovik A, Theobald DE, Dalley JW, Robbins TW (2007). Lesions of the dorsal noradrenergic bundle impair attentional set-shifting in the rat. *Eur J Neurosci* 25:3719-3724.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci* 3:151-162.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J (1996). Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J Neurosci* 16:4240-4249.
- Tana MG, Montin E, Cerutti S, Bianchi AM (2010). Exploring cortical attentional system by using fMRI during a Continuous Performance Test. *Comput Intell Neurosci* 329213.
- Tard C, Dujardin K, Bourriez JL, Destee A, Derambure P, Defebvre L, Delval A (2014). Attention modulates step initiation postural adjustments in Parkinson freezers. *Parkinsonism Relat Disord* 20:284-289.
- Taylor KS, Cook JA, Counsell CE (2007). Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:905-906.
- Temel Y, Blokland A, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V (2005). The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol* 76:393-413.
- Tison F, Dartigues JF, Dubes L, Zuber M, Alperovitch A, Henry P (1994). Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France. *Acta Neurol Scand* 90:111-115.
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25:2649-2653.
- Troster AI (2011). A Precipis of Recent Advances in the Neuropsychology of Mild Cognitive Impairment(s) in Parkinson's Disease and a Proposal of Preliminary Research Criteria. *J Int Neuropsychol Soc* 1-14.
- Tsujimoto T, Shimazu H, Isomura Y, Sasaki K (2010). Theta oscillations in primate prefrontal and anterior cingulate cortices in forewarned reaction time tasks. *J Neurophysiol* 103:827-843.
- Twelves D, Perkins KS, Counsell C (2003). Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 18:19-31.

- Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Qian S, Rodnitzky RL, Dawson JD (2005). Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 65:1907-1913.
- Valls-Sole J, Munoz JE, Valldeoriola F (2004). Abnormalities of prepulse inhibition do not depend on blink reflex excitability: a study in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Clin Neurophysiol* 115:1527-1536.
- Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Caliscis F, Wyns C, Adams S (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). in *L'évaluation des troubles de la mémoire*, M. Van der Linden and GREMEM, Editors. 2004, Solal: Marseille 25-47.
- Van Zomeren AH, Brouwer WH (1994). *Clinical Neuropsychology of Attention*, ed. O.U.Press, New York.
- Verleger R, Gorgen S, Jaskowski P (2005). An ERP indicator of processing relevant gestalts in masked priming. *Psychophysiology* 42:677-690.
- Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi-Kyriacou B, Dupel-Pottier C, Aurenty R (2010). MP idiopathique : aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. *Encycl Méd Chir (Elsevier Masson, Paris), Neurologie* 17-060-A-50.
- Voytko ML, Olton DS, Richardson RT, Gorman LK, Tobin JR, Price DL (1994). Basal forebrain lesions in monkeys disrupt attention but not learning and memory. *J Neurosci* 14:167-186.
- Wan FJ, Swerdlow NR (1996). Sensorimotor gating in rats is regulated by different dopamine-glutamate interactions in the nucleus accumbens core and shell subregions. *Brain Res* 722:168-176.
- Wan L, Crawford HJ, Boutros N (2006). P50 sensory gating: impact of high vs. low schizotypal personality and smoking status. *Int J Psychophysiol* 60:1-9.
- Wang H, Turner JG, Ling L, Parrish JL, Hughes LF, Caspary DM (2009). Age-related changes in glycine receptor subunit composition and binding in dorsal cochlear nucleus. *Neuroscience* 160:227-239.
- Wang L, Kuroiwa Y, Kamitani T, Takahashi T, Suzuki Y, Hasegawa O (1999). Effect of interstimulus interval on visual P300 in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:497-503.
- Whitehouse PJ (1987). Clinical and neurochemical consequences of neuronal loss in the nucleus basalis of Meynert in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Adv Neurol* 45:393-397.
- Whone AL, Moore RY, Piccini PP, Brooks DJ (2003). Plasticity of the nigropallidal pathway in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 53:206-213.
- Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain* 130:1787-1798.

- Williams-Gray CH, Hampshire A, Barker RA, Owen AM (2008). Attentional control in Parkinson's disease is dependent on COMT val 158 met genotype. *Brain* 131:397-408.
- Wolters E, Braak H (2006). Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J Neural Transm Suppl* 309-319.
- Wu X, French ED (2000). Effects of chronic delta9-tetrahydrocannabinol on rat midbrain dopamine neurons: an electrophysiological assessment. *Neuropharmacology* 39:391-398.
- Yordanova J, Falkenstein M, Hohnsbein J, Kolev V (2004). Parallel systems of error processing in the brain. *Neuroimage* 22:590-602.
- Zhang F, Deshpande A, Benson C, Smith M, Eliassen J, Fu QJ (2011). The adaptive pattern of the auditory N1 peak revealed by standardized low-resolution brain electromagnetic tomography. *Brain Res* 1400:42-52.
- Zimmermann P, Fimm B (1994). Tests d' évaluation de l'attention (TEA). Würselen: Psytest.
- Zoetmulder M, Biernat HB, Nikolic M, Korbo L, Friberg L, Jennum PJ (2014a). Prepulse inhibition is associated with attention, processing speed, and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 4:77-87.
- Zoetmulder M, Biernat HB, Nikolic M, Korbo L, Jennum PJ (2014b). Sensorimotor gating deficits in multiple system atrophy: Comparison with Parkinson's disease and idiopathic REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 20:297-302.
- Zweig RM, Cardillo JE, Cohen M, Giere S, Hedreen JC (1993). The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 43:986-991.

