



HAL
open science

Cartographie corticale par électroencéphalographie des effets de la stimulation cérébrale profonde chez les patients souffrant de troubles psychiatriques réfractaires et les patients parkinsoniens

Astrid Kibleur

► **To cite this version:**

Astrid Kibleur. Cartographie corticale par électroencéphalographie des effets de la stimulation cérébrale profonde chez les patients souffrant de troubles psychiatriques réfractaires et les patients parkinsoniens. Neurosciences. Université Grenoble Alpes, 2016. Français. NNT: 2016GREAS005 . tel-01316885

HAL Id: tel-01316885

<https://theses.hal.science/tel-01316885>

Submitted on 17 May 2016

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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE LA COMMUNAUTE UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Spécialité : **Biotechnologie, instrumentation, signal et imagerie pour la
biologie, la médecine et l'environnement**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Astrid KIBLEUR

Thèse dirigée par **Oliver DAVID**
préparée au sein du **Laboratoire Fonctions cérébrales et
Neuromodulation**
dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et
l'Environnement**

Cartographie corticale par électroencéphalographie des effets de la stimulation cérébrale profonde chez les patients souffrant de troubles psychiatriques réfractaires et les patients parkinsoniens.

Thèse soutenue publiquement le **18 mars 2016**,
devant le jury composé de :

Mme. Nathalie GEORGE

Directeur de recherche, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière,
Paris (Rapporteur)

M. Luc MALLET

PU-PH, Université Paris-Est, Créteil (Rapporteur)

M. Olivier DAVID

Directeur de recherche, Institut des Neurosciences, Grenoble
(Directeur de thèse)

M. Mircea POLOSAN

PU-PH, Université Grenoble Alpes, Grenoble (Président)

M. Fabrice WALLOIS

PU-PH, Université de Picardie, Amiens (Examinateur)



Remerciements :

Le travail présenté ici est quasiment exclusivement centré sur les deux ans et neuf mois effectués dans l'Equipe 11 de l'Institut des Neurosciences de Grenoble sous la direction d'Olivier David. Il n'est pas possible de ne pas mentionner les 9 premiers mois que j'ai passés dans l'équipe 6 de ce même Institut, une partie du travail que j'y ai effectué a conduit à un article et la seconde expérience que j'ai conduite avec 5 autres personnes sur 300 rongeurs en janvier 2013 pendant deux mois, pas encore analysée.

Je remercie l'Ecole doctorale EDISCE qui m'a sélectionnée pour bénéficier d'une bourse du Ministère de la Recherche pour une durée de trois années. Je remercie également la Fondation pour la recherche médicale sans le soutien de laquelle cette thèse n'aurait pu être menée à bien.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidée et soutenue pendant ces années, au cours de ce parcours atypique. Tout d'abord, je remercie chaleureusement mon directeur de thèse, Olivier David, qui a eu confiance en moi en m'acceptant dans son équipe sur un sujet qui m'était entièrement nouveau et sans lien avec ma première année de thèse si ce n'est l'organe concerné (le cerveau). Je lui dois énormément, et notamment mon initiation à SPM, en EEG et la découverte de la DCM. Je remercie également toutes les personnes avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler sur les effets de la stimulation cérébrale profonde, et particulièrement Mircea Polosan, qui m'a permis de découvrir les pathologies psychiatriques (TOC et dépression) et Tours, notamment la complexité des réseaux cérébraux chez ces patients et des réseaux ferrés liant cette ville à nos montagnes. Je tiens également à remercier chaleureusement l'équipe des troubles du mouvement dont Pierre Pelissier, Anna, Eugénie, Emmanuelle et tout particulièrement Raul Martinez et Paul Krack avec lesquels j'ai effectué l'étude sur des personnes atteintes de maladie de Parkinson, j'ai beaucoup apprécié les échanges scientifiques que j'ai eus dans ce cadre. Je remercie aussi Damien Benis avec lequel nous avons longuement discuté sur notre passion commune mais peu commune pour l'inhibition. Je remercie également mon cobureau Manik qui m'a souvent sortie de misères informatiques. Je remercie sincèrement les personnes de l'équipe 11 qui ont rendu le cadre de ce travail très agréable, notamment Ariana, Carole, Lena, Véro, JD, Brigitte et Stéphane. Je remercie Valérie pour ses conseils dans de nombreux domaines allant de l'impression à l'expérimentation animale canine. Je remercie également Bruno Bonaz, Didier Clarençon et Sonia Pelissier pour nos échanges sur les études en stimulation vagale et système autonome. Pour l'initiation à l'acquisition EEG, je remercie chaleureusement Sylvain pour son aide précieuse. Enfin je remercie Julien pour m'avoir encadrée dans mon expérience de l'enseignement.

Je remercie les membres du Jury qui ont bien voulu consacrer leur temps et leur expertise à la lecture et l'évaluation de mon travail : Dr. Nathalie George, Pr. Luc Mallet, Dr. Olivier David, Pr. Mircea Polosan et Pr. Fabrice Wallois.

Enfin, ces remerciements ne seraient pas complets sans mentionner ceux qui m'ont soutenue et avec qui j'ai travaillé pendant ma première année sur la radiothérapie synchrotron chez le rongeur, notamment Laurie, ainsi que mes cothésards Layal, Paul et Ludo.

Je remercie ma famille et notamment mon fiancé Pierre, qui m'a toujours soutenue et dont l'aide a été un élément clé de ces années de thèse. Je remercie également chaleureusement Anne Guérin qui m'a permis de changer de thèse et d'équipe.

Table des matières

Liste des Abréviations	8
Introduction	10
Première partie : Etat de l'Art	14
Chapitre 1: La Stimulation Cérébrale Profonde	16
1.1 Implantation et réglages	16
1.1.1 <i>Chirurgie d'implantation</i>	16
1.1.2 <i>Paramètres de stimulation</i>	18
1.1.3 <i>Effets secondaires éventuels</i>	19
1.2 SCP et troubles psychiatriques réfractaires	20
1.3 Action locale de la SCP.....	24
1.3.1 <i>Inhibition</i>	24
1.3.2 <i>Autres actions locales</i>	25
1.3.3 <i>Ce que nous apprend la SCP du NST dans le Parkinson</i>	26
1.3.4 <i>Hypothèse : la SCP modifierait le transfert d'informations entre régions</i>	28
1.4 Action à distance de la SCP.....	30
1.4.1 <i>L'effet de la SCP sur les fibres d'axones</i>	30
1.4.2 <i>Modélisation de tractographie d'activation : MTA</i>	31
Chapitre2: Méthodes et traitement des électroencéphalogrammes (EEG)	34
2.1 Electroencéphalographie	34
2.1.1 <i>Acquisition et origine du signal EEG</i>	34
2.1.2 <i>Traitement des signaux EEG : modèle direct</i>	36
2.1.3 <i>Inversion du modèle direct</i>	38
2.2 Modèles Causaux Dynamiques	41
2.2.1 <i>Mesure des connexions fonctionnelles et de leur dynamique</i>	41

2.2.2	<i>Dynamiques régissant les paramètres des connexions en MCD</i>	42
2.2.3	<i>Construction de modèles de MCD et test d'hypothèses</i>	44
Chapitre 3: Troubles obsessionnels compulsifs et inhibition		47
3.1	Troubles Obsessionnels Compulsifs.....	47
3.1.1	<i>Symptômes</i>	47
3.1.2	<i>Substrats cérébraux associés à la pathologie TOC</i>	48
3.1.3	<i>Traitements des TOC sévères</i>	49
3.2	Mesures de l'inhibition.....	51
3.2.1	<i>Tâches cognitives activant les processus de l'inhibition</i>	51
3.2.2	<i>Marqueurs EEG de l'inhibition</i>	53
3.3	Réseaux de l'inhibition.....	54
3.3.1	<i>Rôle du NST</i>	54
3.3.2	<i>Boucles striato-thalamo-corticales d'initiation et d'inhibition de l'action</i>	55
3.3.3	<i>Sources de l'inhibition et pathologie TOC</i>	58
3.4	La SCP du NST dans l'inhibition.....	59
3.4.1	<i>Induit une augmentation de l'impulsivité,</i>	59
3.4.2	<i>Modifie les performances et réseaux de l'inhibition ?</i>	60
Chapitre 4: Etude du contrôle des émotions chez les patients dépressifs et les patients parkinsoniens		62
4.1	SCP chez les patients DRT.....	62
4.1.1	<i>Symptômes et traitements conventionnels</i>	62
4.1.2	<i>Alternatives thérapeutiques chez les patients résistants aux traitements classiques</i>	63
4.1.3	<i>Dépression et contrôle émotionnel</i>	65
4.1.4	<i>SCP du CG25 chez les patients DRT</i>	67
4.2	SCP et troubles non-moteurs dans la maladie de Parkinson.....	68
4.2.1	<i>Parkinson : dysfonctionnements des ganglions de la base</i>	68
4.2.2	<i>Traitements des symptômes</i>	69
4.2.3	<i>Symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson</i>	70
4.3	EEG, visages et émotions.....	72
4.3.1	<i>Réponses EEG aux images de visages émotionnels</i>	72
4.3.2	<i>Régions activées par le traitement visuel de visages</i>	73
4.3.3	<i>Rôle de l'amygdale</i>	74
4.4	Conflit et Stroop.....	75
4.4.1	<i>Tâches de Stroop</i>	75