ANNEXES

ANNEXE 1 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON

Etape 1 : Diagnostic de syndrome parkinsonien

- . bradykinésie (lenteur d'initiation du mouvement volontaire ou réduction progressive de la vitesse et de l'amplitude des mouvements répétitifs)
- . et au moins un critère parmi les trois suivants :
 - rigidité musculaire
 - tremblement de repos de 4 à 6 Hz
 - instabilité posturale non causée par une atteinte primitive visuelle, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive

Etape 2. Critères d'exclusion de maladie de Parkinson

- . antécédent d'accidents vasculaires cérébraux répétés avec évolution en marches d'escalier de la symptomatologie parkinsonienne
- . antécédent de traumatismes crâniens répétés
- . antécédent documenté d'encéphalite
- . crises oculogyres
- . traitement par neuroleptique au début des symptômes
- . plus d'un antécédent familial de syndrome parkinsonien
- . rémission prolongée des symptômes parkinsoniens
- . symptomatologie strictement unilatérale après 3 ans d'évolution
- . paralysie supranucléaire de l'oculomotricité
- . syndrome cérébelleux
- . dysautonomie sévère et précoce
- . syndrome démentiel sévère et précoce avec troubles mnésiques, praxiques et aphasiques

- . signe de Babinski
- . tumeur cérébrale ou hydrocéphalie communicante sur la tomodensitométrie cérébrale
- . résistance à la L-Dopa malgré de fortes doses et en l'absence de malabsorption
- . exposition au 1-méthyl-4-phényl-1,2,4,6-tétrahydropyridine

Etape 3. Critères évolutifs positifs pour le diagnostic de maladie de Parkinson.

Au moins trois sont nécessaires pour un diagnostic de maladie de Parkinson définie.

- . début unilatéral
- . tremblement de repos
- . évolution progressive
- . persistance d'une asymétrie des symptômes, prédominants du côté initialement atteint
- . excellente réponse à la L-Dopa (70 à 100 %)
- . mouvements choréiques sévères induits par la L-Dopa
- . sensibilité à la L-Dopa supérieure ou égale à 5 ans
- . évolution clinique de 10 ans ou plus

ANNEXE 2 : EXAMEN DES FONCTIONS COGNITIVES

L'examen des fonctions cognitives était celui classiquement utilisé dans les unités de pathologies du mouvement (Dujardin et Defebvre, 2007). Il comporte un ensemble d'épreuves dont l'objectif est d'apprécier le statut cognitif en quantifiant l'efficacité cognitive globale, ainsi qu'en évaluant les fonctions mnésiques, attentionnelles et exécutives.

- l'efficacité cognitive globale est évaluée par l'échelle de Mattis (Mattis, 1976). Cette épreuve se compose de 37 items répartis en 5 sous-échelles : attention, initiation, construction, formation de concepts et mémoire. Le score maximal est de 144.
- les capacités attentionnelles sont évaluées par la version orale du « *Symbol Digit Modality Test* » (Smith, 1982). Le sujet parcourt ligne par ligne une feuille remplie de symboles et la consigne est de les associer oralement à des chiffres au moyen d'un code mettant en correspondance neuf symboles sans signification aux chiffres de 1 à 9. Le code est en permanence visible. La durée de l'épreuve est de 90 secondes, la performance est évaluée par le nombre de symboles correctement transcodés.
- concernant le fonctionnement mnésique, on distingue l'évaluation de
 - la mémoire immédiate et de travail par le test de rappel de séries de chiffres en ordre direct et inverse. Le nombre de chiffres présentés oralement augmente progressivement (à partir de 3 items en ordre direct et 2 en ordre inverse). Trois essais sont administrés pour chaque taille de série, l'épreuve s'arrête au bout de deux échecs pour une série de même taille. La performance se mesure par l'empan, c'est-à-dire le plus grand nombre de chiffres rappelés correctement lors de 2 essais minimum.
 - la mémoire épisodique au moyen du test rappel libre/rappel indicé à 16 items selon la procédure de Gröber et Buschke (Van der Linden et al, 2004). Elle comporte 4 parties : une phase de contrôle de l'encodage, une phase de 3 rappels libres et de 3 rappels indicés,

une phase de reconnaissance et une phase de rappel libre/indiqué différé après 20 minutes. La performance est évaluée par le nombre de mots (/16) correctement encodés et le nombre de mots (/48) correctement rappelés lors des 3 essais de rappel libre et indicé.

- les fonctions exécutives sont explorées par différentes épreuves :
 - les épreuves de fluence verbale simple où le sujet est invité à nommer le plus possible de mots commençant par la lettre « P » (fluence phonémique), et le plus possible de noms d'animaux (fluence sémantique), et les épreuves de fluence verbale alternée où en alternance le sujet doit nommer le plus possible de mots commençant par les lettres « T » et « V » (alternance entre deux lettres), et le plus possible de mot commençant par la lettre « R » et une profession (alternance entre deux catégories). Le temps alloué est de 60 secondes par condition.
 - le test de Stroop (1935) : une version à 50 items de ce test a été utilisée. Au cours de la première phase de l'épreuve, on présente au sujet une feuille remplie de rectangles colorés, on lui demande de parcourir la feuille ligne par ligne le plus rapidement possible et d'identifier la couleur de chaque rectangle. On note le temps mis pour parcourir la feuille et le nombre d'erreurs d'identification. Lors de la deuxième phase, on présente une feuille remplie des mots « rouge », « vert » et « bleu », qui ont pour particularité d'être écrits dans une couleur différente de celle désignée par le mot. De nouveau, le sujet parcourt la feuille ligne par ligne, et doit le plus rapidement possible et pour chaque mot, nommer la couleur dans laquelle il est écrit. On crée ainsi une situation d'interférence entre une réponse automatique qu'il faut inhiber (lire les mots) et une réponse inhabituelle qu'il faut produire (donner la couleur de l'encre avec laquelle les mots sont écrits). On note le temps mis pour parcourir la feuille ainsi que le nombre d'erreurs. Grâce à ces deux phases du test, on calcule un indice d'interférence qui correspond au

temps mis pour réaliser la phase 2 auquel on soustrait le temps mis pour la phase 1. Cet indice traduit le coût induit par la stimulation d'interférence.

- une épreuve de séquençement de lettres et de nombres, qui comporte deux phases. Au cours de la phase 1, on demande au sujet de réciter l'alphabet et de compter de 1 à 26. On mesure le temps mis pour effectuer chacune de ces séries automatiques, ainsi que le nombre d'erreurs. Lors de la phase 2, on demande au sujet de citer alternativement et dans l'ordre une lettre de l'alphabet et un nombre. L'épreuve s'arrête quand le sujet a cité 26 items. On mesure le temps et le nombre d'erreurs. La performance est évaluée sous la forme du coût lié à l'alternance, il se calcule par la différence entre le temps mis pour réaliser la phase 2 et celui mis pour la phase 1.
- l'épreuve des ordres contraires et du Go/No go de la Batterie Rapide d'Evaluation Frontale (Dubois et al., 2000). Chaque épreuve est notée sur 3.

L'évaluation des fonctions cognitives était complétée par un entretien visant à dépister les troubles psycho-comportementaux, d'évaluer la sévérité des symptômes anxio-dépressifs au moyen de l'échelle MADRS (/60) (Montgomery et Asberg, 1979) et apathiques par la LARS (/36) (Sockeel et al., 2006). L'ensemble des épreuves était administré au cours d'un seul examen d'une durée moyenne de deux heures.

ANNEXE 3 : ONDE P300 CHEZ LES SUJETS SAINS JEUNES

Le grand moyennage des courbes de l'onde P300 en Fz, Cz et Pz, pour chaque type de *prepulse* est représenté sur la figure 1.

	<i>prepulse A</i>			<i>prepulse O</i>			<i>prepulse symbole</i>		
	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz
latence (ms)	420 (35)	420 (35)	420 (35)	363 (55)	366 (50)	367 (50)	384 (28)	386 (28)	389 (28)
amplitude (μ V)	0,4 (0,9)	6,4 (4,0)	9,7 (4,6)	0,1 (0,4)	1,7 (1,5)	3,2 (2,0)	2,0 (2,8)	12,2 (6,8)	13,8 (6,7)

Tableau 1 : moyenne (écart-type) de la latence et de l'amplitude de l'onde P300 en Fz, Cz et Pz, pour chaque type de prepulse.

Amplitude de l'onde P300

L'ANOVA révèle un effet significatif du type de stimulus visuel ($F_{(2,50)} = 58,8$, $p < 0,001$), de la localisation ($F_{(2,50)} = 85,9$, $p < 0,001$), ainsi qu'une interaction significative « type de stimulus visuel x localisation » ($F_{(4,100)} = 35$, $p < 0,001$). Le test de Student met en évidence une amplitude générée par le stimulus « symbole » significativement plus importante que celle générée par le stimulus « O » ($t_{77} = 10,1$, $p < 0,001$) et « A » ($t_{77} = 7$, $p < 0,001$). On retrouve de manière significative une amplitude générée par le stimulus « A » plus grande que celle générée après le stimulus « O » ($t_{77} = 8,3$, $p < 0,001$). L'amplitude est significativement plus importante en Pz comparativement à Cz ($t_{77} = 5,3$, $p < 0,001$) et Fz ($t_{77} = 11,7$, $p < 0,001$). L'amplitude en Cz est significativement plus importante qu'en Fz ($t_{77} = 9,8$, $p < 0,001$).

Pour le stimulus « A », le test de Student retrouve une amplitude significativement plus importante en Pz comparativement à Cz ($t_{25} = 5,6$, $p < 0,001$) et Fz ($t_{25} = 10$, $p < 0,001$). L'amplitude en Cz est significativement plus importante qu'en Fz ($t_{25} = 7,7$, $p < 0,001$). Pour le stimulus « O », l'amplitude est significativement plus importante en Pz comparativement à Cz ($t_{25} = 4,6$, $p < 0,001$) et Fz ($t_{25} = 7,3$, $p < 0,001$). L'amplitude en Cz est significativement plus importante qu'en Fz ($t_{25} = 5,3$, $p < 0,001$). Pour le stimulus « symbole », l'amplitude est significativement plus importante en Cz comparativement à Fz ($t_{25} = 9,4$, $p < 0,001$). L'amplitude en Pz est significativement plus importante qu'en Fz ($t_{25} = 9$, $p < 0,001$). Il n'y a pas de différence significative entre l'amplitude en Cz et Pz ($t_{25} = 1,6$, $p = 0,10$).