4.4.2	<i>Réseaux du traitement du conflit de Stroop</i>	77
4.4.3	<i>Réponses EEG aux tâches de Stroop</i>	78
4.4.4	<i>Modulations du Stroop</i>	79
Deuxième partie: Travail Expérimental		82
Chapitre 5: Matériels et méthodes communs		84
5.1	Acquisition des données EEG.....	84
5.2	Tâches cognitives.....	86
5.2.1	<i>Tâche de Signal Stop (TSS)</i>	87
5.2.2	<i>Tâche de Stroop émotionnel visages</i>	88
5.3	Traitement des données.....	90
5.3.1	<i>Correction des artéfacts de stimulation</i>	90
5.3.2	<i>Correction des artéfacts oculaires et musculaires</i>	92
5.3.3	<i>Etude des sources des PE et modélisation causale dynamique</i>	94
Chapitre 6: Stimulation du NST et l'inhibition motrice : cas des patients obsessionnels compulsifs		96
6.1	Résumé.....	96
6.1.1	<i>Méthodes</i>	96
6.1.2	<i>Résultats</i>	99
6.1.3	<i>Perspectives</i>	100
6.2	Article 1.....	103
6.3	Etude de l'effet de la SCP sur le comportement dans la TSS.....	131
6.3.1	<i>Résumé</i>	131
6.3.2	<i>Lettre à l'Editeur</i>	132
Chapitre 7: SCP et conflit émotionnel : patients DRT implantés dans l'aire CG25		136
7.1	Résumé.....	137
7.1.1	<i>Méthodes</i>	137
7.1.2	<i>Résultats</i>	138
7.1.3	<i>Discussions et Conclusion</i>	139
7.2	Article 3.....	142
7.3	SCP de l'aire cingulaire subgénuale et régulation du système nerveux autonome.....	165

7.3.1	<i>Contexte</i>	165
7.3.2	<i>Méthodes</i>	166
7.3.3	<i>Résultats</i>	169
7.3.4	<i>Discussion et conclusion</i>	171
Chapitre 8: Parkinson, dopamine, SCP du NST et conflit émotionnel		172
8.1	Introduction	172
8.2	Méthodes et traitement des données	173
8.2.1	<i>Session d'EEG</i>	173
8.2.2	<i>Traitement des EEG</i>	174
8.3	Résultats	175
8.3.1	<i>Comportement</i>	176
8.3.2	<i>EEG</i>	179
8.4	Discussion et conclusion	185
Troisième partie: Discussion générale et Conclusion		188
Bibliographie		197
Résumé		218

Liste des Abréviations

ACI :	Analyse de décomposition en composantes indépendantes
AF :	Anisotropie Fractionnelle
AFF :	Aire Faciale Fusiforme
AFO :	Aire Faciale Occipitale
AMP :	A priori Multiples Parcimonieux
AMS :	Aire Motrice Supplémentaire
CCA :	Cortex Cingulaire Antérieur
CCP :	Cortex Cingulaire Postérieur
CDLPF :	Cortex Dorso Latéral Préfrontal
CDPF :	Cortex Dorsal Préfrontal
CI :	Capsule Interne
CMF :	Cortex Médio-Frontal
COF :	Cortex Orbito-Frontal
CPF :	Cortex Préfrontal
Cx :	Cortex
DRT :	Dépression Résistante aux Traitements
DSM :	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux
DSS :	Délai du Signal Stop
EA :	Effets Aléatoires
ECoG :	Electrocorticographie
ECT :	Electroconvulsithérapie
EEG :	Electroencéphalographie
EF :	Effets Fixes
FB :	Facteur de Bayes
FDA :	Food and Drug Administration
GABA :	acide γ -aminobutyrique
GFI :	Gyrus Frontal Inférieur
GP :	Globus Pallidus
GPe :	Globus Pallidus pars Externa
GPi :	Globus Pallidus pars Interna
Hab :	Habenula
HDRS :	Hamilton Depression Rating Scale
HRV :	(Heart Rate Variability) Variabilité de la fréquence cardiaque
Hz :	Hertz
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
IRS :	Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine
M1 :	Cortex Moteur primaire

MADRS :	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MCD :	Modélisation Causale Dynamique
MFB :	Medial Forebrain Bundle
MNI :	Montreal Neurological Institute
MTA :	Modèle de Tractographie-Activation
NC :	Noyau Caudé
NIRS :	Spectroscopie proche infrarouge
NST :	Noyau Sub-Thalamique
OL :	Cortex Occipital Latéral
PE :	Potentiel Evoqué
PP :	Patient Parkinsonien
Pre-AMS :	Aire pre-Supplémentaire Motrice
PTI :	Pédoncule Thalamique Inférieur
RIF :	(filtre à) Réponse Impulsionnelle Finie
RII :	(filtre à) Réponse Impulsionnelle Infinie
RMD :	Réseau du Mode par Défaut
RSB :	Rapport Signal sur Bruit
SBM :	Sélection Bayésienne de Modèles
SCP :	Stimulation Cérébrale Profonde
SMT :	Stimulation Magnétique Transcrânienne
SNA :	Système Nerveux Autonome
SNC :	Substance Noire compacte (pars compacta)
SNr :	Substance Noire réticulée (pars reticulata)
SPM :	Statistical Parametric Mapping
STAI-A:	Spielberger State-Trait Anxiety Inventory
Str :	Striatum
STS:	Sulcus Temporal Supérieur
TEP:	Tomographie par Emission de Positons
Thal :	Thalamus
TOC :	Trouble Obsessionnel Compulsif
TRSS :	Temps de Réaction au Signal Stop
TSS :	Tâche de Signal Stop
V1 :	Aire primaire Visuelle
Y-BOCS :	Echelle d'Obsession et de Compulsion de Yale-Brown
5-HT :	(5-hydroxytryptamine) Sérotonine

Introduction

Le fonctionnement du système nerveux central dépend de réseaux complexes de régions composées d'ensembles de neurones, qui incluent des boucles de contrôle permettant le transfert et le traitement des informations sensorielles (internes et externes). Lorsqu'une partie ou des nœuds de ces réseaux ne fonctionnent pas normalement, les conséquences en chaîne peuvent entraîner des maladies comme les troubles moteurs (par exemple la maladie de Parkinson) ou certaines maladies psychiatriques (par exemple les troubles obsessionnels compulsifs ou la dépression majeure). De nouvelles techniques médicales permettent aujourd'hui de contrôler en partie les symptômes de ces pathologies en interagissant directement *in situ* avec les systèmes dysfonctionnels. La stimulation cérébrale profonde (SCP), héritière des ablations et lésions chirurgicales, offre l'avantage d'être réversible et personnalisable : elle est réglable en intensité et sa localisation est ajustable en fonction de chaque patient (Okun, 2014). Ce traitement symptomatique chronique a fait ses preuves dans les troubles moteurs et aujourd'hui son usage a été étendu aux maladies psychiatriques (Cleary *et al.*, 2015).

Les maladies neuropsychiatriques représentent un enjeu majeur de santé à l'échelle mondiale : elles sont la cause principale du nombre d'années de vie perdues par incapacité fonctionnelle chez les 10-24 ans dans le monde (Gore *et al.*, 2011). La SCP, outre son efficacité sur les symptômes de ces maladies, permet également de mieux comprendre les mécanismes neuronaux sous-jacents de ces troubles. En effet, ce traitement a une action directe très locale sur le cerveau via l'application d'un courant électrique à l'extrémité d'électrodes implantées dans une zone cérébrale ciblée très précise (certaines cibles de stimulation ayant des volumes inférieurs à 0.3 cm^3). Par contraste, les traitements classiques (pharmaceutiques et/ou comportementaux) ne permettent pas de cibler une zone aussi restreinte et donc la source primaire des effets observés serait moins précise. Avec la SCP, c'est la perturbation apportée spécifiquement dans l'aire stimulée qui serait la source de l'amélioration (voir de la rémission) clinique subséquente.