Pour la localisation Fz, le test de Student ne retrouve pas de différence significative entre l'amplitude générée par le stimulus « A » et celle générée par le stimulus « O » ($t_{25} = 1,4$, $p = 0,15$). L'amplitude générée par le stimulus « symbole » est significativement plus grande que celle générée par le stimulus « A » ($t_{25} = 3,2$, $p = 0,003$) et « O » ($t_{25} = 3,5$, $p = 0,002$). En Cz, on retrouve de manière significative une amplitude générée par le stimulus « symbole » plus grande que celle générée par le stimulus « A » ($t_{25} = 5,1$, $p < 0,001$) et « O » ($t_{25} = 8,3$, $p < 0,001$). L'amplitude générée par le stimulus « A » est significativement plus grande que celle générée par le stimulus « O » ($t_{25} = 8,3$, $p < 0,001$). En Pz, on retrouve de manière significative une amplitude générée par le stimulus « symbole » plus grande que celle générée par le stimulus « A » ($t_{25} = 4,3$, $p < 0,001$) et « O » ($t_{25} = 9$, $p < 0,001$). L'amplitude

générée par le stimulus « A » est significativement plus grande que celle générée par le stimulus « O » ($t_{25} = 8,6, p < 0,001$).

Latence de l'onde P300

L'ANOVA révèle un effet significatif du type de stimulus visuel ($F_{(2,50)} = 13, p < 0,001$), de la localisation ($F_{(2,50)} = 5,3, p = 0,024$). L'interaction significative « type de stimulus visuel x localisation » n'est pas significative ($F_{(4,100)} = 0,6, p = 0,43$). Le test de Student met en évidence une latence significativement plus longue lorsque le stimulus visuel est le « A » par rapport au stimulus « O » ($t_{77} = 7,8, p < 0,001$) et « symbole » ($t_{77} = 7, p < 0,001$). La latence est plus longue lorsque le stimulus est le « symbole » par rapport au stimulus « O » ($t_{77} = 3,1, p = 0,002$). La latence est significativement plus longue en Pz comparativement à Cz ($t_{77} = 4, p < 0,001$) et Fz ($t_{77} = 2,6, p = 0,01$). Il n'y a pas de différence significative entre Fz et Cz ($t_{77} = 1,5, p = 0,12$).

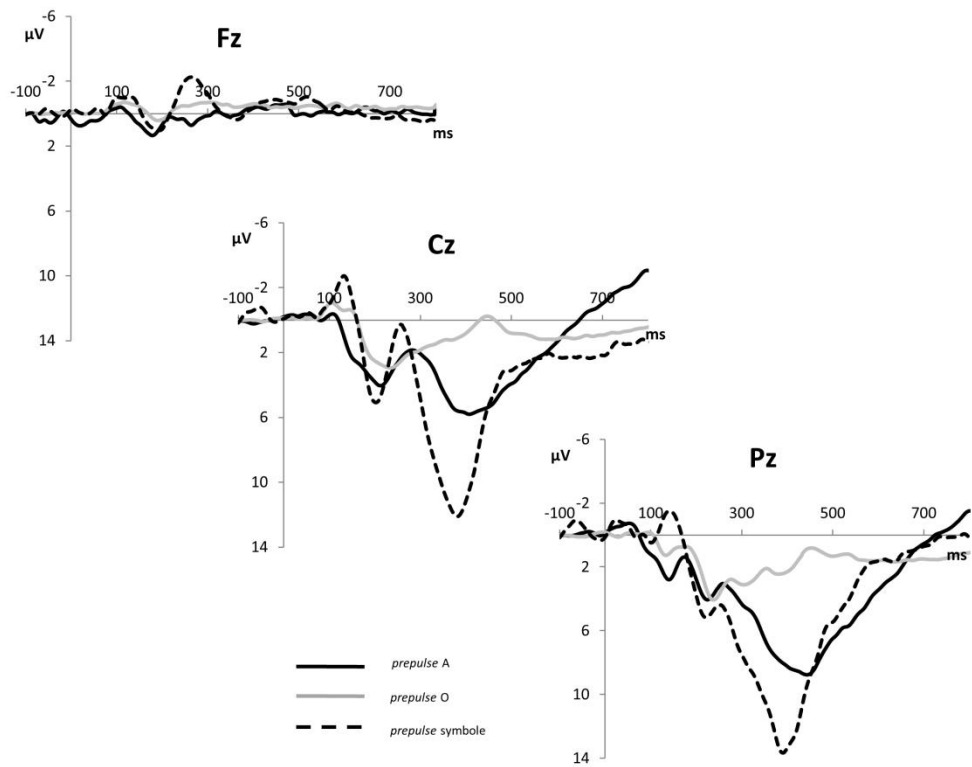


Figure 1 : grand moyennage des courbes de l'onde P300 en Fz, Cz et Pz, pour chaque type de prepulse chez les sujets sains jeunes.

ANNEXE 4 : ONDE P300 CHEZ LES TEMOINS SAINS AGES

Le grand moyennage des courbes de l'onde P300 en Fz, Cz et Pz, pour chaque type de *prepulse* est représenté sur la figure 2.

	<i>prepulse A</i>			<i>prepulse O</i>			<i>prepulse symbole</i>		
	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz
latence (ms)	473 (49)	473 (49)	474 (48)	428 (37)	428 (37)	428 (37)	449 (66)	449 (66)	449 (66)
amplitude (μ V)	1,4 (1,5)	4,8 (3,4)	7,5 (3,2)	1,1 (0,8)	3,3 (1,8)	3,2 (2,4)	4,4 (2,9)	12,7 (3,7)	12,4 (4,3)

Tableau 2 : moyenne (écart-type) de la latence et de l'amplitude de l'onde P300 en Fz, Cz et Pz, pour chaque type de *prepulse*.

Amplitude de l'onde P300

L'ANOVA révèle un effet significatif du type de stimulus visuel ($F_{(2,30)} = 53,5$, $p < 0,001$), de la localisation ($F_{(2,30)} = 61,5$, $p < 0,001$), ainsi qu'une interaction significative « type de stimulus visuel x localisation » ($F_{(4,60)} = 21,5$, $p < 0,001$). Le test de Student met en évidence une amplitude générée par le stimulus « symbole » significativement plus importante que celle générée par le stimulus « O » ($t_{47} = 11,8$, $p < 0,001$) et « A » ($t_{47} = 7,7$, $p < 0,001$). On retrouve de manière significative une amplitude générée par le stimulus « A » plus grande que celle générée après le stimulus « O » ($t_{47} = 4,5$, $p < 0,001$). L'amplitude est significativement plus importante en Cz comparativement à Fz ($t_{47} = 8,7$, $p < 0,001$). L'amplitude en Pz est significativement plus importante qu'en Fz ($t_{47} = 9,1$, $p < 0,001$). Il n'y a pas de différence significative entre Cz et Pz ($t_{47} = 1,7$, $p = 0,08$).

Pour le stimulus « A », le test de Student retrouve une amplitude significativement plus importante en Pz comparativement à Cz ($t_{15} = 5,1$, $p < 0,001$) et Fz ($t_{15} = 8$, $p < 0,001$). L'amplitude en Cz est significativement plus importante qu'en Fz ($t_{15} = 4,4$, $p < 0,001$). Pour le stimulus « O », l'amplitude est significativement plus importante en Cz comparativement à Fz ($t_{15} = 5,9$, $p < 0,001$). L'amplitude en Pz est significativement plus importante qu'en Fz ($t_{15} = 3,6$, $p = 0,002$). Il n'y a pas de différence significative entre Cz et Pz ($t_{15} = 0,4$, $p = 0,69$). Pour le stimulus « symbole », l'amplitude est significativement plus importante en Cz comparativement à Fz ($t_{15} = 11,2$, $p < 0,001$). L'amplitude en Pz est significativement plus importante qu'en Fz ($t_{15} = 7,5$, $p < 0,001$). Il n'y a pas de différence significative entre Cz et Pz ($t_{15} = 0,2$, $p = 0,74$).

Pour la localisation Fz, le test de Student ne retrouve pas de différence significative entre l'amplitude générée par le stimulus « A » et celle générée par le stimulus « O » ($t_{15} = 1,3$, $p = 0,20$). L'amplitude générée par le stimulus « symbole » est significativement plus grande que celle générée par le stimulus « A » ($t_{15} = 4,4$, $p = 0,001$) et « O » ($t_{15} = 5,1$, $p < 0,001$). En Cz, on retrouve de manière significative une amplitude générée par le stimulus « symbole » plus grande que celle générée par le stimulus « A » ($t_{15} = 6,7$, $p < 0,001$) et « O » ($t_{15} = 11,9$, $p < 0,001$). Il n'y a pas de différence significative entre l'amplitude générée par le stimulus « A » et « O » ($t_{15} = 1,9$, $p = 0,06$). En Pz, on retrouve de manière significative une amplitude générée par le stimulus « symbole » plus grande que celle générée par le stimulus

« A » ($t_{15} = 3,7$, $p = 0,002$) et « O » ($t_{15} = 9,3$, $p < 0,001$). L'amplitude générée par le stimulus « A » est significativement plus grande que celle générée par le stimulus « O » ($t_{15} = 5,2$, $p < 0,001$).

Latence de l'onde P300

L'ANOVA révèle un effet significatif du type de stimulus visuel ($F_{(2,30)} = 5,9$, $p = 0,007$), mais pas d'effet significatif de la localisation ($F_{(2,30)} = 1,7$, $p = 0,19$). L'interaction significative « type de stimulus visuel x localisation » n'est pas significative ($F_{(4,60)} = 1,6$, $p = 0,17$). Le test de Student met en évidence une latence significativement plus longue lorsque le stimulus est le « A » par rapport au stimulus « O » ($t_{47} = 6,6$, $p < 0,001$) et « symbole » ($t_{47} = 3,8$, $p < 0,001$). La latence est significativement plus longue lorsque le stimulus est le « symbole » par rapport au stimulus « O » ($t_{47} = 2,3$, $p = 0,02$).