En ciblant des zones qui ont des activités anormales dans certaines pathologies, on pourrait normaliser leurs activités (métaboliques et/ou électriques) (Mayberg *et al.*, 2005), (McConnell *et al.*, 2012) et celles de régions qui y sont connectées.

Les effets de la SCP sur les activités corticales, notamment au niveau du cortex moteur sont, aujourd'hui, relativement bien caractérisés dans la maladie de Parkinson du fait du grand nombre de patients implantés et de la relative ancienneté des implantations dans cette maladie (Li *et al.*, 2013). Chez les patients psychiatriques, la SCP a commencé d'être utilisée plus de dix ans après (Nuttin *et al.*, 1999), faisant suite aux interventions de psychochirurgie (lésions de parties du cerveau) dont les premiers essais remontent à 1888 (chez des schizophrènes) sous le scalpel du psychiatre G. Burckhardt (Manjila *et al.*, 2008). La SCP offre l'avantage supplémentaire d'être réversible ce qui est important chez ces patients dont la physiopathologie est très variable et est encore mal comprise. Cependant, il reste de nombreuses zones d'ombre sur les modalités d'action de la SCP et notamment les meilleures zones à cibler chez les patients psychiatriques, d'où l'intérêt d'explorer les effets de ce traitement sur les activités neuronales de ces patients.

La SCP offre également l'opportunité d'étudier des systèmes cognitifs impliquant les zones stimulées et les réseaux associés. En utilisant des tâches cognitives spécifiques et en contrastant l'activité des réseaux modulés lorsque la stimulation est activée et lorsqu'elle est éteinte, on peut recueillir de nombreuses informations sur ces réseaux telles que l'implication de la zone stimulée dans ces processus, les connexions impliquées ou encore mettre en évidence des réseaux alternatifs court-circuitant ces aires.

Cette dernière analyse est habituellement effectuée chez des patients cérébraux-lésés ayant perdu physiquement une partie voire la totalité des cellules d'une zone cérébrale donnée (par exemple dans des cas de gliomes ou d'accidents vasculaires cérébraux). Cependant les patients présentant des lésions très localisées étant rares, surtout lorsqu'on veut étudier une zone en particulier, l'étude des patients stimulés pourrait permettre de renforcer cette analyse. Dans cette thèse, nous étudierons les effets de la SCP dans différentes pathologies lors de la réalisation de tâches cognitives activant des processus d'intérêt.

L'inhibition motrice (contrôle moteur) et le contrôle des conflits d'information (interférences entre informations opposées) sont des processus centraux du comportement impliquant les boucles cortico-striato-thalamo-corticales. Celles-ci sont impactées par les maladies psychiatriques telles que les TOC et la dépression majeure ainsi que les troubles moteurs tels que la maladie de Parkinson. Ces processus ont en commun de mettre en œuvre un même neurotransmetteur (la dopamine) d'une part et d'activer des régions corticales similaires (le cortex dorsolatéral préfrontal, l'aire pré-supplémentaire motrice, le cortex cingulaire et le cortex pariétal) d'autre part (van Velzen *et al.*, 2014). L'objectif de mon travail a été d'étudier l'effet de la SCP sur ces réseaux afin de mieux comprendre comment ce traitement module le fonctionnement du cerveau. Sachant que les réseaux impliqués sont impactés par les pathologies étudiées et que la SCP cible donc des régions connectées à ces réseaux, notre hypothèse de départ était que la SCP induirait des modulations de ces réseaux et par conséquent modifierait le comportement des patients dans la réalisation de ces tâches. Les effets à distance de la SCP sur les réseaux corticaux étant encore très peu étudiés, nous avons en outre souhaité développer ici une méthodologie reposant sur l'enregistrement et le traitement de signaux électroencéphalographiques (EEG), permettant d'identifier et quantifier ces effets à distance.

Ainsi, les patients ont été invités à effectuer des tâches cognitives activant ces circuits et leurs électroencéphalogrammes ont été enregistrés simultanément. Les deux premières études de ce manuscrit ont été effectuées chez des patients psychiatriques réfractaires traités par SCP. La dernière étude, effectuée en collaboration avec un neurologue de l'unité des troubles du mouvement du CHU de Grenoble porte sur des patients parkinsoniens.

Première partie
Etat de l'Art

Chapitre 1

La Stimulation Cérébrale Profonde

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est une méthode de traitement chronique de neuropathologies qui consiste à délivrer localement des courants électriques alternatifs à l'aide d'électrodes implantées uni ou bilatéralement dans une région ciblée du cerveau. La SCP a été utilisée en clinique pour la première fois en 1987 à Grenoble par le Pr. Benabid afin de traiter les tremblements dans la maladie de Parkinson et les tremblements essentiels à la suite d'essais de localisations par stimulation électrique pour une thalamotomie qui avaient montré les effets bénéfiques de la SCP à haute fréquence chez ces patients (Benabid *et al.*, 1991). Cette application s'appuyait également sur des travaux antérieurs dont les investigations sur l'utilisation de la stimulation électrique profonde chronique (de la capsule interne et du thalamus) du Dr. Cooper dans l'épilepsie et la dystonie (49 patients) dès 1979 (Rosenow *et al.*, 2002). Aujourd'hui, la SCP est utilisée en routine clinique dans plusieurs centres en France et à l'étranger pour soigner la maladie de Parkinson et les autres troubles du mouvement, usage pour lequel elle a été approuvée par la FDA (USA Food and Drug Administration) en 2002.

1.1 Implantation et réglages

1.1.1 Chirurgie d'implantation

Classiquement, les électrodes de stimulation font moins de 2mm de diamètre, ont 4 plots à leur extrémité de 1.5 mm de long, séparés chacun de 0.5 mm de matériau non conducteur (Figure 1.1). Elles sont implantées par neurochirurgie stéréotaxique après détermination du trajet et des coordonnées de la cible par ventriculographie et/ou imagerie IRM 3D préopératoire utilisant des vis fixées au crâne du patient qui forment un repère stable de positionnement. La ventriculographie permet un ciblage plus précis du fait des distorsions non linéaires des images IRM (notamment au niveau du positionnement de la commissure antérieure) (Breit *et al.*, 2006).

La cible de stimulation est en général une zone clé des boucles neuronales touchées. Elle peut être définie en fonction de sa position par rapport aux aires de Brodmann (pour les cibles corticales) qui dépendent de la cytoarchitecture, l'atlas de Schatellbrand pour les ganglions de la base (Benabid *et al.*, 2002) ou celui de Yelnik (Yelnik *et al.*, 2007) ou encore par rapport à d'autres repères anatomiques comme les faisceaux de matière blanche par exemple (Hamani *et al.*, 2009). Lors de l'implantation, trois à cinq microélectrodes sont descendues simultanément dans la cible. La microélectrode la mieux positionnée est déterminée par enregistrement des patterns de décharge neuronaux caractéristiques d'une structure donnée et par les effets cliniques et secondaires induits par microstimulation, puis elle est remplacée par la macro-électrodes de stimulation (Benabid *et al.*, 2002). Le courant est fourni aux électrodes grâce à des câbles sous cutanés qui les relient à un stimulateur implanté sous la clavicule droite généralement (Figure 1.1) ou dans l'abdomen et qui doit être changé tous les 5 ans environ, en fonction de la durée de vie de la batterie qui est fonction des paramètres de stimulation et du modèle de stimulateur (jusqu'à 10 ans pour les rechargeables).