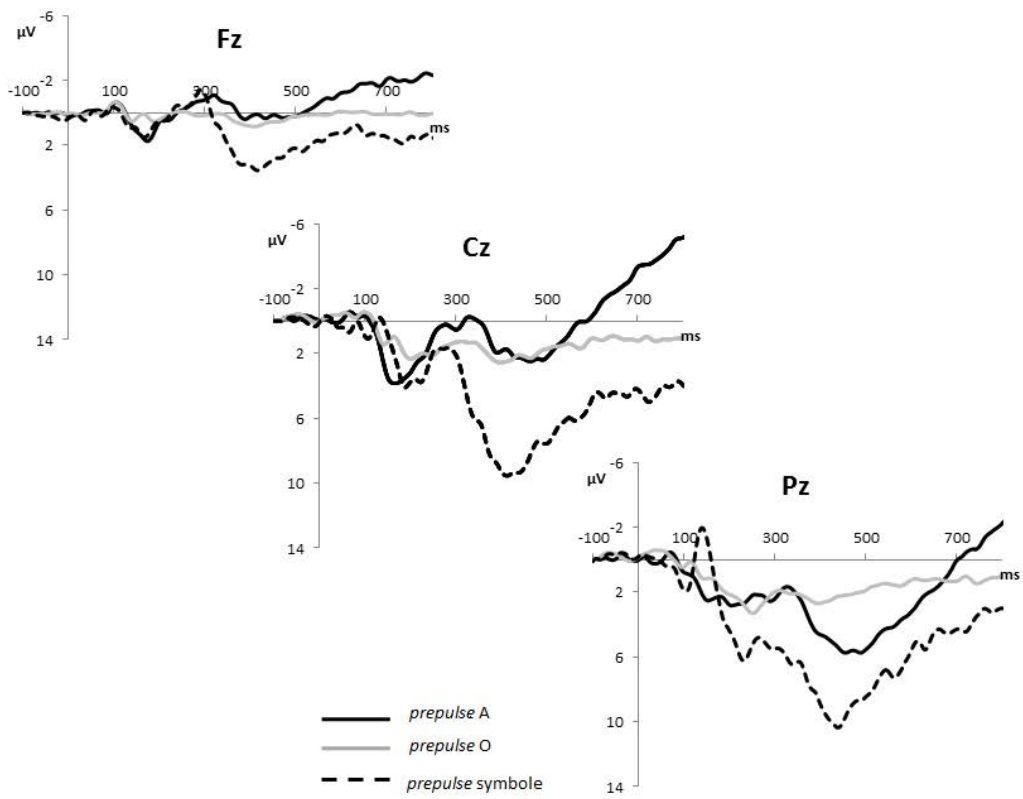


Figure 2 : grand moyennage des courbes de l'onde P300 en Fz, Cz et Pz, pour chaque type de prepulse chez les témoins sains âgés.

ANNEXE 5 : ONDE P300 CHEZ LES PATIENTS PARKINSONIENS

Le grand moyennage des courbes de l'onde P300 en Fz, Cz et Pz, pour chaque type de *prepulse* est représenté sur la figure 3 pour les patients sans MCI et sur la figure 4 pour les patients avec MCI.

	<i>prepulse A</i>			<i>prepulse O</i>			<i>prepulse symbole</i>		
	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz
patients sans MCI									
latence (ms)	444 (35)	445 (35)	445 (35)	407 (48)	407 (48)	407 (48)	409 (53)	410 (53)	410 (53)
amplitude (µV)	1,7 (1,9)	4,7 (2,6)	8,1 (2,8)	0,3 (0,6)	2,8 (2,3)	3,3 (2,4)	2,3 (2,9)	9,3 (5,3)	8,5 (4,0)
patients avec MCI									
latence (ms)	488 (53)	488 (53)	490 (55)	414 (62)	414 (62)	414 (62)	427 (62)	429 (63)	429 (63)
amplitude (µV)	2,3 (2,6)	7,1 (3,8)	9,5 (4,2)	0,9 (1,1)	2,8 (2,1)	3,5 (2,7)	3,8 (3,4)	10,8 (5,3)	9,5 (3,0)

Tableau 3 : moyenne (écart-type) de la latence et de l'amplitude de l'onde P300 en Fz, Cz et Pz, pour chaque type de *prepulse* chez les patients parkinsoniens sans et avec MCI.

PATIENTS SANS MCI

Amplitude de l'onde P300

L'ANOVA révèle un effet significatif du type de stimulus visuel ($F_{(2,30)} = 17,2$, $p < 0,001$), de la localisation ($F_{(2,30)} = 77,2$, $p < 0,001$), ainsi qu'une interaction significative « type de stimulus visuel x localisation » ($F_{(4,60)} = 11,1$, $p < 0,001$). Le test de Student met en évidence une amplitude générée par le stimulus « symbole » significativement plus importante que celle générée par le stimulus « O » ($t_{47} = 7,7$, $p < 0,001$) et « A » ($t_{47} = 2,6$, $p = 0,01$). On retrouve de manière significative une amplitude générée par le stimulus « A » plus grande que celle générée après le stimulus « O » ($t_{47} = 5,7$, $p < 0,001$). L'amplitude est significativement plus importante en Pz comparativement à Cz ($t_{47} = 2,2$, $p = 0,03$) et Fz ($t_{47} = 10,7$, $p < 0,001$). L'amplitude en Cz est significativement plus importante qu'en Fz ($t_{47} = 8,9$, $p < 0,001$).

Pour le stimulus « A », le test de Student retrouve une amplitude significativement plus importante en Pz comparativement à Cz ($t_{15} = 5,2$, $p < 0,001$) et Fz ($t_{15} = 7,4$, $p < 0,001$). L'amplitude en Cz est significativement plus importante qu'en Fz ($t_{15} = 4,6$, $p < 0,001$). Pour le stimulus « O », l'amplitude est significativement plus importante en Cz comparativement à Fz ($t_{15} = 5,1$, $p < 0,001$). L'amplitude en Pz est significativement plus importante qu'en Fz ($t_{15} = 5,4$, $p < 0,001$). Il n'y a pas de différence significative entre Cz et Pz ($t_{15} = 1,1$, $p = 0,27$). Pour le stimulus « symbole », l'amplitude est significativement plus importante en Cz comparativement à Fz ($t_{15} = 9,1$, $p < 0,001$). L'amplitude en Pz est significativement plus importante qu'en Fz ($t_{15} = 7,5$, $p < 0,001$). Il n'y a pas de différence significative entre Cz et Pz ($t_{15} = 0,8$, $p = 0,38$).