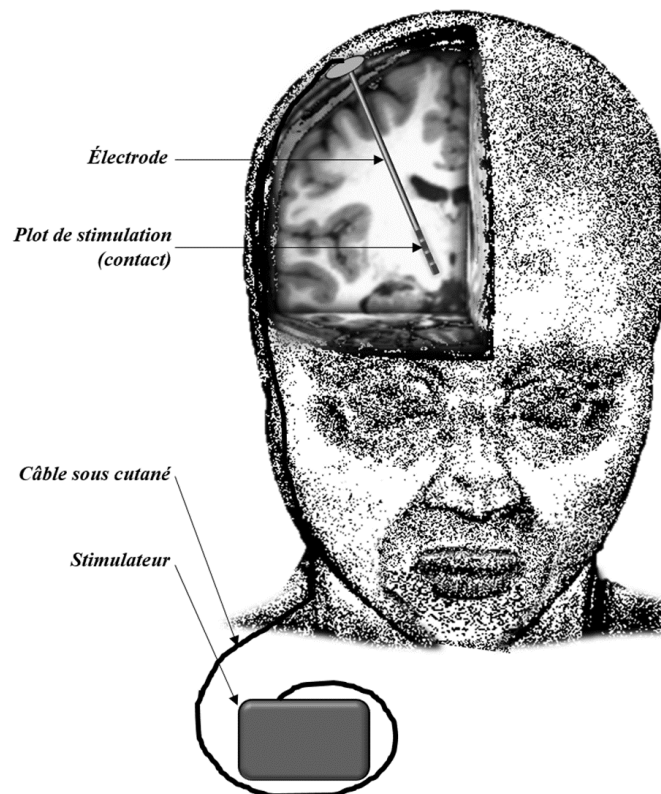


Figure 1.1: Illustration de la stimulation cérébrale profonde : les électrodes de stimulation (avec usuellement 4 contacts de stimulation où le courant est délivré) sont implantées dans une cible cérébrale et connectées à un stimulateur qui génère le courant par un câble sous cutané.

1.1.2 Paramètres de stimulation

La SCP consiste à délivrer un courant électrique oscillatoire et périodique dans la cible de stimulation. Les caractéristiques des paramètres de stimulation dépendent de la pathologie traitée, de la cible de stimulation et du patient (variabilité interindividuelle). La stimulation peut être appliquée soit en monopolaire, où le plot de stimulation sur chaque électrode représente l'anode et le boîtier du stimulateur la cathode soit en bipolaire, où deux plots par électrode sont sélectionnés (l'un étant l'anode et l'autre la cathode). Les paramètres de stimulation sont optimisés en post opératoire afin de choisir le ou les plots des électrodes induisant le moins d'effets secondaires tout en ayant l'effet thérapeutique le meilleur possible. Afin de moduler la puissance de stimulation et d'obtenir la densité de charge surfacique par unité de temps optimale (avec les meilleurs effets), l'intensité (variant de 1 à 3 mA) ou le voltage (qui varie de 1 à 6.7 V) et la durée des pulses (comprise entre 60 et 100 μ s) de la stimulation sont modifiables. Toutes ces valeurs de paramètres sont des ordres de grandeurs communément utilisés pour la SCP (Garcia *et al.*, 2005).

Les effets de la SCP dépendent fortement de la fréquence (McConnell *et al.*, 2012) et de la régularité des pulses de stimulation. En effet, à une fréquence moyenne de 130 Hz, les stimulations irrégulières (apériodiques) pourraient même avoir des effets opposés à ceux recherchés sur les activités des neurones de la cible (Dorval *et al.*, 2010). Les effets de la SCP apparaissent pour des fréquences supérieures à 90 Hz (pour les troubles moteurs) (Birdno *et Grill*, 2008) et atteindraient un plateau d'efficacité à partir de 130 Hz (Windels *et al.*, 2003). De plus, les fréquences trop faibles (entre 20 et 50 Hz) pourraient avoir des effets opposés à ceux recherchés dans la maladie de Parkinson (Santaniello *et al.*, 2015). La fréquence utilisée est donc un élément clé de l'efficacité de la SCP.

Des modèles computationnels permettent d'évaluer le volume neuronal activé par la stimulation en fonction des paramètres et ainsi ces modèles peuvent être utilisés pour déterminer les réglages optimaux théoriques (Chaturvedi *et al.*, 2013). Les paramètres de stimulation sont ensuite modifiables de manière transcutanée grâce à un boîtier de commande sans fil adapté.

Pour certaines pathologies, notamment les maladies psychiatriques, les effets de la SCP ne sont pas immédiats même s'il peut arriver que certains patients ressentent des effets immédiats (de bien-être notamment) lors des tests de stimulation au bloc opératoire, notamment chez des patients souffrant de dépression résistante aux traitements (DRT) (Holtzheimer *et al.*, 2012). Ces effets restant délicats à évaluer en per-opératoire, le réglage des paramètres afin d'avoir les effets optimaux peut donc s'étendre sur plusieurs mois.

1.1.3 Effets secondaires éventuels

La SCP présente quelques effets indésirables, notamment des infections superficielles dues à la chirurgie d'implantation du stimulateur et des rechutes lorsque la batterie du stimulateur est déchargée. La chirurgie d'implantation des électrodes peut elle aussi comporter des risques dont des hémorragies cérébrales par exemple.

Quelques effets secondaires légers liés à la stimulation ont été également remarqués dans certains cas dont des vertiges, un développement d'hypomanie, des troubles de l'équilibre ou encore des déficits de contrôle exécutifs (notamment au niveau de l'élocution) pour les cibles situées dans le noyau subthalamique (NST) (Parsons *et al.*, 2006). Ces effets ne sont, pour la plupart, que temporaires et peuvent être supprimés par des modifications des paramètres de stimulation. Même si le risque d'effets secondaires existe, il est relativement faible et la plupart ne sont pas permanents, par exemple, chez 17 patients TOC implantés dans le NST, 3 effets secondaires permanents ont été rapportés contre 34 relevés d'effets secondaires temporaires (Mallet *et al.*, 2008). Par ailleurs, ils tendent même à disparaître avec le perfectionnement de la technique.

Contrairement aux résections chirurgicales (thalamotomie, cingulotomie...) autrefois pratiquées pour traiter ces pathologies, la SCP peut être appliquée de manière symétrique dans les deux hémisphères et elle présente le grand avantage d'être réversible car on peut arrêter tous ces effets par arrêt de la pile ou même explantation. Bien que ses effets soient réversibles, la SCP semble provoquer des modifications plastiques sur le cerveau: la persistance des effets cliniques de la stimulation peut aller jusqu'à 4 semaines après l'arrêt de la stimulation (Mayberg *et al.*, 2005). Cependant, ces modifications ne sont pas des tolérances acquises au traitement.

En d'autres termes, contrairement à un certain nombre de traitements notamment médicamenteux, la SCP ne semble pas pouvoir conduire à des rechutes de la pathologie par habitude, comme le montrent les nombreuses études de suivi sur les patients implantés (par exemple à 6 ans chez les dépressifs : (Kennedy *et al.*, 2011)). Ainsi, ce traitement serait efficace pour traiter les symptômes de ces maladies, sur du très long terme.

1.2 SCP et troubles psychiatriques réfractaires

Le développement actuel de la SCP dans le traitement des troubles psychiatriques sévères et réfractaires offre une alternative incomparablement moins invasive que la résection chirurgicale. Ainsi, le développement de la SCP du NST pour traiter les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) fait suite à l'observation d'une diminution des compulsions lors de la stimulation du NST chez des patients parkinsoniens présentant des comorbidités de TOC (Mallet *et al.*, 2002). De même, la SCP de certains nœuds des circuits limbiques comme l'aire cingulaire subgéniale a induit des améliorations des symptômes chez des patients dépressifs résistants aux traitements conventionnels (DRT) (Mayberg *et al.*, 2005). Ces effets bénéfiques chez les patients DRT ont même été observés en aigu au bloc opératoire lors de l'activation des plots de stimulation avec des améliorations de l'humeur, de la motivation et une diminution de l'anhédonie immédiates (Mayberg *et al.*, 2005), (Schlaepfer *et al.*, 2008).

La plupart des cibles utilisées pour les TOC et les patients DRT se situent sur ou à proximité d'un large faisceau de fibres appelé le 'medial forebrain bundle' (MFB) (ou faisceau médio-antérieur). Ce faisceau part du tronc cérébral et s'étend dans sa branche supérieure latérale jusqu'au cortex préfrontal mésial (Figure 1.2), parallèlement aux radiations antérieures thalamiques. L'action thérapeutique de la SCP dans ces maladies pourrait être liée à l'activation des régions connectées au MFB (particulièrement la partie latérale supérieure du MFB) impliquées dans les circuits de la récompense et à un rééquilibrage limbique du cortex préfrontal orchestré par l'activation du MFB (Volker Arnd Coenen *et al.*, 2012).

Il avait également été montré que les cibles des lésions chirurgicales effectuées chez les patients DRT au cours du XX^{ème} siècle (dans la capsule interne antérieure, le cortex cingulaire antérieur et la région du noyau caudé) étaient connectées au MFB (Schoene-Bake *et al.*, 2010) et ainsi, ces lésions permettraient de réduire des effets inhibiteurs sur les réseaux de la récompense.

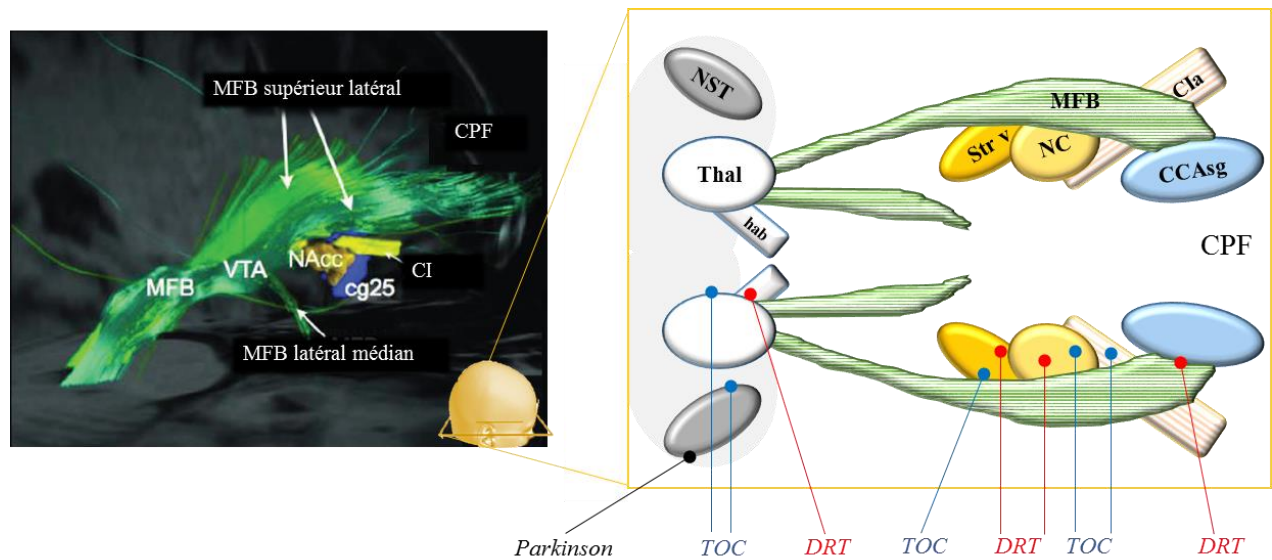


Figure 1.2: Les cibles fréquemment utilisées pour la SCP chez les TOC, les patients DRT et les patients parkinsoniens, se situant autour du MFB (image de tractographie de ce faisceau de fibres et des régions cibles de la SCP (Volker Arnd Coenen *et al.*, 2012)).

NST: Noyau sous thalamique; MFB: Medial forebrain bundle; CCAsg: Cortex cingulaire antérieur subgénéral; NC : Noyau caudé; CIa: Capsule interne antérieure; Str v : Striatum ventral ; hab : habenula ; CPF : Cortex préfrontal ; VTA : Aire tegmentale ventrale (région du mésencéphale dans le tronc cérébral) ; NAcc : Noyau accumbens (région du Str v).

L'utilisation de la SCP dans les maladies neuropsychiatriques n'est cependant pas encore approuvée par la FDA en tant que traitement prescriptible même pour les patients sévères et résistants aux traitements conventionnels. Il est à noter que la FDA a cependant accordé à la SCP chez les TOC une exemption d'utilisation pour motif compassionnel (<http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/howtomarketyourdevice/premarket submissions/humanitariandeviceexemption>).

Une autre limite à l'utilisation de la SCP est son coût. Ce traitement reste très coûteux et nécessite une maintenance à vie (pour changer la batterie notamment). Cependant, une étude suédoise a montré que dans la maladie de Parkinson, la SCP (en incluant les coûts du matériel implanté, de la chirurgie, des traitements pharmaceutiques concomitants, de la prise en charge des effets secondaires éventuels et du suivi) est plus rentable que les traitements pharmaceutiques.

La SCP est rentable à 5 ans par rapport à la duodopa (à base de lévodopa, un précurseur de la dopamine) et à 10 ans par rapport à l'apomorphine (un agoniste de la dopamine) (Eggington *et al.*, 2015). Malgré une efficacité thérapeutique souvent très prometteuse, les avancées dans ce domaine sont réalisées dans le cadre de protocoles de recherche avec toutes les limites que cela implique, notamment des études ouvertes avec des cohortes de patients implantés très petites. Ainsi, entre 1999 et 2009, sur 16 études portant sur la SCP chez les TOC (42 patients) et les patients DRT (67 patients) avec des cibles variées, plus de la moitié des patients ont vu leurs symptômes s'améliorer et des taux de rémission totale définitive non négligeables ont été observés (Lakhan *et Callaway*, 2010) (Tableau 1.2).

	Etudes	Nb. de patients (début/fin)	Période d'observation (mois)	Cible de la stimulation	Patients améliorés (%)	Patients en rémission (%)
Troubles Obsessionnels Compulsifs : TOC	Nuttin 1999	6/4	21	CIa	75	
	Mallet 2002	2	6	NST	100	100
	Gabriëls 2003	3	33	CIa	66	
	Nuttin 2003	8	21	CIa	75	
	Sturm 2003	4	30	Str ventral droit	75	
	Aouizerate 2004	1	27	Str ventral	100	
	Abelson 2005	4	10	CIa	50	25
	Greenberg 2006	10/8	36	CIa/ NC ventral	75	50
	Guehl 2008	3	12	NC ventral	100	
	Mallet 2008	18/16	3	NST	75	
	Nuttin 2008	6/5	21	CIa	75	
	Jimenez 2009	5	12	PTI	100	
	Servello 2009	4	9	CIa	50	
	Denys 2010	16	12	Str ventral	56	
	Franzini 2010	2	24	Str ventral	38	
	Goodman 2010	6	12	NC ventral/ Str ventral	67	
	Greenberg 2010	26	36	NC ventral/ Str ventral	73	
	Huff 2010	10	12	Str ventral droit	80	
	Chabardès 2012	4	6	NST	100	
	Tsai 2012	4	15	NC ventral/ Str ventral	50	
Jimenez 2012	6	36	PTI	100		
Roh 2012	4	24	NC ventral/ Str ventral	100		
Dépression Majeur Résistante aux Traitements : DRT	Mayberg 2005	6	6	CCAsg	67	33
	Jimenez 2007	1	18	PTI		100
	Kuhn 2007	1	12	Str ventral	0	
	Lozano 2008	20	12	CCAsg	60	35
	Neimat 2008	1	30	CCAsg		100
	Schlaepfer 2008	3	5	Str ventral	100	
	Hamani 2009	20	12	CCAsg	55	
	Malone 2009	15	23	CI ventrale/ Str ventral	53	40
	Wang 2009	21	-	NST	-	-
	Sartorius 2010	1	15	Habenula latérale		
	Kennedy 2011	14/20	36-72	CCAsg	64	43
	Bewernick 2012	11	12	Str ventral	45	54
	Holtzheimer 2012	17	24	CCAsg	92	58
	Lozano 2012	21	12	CCAsg	29	
	Puigdemont 2012	8	12	CCAsg	62.5	50
	Merkel 2013	6	9	CCAsg	33	33
	Schlaepfer 2013	7	2	MFB	86	57
	Dougherty 2014	30	-	CI ventrale/Str ventral	23	
Puigdemont 2015	8	-	CCAsg	62.5	62.5	
TOC et DRT	Aouizerate 2004	1	27	NC limbique/ Str ventral	100	

Tableau 1.2: Exemples d'études utilisant la SCP dans les troubles psychiatriques réfractaires TOC et DRT (inspiré de revues de la littérature (Giacobbe *et al.*, 2009), (Lakhan *et Callaway*, 2010), (Cleary *et al.*, 2015), (Williams *et Okun*, 2013), (Morishita, Sarah M. Fayad, *et al.*, 2014), (Alonso *et al.*, 2015)). CIa : Capsule Interne antérieure, Thal : Thalamus, Str : Striatum, NC : Noyau Caudé, PTI : Pédoncule Thalamique Inférieur, NST : Noyau Sous Thalamique, CCAsg : Cortex Cingulaire Antérieur subgénéral, MFB : Medial Forebrain Bundle.

1.3 Action locale de la SCP

Dans cette partie, nous allons détailler les hypothèses actuelles expliquant les mécanismes d'action de la SCP au niveau local. Nous allons donc essayer d'expliquer comment la SCP module la cible de stimulation et en quels sont les effets de cette modulation.