Pour la localisation Fz, le test de Student ne retrouve pas de différence significative entre l'amplitude générée par le stimulus « A » et celle générée par le stimulus « symbole » ($t_{15} = 0,9$, $p = 0,35$). L'amplitude générée par le stimulus « symbole » est significativement plus grande que celle générée par le stimulus « O » ($t_{15} = 3,2$, $p = 0,005$). L'amplitude générée par le stimulus « A » est significativement plus grande que celle générée par le stimulus « O » ($t_{15} = 3$, $p = 0,008$). En Cz, on retrouve de manière significative une amplitude générée par le stimulus « symbole » plus grande que celle générée par le stimulus « A » ($t_{15} = 3,2$, p

= 0,005) et « O » ($t_{15} = 6,2$, $p < 0,001$). L'amplitude générée par le stimulus « A » est significativement plus grande que celle générée par le stimulus « O » ($t_{15} = 2,5$, $p = 0,02$). En Pz, on retrouve de manière significative une amplitude générée par le stimulus « symbole » plus grande que celle générée par le stimulus « O » ($t_{15} = 4,9$, $p < 0,001$). L'amplitude générée par le stimulus « A » est significativement plus grande que celle générée par le stimulus « O » ($t_{15} = 5,2$, $p < 0,001$). Il n'y a pas de différence significative entre l'amplitude générée par le stimulus « A » et « symbole » ($t_{15} = 0,3$, $p = 0,73$).

Latence de l'onde P300

L'ANOVA révèle un effet significatif du type de stimulus visuel ($F_{(2,30)} = 5,1$, $p = 0,012$) mais pas d'effet significatif de la localisation ($F_{(2,30)} = 0,9$, $p = 0,4$). L'interaction significative « type de stimulus visuel x localisation » n'est pas significative ($F_{(4,60)} = 0,4$, $p = 0,75$). Le test de Student met en évidence une latence significativement plus longue lorsque le stimulus est le « A » par rapport au stimulus « O » ($t_{47} = 5,2$, $p < 0,001$) et « symbole » ($t_{47} = 5$, $p < 0,001$). Il n'y a pas de différence significative entre le stimulus « symbole » et « O » ($t_{47} = 0,3$, $p = 0,72$).

PATIENTS AVEC MCI

Amplitude de l'onde P300

L'ANOVA révèle un effet significatif du type de stimulus visuel ($F_{(2,30)} = 28,2$, $p < 0,001$), de la localisation ($F_{(2,30)} = 41,9$, $p < 0,001$), ainsi qu'une interaction significative « type de stimulus visuel x localisation » ($F_{(4,60)} = 9,4$, $p < 0,001$). Le test de Student met en évidence une amplitude générée par le stimulus « symbole » significativement plus importante que celle générée par le stimulus « O » ($t_{47} = 9,6$, $p < 0,001$) et « A » ($t_{47} = 2,6$, $p = 0,01$). On retrouve de manière significative une amplitude générée par le stimulus « A » plus grande que celle générée après le stimulus « O » ($t_{47} = 6,6$, $p < 0,001$). L'amplitude est significativement plus importante en Pz qu'en Fz ($t_{47} = 8,6$, $p < 0,001$). L'amplitude en Cz est significativement plus importante qu'en Fz ($t_{47} = 8,3$, $p < 0,001$). Il n'y a pas de différence significative entre Cz et Pz ($t_{47} = 1,1$, $p = 0,26$).

Pour le stimulus « A », le test de Student retrouve une amplitude significativement plus importante en Pz comparativement à Cz ($t_{15} = 3,3$, $p = 0,004$) et qu'en Fz ($t_{15} = 7,6$, $p < 0,001$). L'amplitude en Cz est significativement plus importante qu'en Fz ($t_{15} = 6,2$, $p < 0,001$). Pour le stimulus « O », l'amplitude est significativement plus importante en Cz comparativement à Fz ($t_{15} = 3,8$, $p = 0,002$). L'amplitude en Pz est significativement plus importante qu'en Fz ($t_{15} = 3,7$, $p = 0,002$). Il n'y a pas de différence significative entre Cz et Pz ($t_{15} = 1,5$, $p = 0,13$). Pour le stimulus « symbole », l'amplitude est significativement plus importante en Cz comparativement à Fz ($t_{15} = 6,7$, $p < 0,001$). L'amplitude en Pz est significativement plus importante qu'en Fz ($t_{15} = 5$, $p < 0,001$). Il n'y a pas de différence significative entre Cz et Pz ($t_{15} = 1,1$, $p = 0,28$).

Pour la localisation Fz, le test de Student ne retrouve pas de différence significative entre l'amplitude générée par le stimulus « A » et celle générée par le stimulus « symbole » ($t_{15} = 1,8$, $p = 0,07$). L'amplitude générée par le stimulus « symbole » est significativement plus grande que celle générée par le stimulus « O » ($t_{15} = 4,2$, $p = 0,001$). L'amplitude générée par le stimulus « A » est significativement plus grande que celle générée par le stimulus « O » ($t_{15} = 2,5$, $p = 0,02$). En Cz, on retrouve de manière significative une amplitude générée par le stimulus « symbole » plus grande que celle générée par le stimulus « A » ($t_{15} = 2,8$, $p = 0,01$) et « O » ($t_{15} = 6,7$, $p < 0,001$). L'amplitude générée par le stimulus « A » est significativement plus grande que celle générée par le stimulus « O » ($t_{15} = 4,7$, $p < 0,001$). En Pz, on retrouve de manière significative une amplitude générée par le stimulus « symbole » plus grande que celle générée par le stimulus « O » ($t_{15} = 8,6$, $p < 0,001$). L'amplitude générée par le stimulus « A » est significativement plus grande que celle générée par le stimulus « O » ($t_{15} = 4,9$, $p < 0,001$). Il n'y a pas de différence significative entre l'amplitude générée par le stimulus « A » et « symbole » ($t_{15} = 0,003$, $p = 0,9$).

Latence de l'onde P300

L'ANOVA révèle un effet significatif du type de stimulus visuel ($F_{(2,30)} = 12,5$, $p < 0,001$) mais pas d'effet significatif de la localisation ($F_{(2,30)} = 1,9$, $p = 0,16$). L'interaction significative « type de stimulus visuel x localisation » n'est pas

significative ($F_{(4,60)} = 1,6, p = 0,18$). Le test de Student met en évidence une latence significativement plus longue lorsque le stimulus est le « A » par rapport au stimulus « O » ($t_{47} = 8,3, p < 0,001$) et « symbole » ($t_{47} = 6,6, p < 0,001$). Il n'y a pas de différence significative entre le stimulus « symbole » et « O » ($t_{47} = 1,6, p = 0,10$).

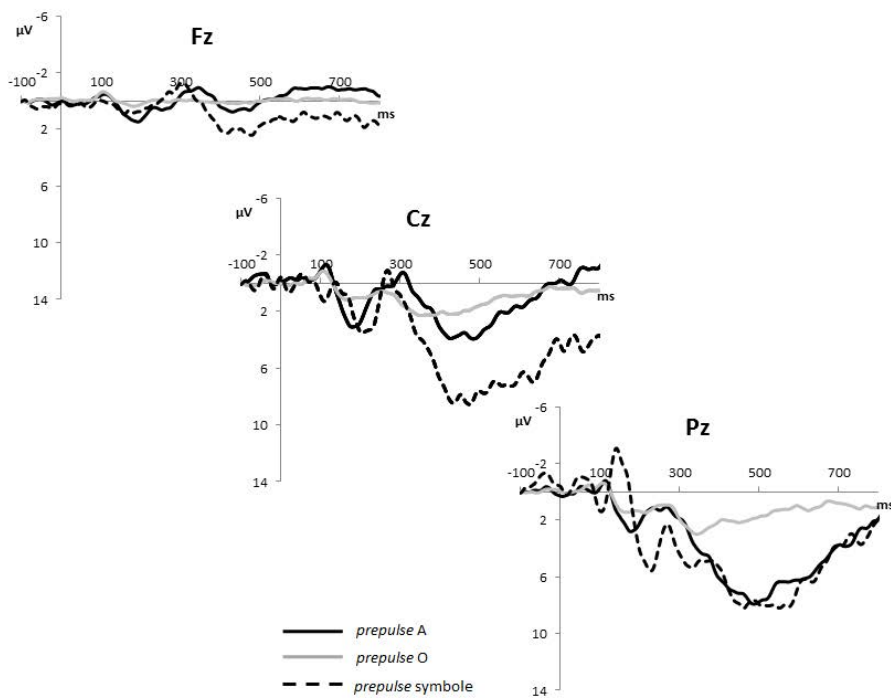


Figure 3 : grand moyennage des courbes de l'onde P300 en Fz, Cz et Pz, pour chaque type de prepulse chez les patients parkinsoniens sans MCI.

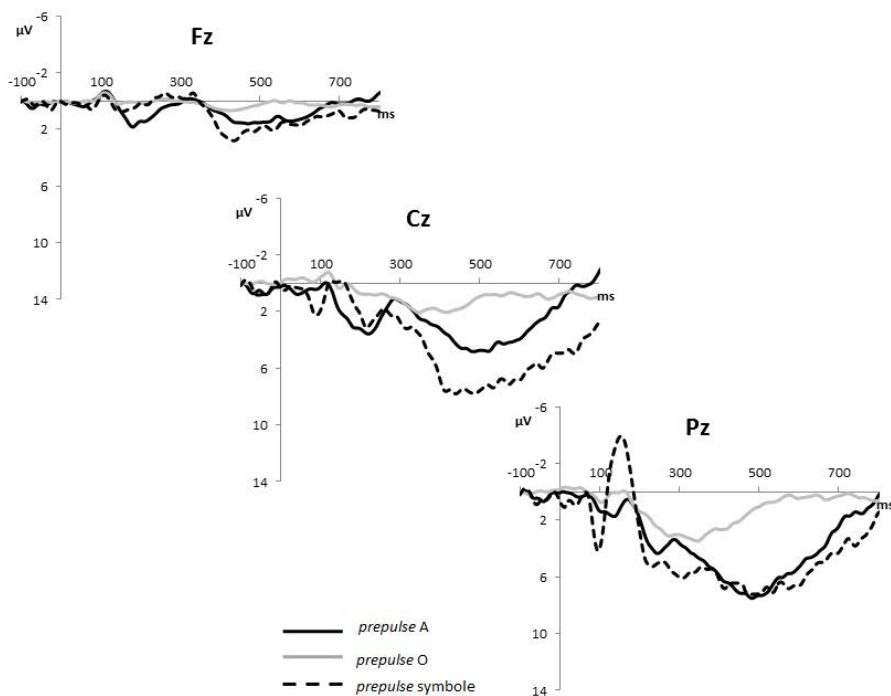


Figure 4 : grand moyennage des courbes de l'onde P300 en Fz, Cz et Pz, pour chaque type de prepulse chez les patients parkinsoniens avec MCI.