1.3.1 Inhibition

Les mécanismes d'action de la SCP à haute fréquence sous-tendant son effet thérapeutique sont encore flous aujourd'hui. L'une des premières hypothèses avancées propose que la SCP permette l'inhibition de l'activité du corps cellulaire du neurone au point de stimulation et par conséquent, l'inhibition de l'activité synaptique: le flux de décharges neuronales serait bloqué (Filali *et al.*, 2004). Cette inhibition pourrait être due à :

- une hyperpolarisation de la membrane du soma,
- des déplétions en neurotransmetteurs (glutamate) des neurones stimulés,
- des relargages de neurotransmetteurs inhibiteurs (adénosine, GABA) des entrées afférentes
- des blocs de dépolarisation des courants axonaux dus à une augmentation de la concentration de potassium extracellulaire et désactivant les canaux à sodium (Bourne *et al.*, 2012) (Figure 1.3.a A).

Cette hypothèse est renforcée par l'observation que les effets cliniques de la SCP sont similaires à ceux obtenus par des lésions (physiques ou pharmacologiques) ou des ablations des structures cibles : une inhibition fonctionnelle de l'aire ciblée. Ainsi, par exemple, la SCP du NST chez les patients parkinsoniens permet une amélioration substantielle des symptômes moteurs en facilitant et en accélérant les mouvements volontaires. Similairement, les lésions du NST (chez un modèle de primate parkinsonien) induisent également une réduction des symptômes moteurs de la maladie (Bergman *et al.*, 1990).

1.3.2 Autres actions locales

Cependant, des avancées récentes grâce aux études sur des modèles animaux et sur des patients implantés ont montré que la SCP n'agit pas simplement en inhibant les neurones de la cible de stimulation. Localement, l'action directe de la SCP peut toucher des zones jusqu'à 5 mm de distance de l'électrode mais elle serait différente sur les neurones proches de l'électrode de stimulation et sur ceux plus distants.

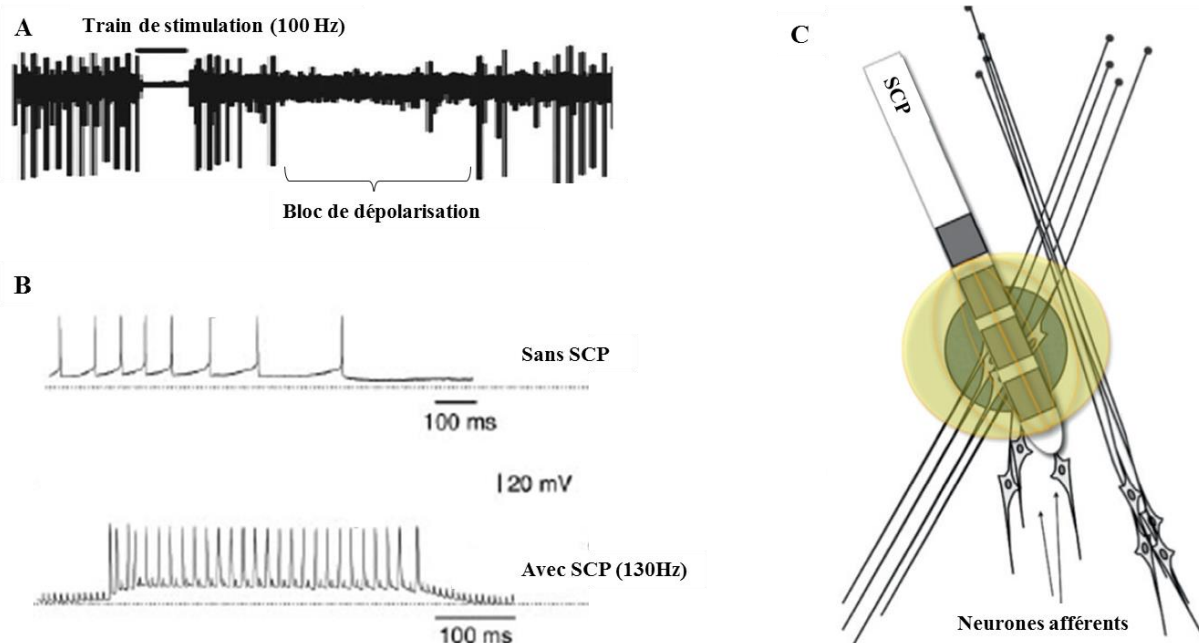


Figure 1.3.a: Effet de la SCP: A. bloc de dépolarisation d'un neurone de la cible de stimulation après une microstimulation du thalamus (enregistrement humain) (McIntyre *et al.*, 2004) B. l'activité spontanée de ce neurone typique du NST (sans SCP) est remplacée par une activité régulière en bursts à haute fréquence lorsqu'il est stimulé par la SCP (Garcia *et al.*, 2005) C. Inhibition des somas cellulaires proches de l'électrode (compris dans la sphère verte) et activation des axones afférents et efférents. La SCP module aussi des réseaux qui passent près de la zone ciblée par l'électrode (sphère jaune) (Volker Arnd Coenen *et al.*, 2012).

En effet, en plus d'inhiber l'activité des somas de tous ces neurones, la SCP induirait également des activités axonales orthodromiques et antidromiques (par excitation directe des terminaux présynaptiques) à haute fréquences chez les neurones les plus proches (à moins de 2 mm des contacts de l'électrode) (Figure 1.3.a B) (McIntyre *et al.*, 2004).

L'activité neuronale spontanée de ces neurones serait remplacée par un train d'ondes (de pulsations) de décharges régulières à haute fréquence en phase avec la stimulation (Garcia *et al.*, 2005), sans modifier le taux de décharge moyen (McConnell *et al.*, 2012). Ces effets toucheraient des régions autres que la cible par stimulation des connexions directes (afférentes ou efférentes) et des connexions passant à proximité de la cible (Figure 1.3.a C). On peut ainsi étudier les effets de la SCP en enregistrant les activités dans ces régions. Ainsi, la SCP (à 150 Hz) du Globus Pallidus pars interna (GPi) (chez le primate) provoque des décharges neuronales rapides synchrones à la stimulation dans les neurones du GPi et du Globus Pallidus pars externa (GPe) (connecté au GPi): le premier potentiel d'action apparaissant environ 1 ms après la décharge de stimulation et le deuxième potentiel d'action arrivant entre 3 et 4 ms (McCairn *et al.*, 2013).

Pour mieux comprendre ces effets et le cheminement de leur investigation, il est intéressant de se placer dans le cadre de la maladie de Parkinson et des effets de la SCP du NST chez ces patients à travers l'étude des boucles cortico-striato-thalamo-corticales.

1.3.3 Ce que nous apprend la SCP du NST dans le Parkinson

Le thalamus sert de relais entre des régions corticales afin de moduler les informations en fonction de feedback sous-corticaux. Il permet ainsi l'intégration des informations transmises entre ces régions corticales dans les ganglions de la base qui en retour modulent l'activité du thalamus par l'action inhibitrice du GPi, (Guo *et al.*, 2008). La maladie de Parkinson est associée à des hyperactivités du NST. Or, le NST est une région qui excite le GPi, son hyperactivité induirait donc une inhibition tonique corticale chez les patients parkinsoniens (Schiff, 2010). De plus, la forme des activités de décharge du NST et du GP est perturbée dans cette pathologie, elle comporte des bursts (ou bouffées) périodiques de décharges à haute fréquence. Ces bursts sont émis à des fréquences entre 7 et 10 Hz (Piallat *et al.*, 2011), ce qui correspond environ à la fréquence des tremblements chez ces patients.

Des enregistrements unitaires dans le NST pendant la SCP chez des patients parkinsoniens ont montré que le taux de décharges des neurones proches de l'électrode (à 2 mm environ) n'est pas modifié par la stimulation (Carlson *et al.*, 2010).

L'effet thérapeutique de la SCP du NST serait donc causé par un autre phénomène qu'une simple inhibition fonctionnelle. L'activité neuronale spontanée de ces neurones serait remplacée par un train d'ondes de décharges régulières à haute fréquence en phase avec la stimulation. Cela a été montré lors de stimulations du NST à haute fréquence (>80Hz) chez des patients parkinsoniens et de l'enregistrement unitaire simultané de l'activité de décharge des cellules du NST voisines (à au moins 250 μm de l'électrode) (Filali *et al.*, 2004), (Welter *et al.*, 2004).

Les sorties du NST sont glutamatergiques excitatrices et elles sont ciblées sur le GP et la SNr principalement, les enregistrements au niveau de ces structures permettent donc une évaluation directe de l'action de la SCP du NST sur l'activité efférente des axones orthodromiques de la cible de stimulation. Ainsi, dans le GP il a été montré une forte augmentation de l'activité dans la majorité des neurones (enregistrements effectués chez le primate non humain stimulé à 136 Hz dans le NST) (Hashimoto *et al.*, 2003).

Au niveau de la SNr, la SCP du NST induirait à la fois une excitation de certaines cellules (par activation des sorties efférentes glutamatergiques du NST) et une inhibition d'autres cellules. Cette inhibition dans la SNr serait due :

- à des activations de projections GABAergiques venant du GPe lui-même activé par le NST,
- à l'activation directe de ces fibres pallidonigrales GABAergiques qui passent à côté du NST (Windels *et al.*, 2003) et
- à des activations antidromiques bloquant les signaux spontanés arrivant au NST et donc leur transmission à la SNr notamment (Maurice *et al.*, 2003) (enregistrements extracellulaires chez le rat stimulé par SCP).

Il a également été montré que la SCP du NST induit une augmentation du relargage de glutamate par le NST au niveau du GPi (Stefani *et al.*, 2005). D'autres enregistrements unitaires dans le GPe et le SNr dans un modèle de rat parkinsonien ont également montré une augmentation de la cohérence des activités dans et entre ces deux structures à la fréquence de la stimulation (ainsi qu'une diminution des activités et cohérences d'activités dans les basses fréquences autour de 9 Hz) (McConnell *et al.*, 2012).

La SCP du NST aurait donc deux effets antagonistes à la fois d'inhibition par l'activation du GPe (qui possède des connexions GABAergiques vers lui-même, la SNr, le NST et le GPi) et d'entraînement à la fréquence de stimulation (par activation des fibres glutamatergiques du NST) (Figure 1.3.b).

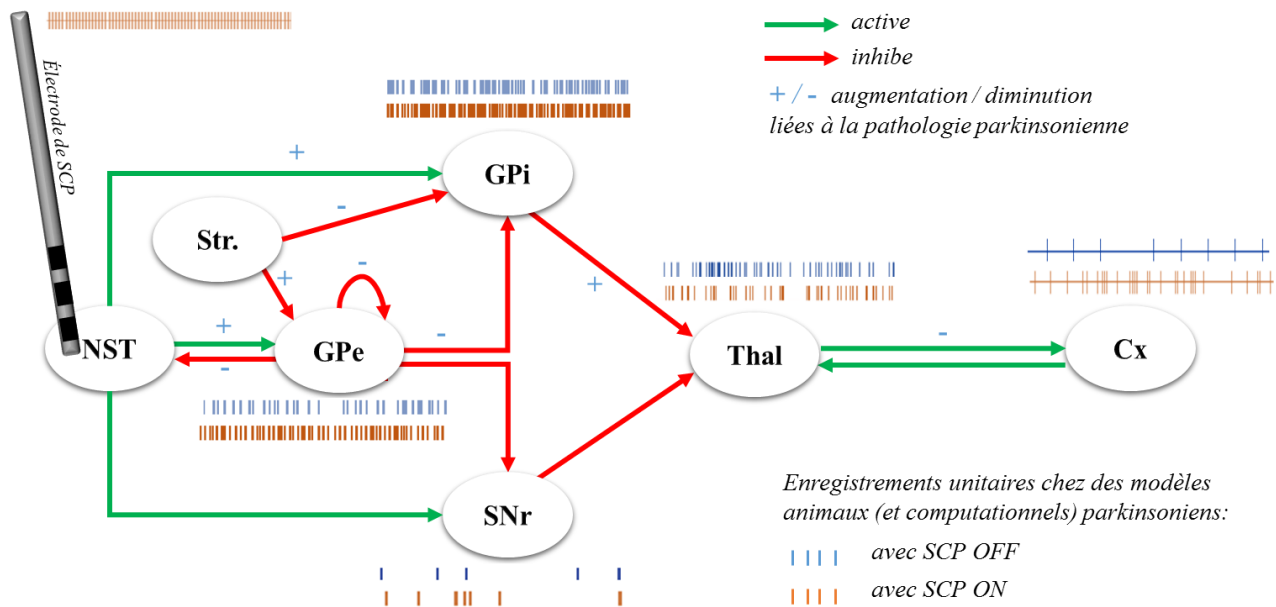


Figure 1.3.b: Effets de la SCP du NST sur les réseaux des ganglions de la base chez des modèles animaux de la maladie de Parkinson. Les enregistrements unitaires sont extraits de plusieurs études, pour le Globus Pallidus pars externus (GPe) et internus (Gpi), il s'agit d'une modélisation des activités (SCP du NST à 130 Hz) (Dorval *et al.*, 2010), pour la Substance noire réticulée (SNr), le thalamus (Thal) et le cortex (Cx), il s'agit d'enregistrements dans un modèle de rat parkinsonien (SCP du NST à 100 Hz (Dorval et Grill, 2014), (Anderson *et al.*, 2015) et 125 Hz (Li *et al.*, 2012) respectivement). L'augmentation de l'activité du Striatum (Str.) due à la diminution de l'inhibition de la substance noire compacte (SNc) et la diminution de l'activité du putamen (noyau du Str.) due à la diminution de l'activation de la SNc (Bergman *et al.*, 1990), entraîne des augmentations et diminutions des excitations ou inhibitions de connexions de ce réseau (Schiff, 2010).

1.3.4 Hypothèse : la SCP modifierait le transfert d'informations entre régions

La synchronisation des oscillations neuronales (entre 13 et 30 Hz) entre le cortex et les ganglions de la base est anormalement élevée chez les patients parkinsoniens (Brittain *et al.*, 2014). La SCP du NST provoquerait une désynchronisation entre ces régions et à l'intérieur même de ces structures (notamment au niveau du GP) ce qui permettrait de rétablir le contrôle sous cortical sur le cortex moteur (Wilson *et al.*, 2011).

Cette désynchronisation pourrait être due à l'action de la SCP sur la stabilité de la phase des oscillations neuronales, ce qui a été observé dans les basses fréquences (< 10 Hz) frontales chez des patients TOC stimulés dans le noyau accumbens (Smolders *et al.*, 2013), ce déphasage provoquant une diminution de l'activité frontale dans ces fréquences (Figuee *et al.*, 2013). Altérer la phase des activités entraînerait un déphasage entre régions et donc diminuerait leur synchronisation et ainsi la force des connexions entre ces régions, le transfert d'information s'en trouverait diminué en conséquence.

D'autre part, l'activité régulière induite par la SCP s'opposerait à l'activité désorganisée, avec une grande entropie qui caractérise le GP parkinsonien. L'hyperactivité irrégulière du GP et du SNr (dans un modèle murin de Parkinson) représenterait un bruit de fond trop élevé qui brouillerait le signal transmis de ces structures au thalamus. La SCP du NST (à 100 Hz) permettrait alors de réduire l'irrégularité des trains de décharges dans la SNr et le GP et les remplacerait par une activité plus régulière avec une distribution des intervalles inter-spike beaucoup plus resserrée (Dorval *et Grill*, 2014). La SCP rétablirait ainsi la transmission d'informations par les ganglions de la base vers les relais thalamiques et le cortex en diminuant le nombre de faux positifs (spikes de bruits parasites transférés au thalamus) et faux négatifs (spikes manqués). Cette hypothèse est soutenue également par des modélisations chez le primate non humain (modèle de Parkinson), où la SCP du NST permet de rétablir le transfert de signaux excitateurs par le thalamus en modifiant le pattern de décharges du GPi (diminuant son caractère oscillatoire et en 'bouffées') établissant ainsi une inhibition tonique et régulière du thalamus et donc rééquilibrant les courants membranaires (qui peuvent se stabiliser dans ce cas) (Guo *et al.*, 2008).

La SCP à haute fréquence utilisée à des amplitudes suffisamment faibles pour éviter une augmentation du taux de décharge, provoquerait donc une inhibition de l'activité pathologique de la cible et donc de la transmission de cette activité dans les ganglions de la base tout en la remplaçant par une activité régulière à haute fréquence transmise aux axones efférents et aux régions qui y sont connectées.

Ce double effet de la stimulation (inhibition de l'activité spontanée et stimulation synchronisée à la SCP) sur la cible de stimulation ne modifie pas que l'activité locale mais impacte également des réseaux étendus. Ces effets distants sont probablement les clés de l'effet thérapeutique de la SCP. Ainsi, l'activité physiologique et pathologique transitant par la zone stimulée est bloquée par la SCP, ce qui confère à cette technique un rôle particulièrement bénéfique lorsqu'elle est appliquée à des zones pathologiques hyperactives.

1.4 Action à distance de la SCP

Les effets de la SCP dépendraient à la fois de modulations locales (par entrainement des activités locales avec la stimulation) mais aussi d'effets à distance antidromique et orthodromique sur les réseaux neuronaux (notamment les boucles cortico-striato-thalamo-corticales), et c'est la combinaison de ces effets qui permettrait la normalisation des activités pathologiques. La combinaison des effets locaux et à distance serait particulièrement efficace avec une fréquence de SCP (du NST) de 130 Hz où elle permettrait de rétablir le transfert des informations par le thalamus (Santaniello *et al.*, 2015).

1.4.1 L'effet de la SCP sur les fibres d'axones

Lors de la stimulation à 200 Hz du NST de patients parkinsoniens, on observe des potentiels de scalp suggérant une activation des axones connectant les structures internes et le cortex frontal (Ashby *et al.*, 2001). En effet, la SCP agirait préférentiellement sur les axones plutôt que sur les soma cellulaires, activant de manière focale la matière blanche (Lozano *et al.*, 2008), les potentiels d'actions pouvant être initiés le long des axones. Des mesures sur des patients parkinsoniens ont montré que ce sont les axones épais et myélinisés qui seraient les cibles primaires privilégiées de la SCP particulièrement lorsqu'ils sont orientés parallèlement à la direction du courant de stimulation (Holsheimer *et al.*, 2000).

De plus, les axones myélinisés permettent la propagation antidromique des activations de la SCP pour plus de géométries de fibres que les axones non myélinisés (Grill *et al.*, 2008), suggérant que ce seraient ces axones qui transmettraient préférentiellement l'effet de la stimulation aux régions afférentes distantes. Pour des paramètres de stimulation donnés, le volume de tissu stimulé et activé (dont le pattern de décharge se cale temporellement sur la stimulation) est 10 fois plus grand pour ces axones que pour les corps cellulaires des neurones, d'après des modèles de SCP du NST (Yousif *et al.*, 2010). En d'autres termes, l'action de la SCP sur les axones est plus étendue spatialement que sur les somas. La SCP provoquerait des dépolarisations des axones efférents de la zone ciblée et remplacerait leur activité par repolarisation tonique et régulière stimulant les cellules en aval de ces axones (Garcia *et al.*, 2005). En effet, la désactivation sélective (par optogénétique) de l'activité des neurones du NST n'est pas suffisante pour améliorer les symptômes de rats parkinsoniens. Par contre lorsque ce sont les fibres afférentes du NST qui sont stimulées à 120 Hz, le NST présente une activité de plus faible amplitude (que sans stimulation) et les symptômes parkinsoniens sont réduits fortement chez ces rats (Gradinaru *et al.*, 2009).

Ainsi la SCP agirait également sur des zones connectées avec la cible de stimulation. Ces actions indirectes permettent des modulations étendues d'aires corticales, dont les aires corticales motrices primaires (notamment la couche V) où la SCP du NST modifie l'excitabilité (à une stimulation magnétique) d'interneurones chez des patients parkinsoniens. Par activation corticale antidromique, la SCP régularise l'hyperexcitabilité et la synchronisation des neurones de ces zones (Fraix *et al.*, 2008), (Kuriakose *et al.*, 2010), (Li *et al.*, 2013) chez ces patients. Comme lors de l'utilisation de la SCP, des régions étendues sont potentiellement touchées, il était donc nécessaire de pouvoir quantifier ces effets à distance, ce qui a été l'un des objectifs de mon travail de recherche.

1.4.2 Modélisation de tractographie d'activation : MTA

Pour prédire l'action à distance de la SCP, on peut utiliser une méthode récente de modélisation des activations basées sur des a priori de tractographie probabiliste : les modèles de tractographie d'activation (MTA).

Cette méthode utilise la tractographie par IRM de tenseur de diffusion pour créer des cartes des axones connectés ou passant à proximité de la cible de la stimulation (Figure 1.4). L'IRM de diffusion permet de construire des images structurelles probabilistes des faisceaux de matière blanche grâce à l'identification des coefficients de diffusion apparents de l'eau dans les tissus et au calcul de l'anisotropie fractionnelle (AF) des fibres de matière blanche. Puis grâce à la modélisation par éléments finis de la répartition du champ électrique de la SCP partant du volume d'activation correspondant aux contacts actifs de l'électrode, elle permet de prédire et de quantifier la production de potentiels d'action dans les différents axones.

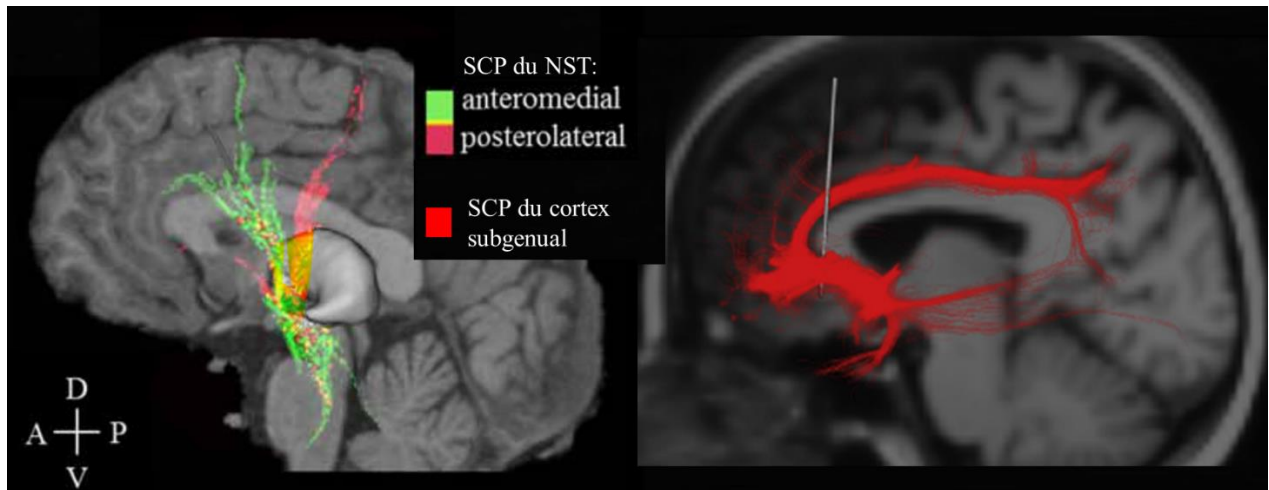


Figure 1.4: Effets étendus de la SCP. Etudes par MTA des fibres passant par les cibles d'implantation de la SCP pour les 3 pathologies étudiées ici: le NST antéromédial pour les patients TOC (en vert), le NST postérolatéral pour les patients parkinsoniens (en rose) (le chevauchement est indiqué en jaune) (Hartmann *et al.*, 2015) et le cortex subgénéral pour les patients DRT (en rouge) (Lujan *et al.*, 2013).

Ainsi, en fonction du placement de l'électrode et du choix du plot de contact de stimulation, ces modèles permettent de prédire les zones corticales qui seront modulées par la SCP. Pour la stimulation du NST, les cibles utilisées dans la maladie de Parkinson sont plutôt situées dans la zone postero-latérale de ce noyau ce qui ciblerait le gyrus précentral (Figure 1.4). En revanche, le placement plus antérieur et médial des électrodes chez les TOC stimulerait plutôt les aires du cortex frontal inférieur et médian (Hartmann *et al.*, 2015). La SCP du cingulaire subcallosal chez les patients DRT activerait les axones projetant vers le cortex préfrontal ventromédial (Lujan *et al.*, 2013) et jusqu'au cortex antérieur cingulaire postérieur (CCAp) (Figure 1.4).

Ces techniques de MTA permettent d'augmenter la précision du choix de la cible d'implantation de manière spécifique pour chaque patient. En effet, en comparant les fibres passant par le point de stimulation chez des patients DRT répondant à la stimulation du CCA subgénéral et chez ceux ne répondant pas, il a été observé que, pour des implantations avec des coordonnées similaires, seuls les patients dont les contacts étaient au croisement du forceps mineur, du faisceau unciné, du faisceau cingulaire et de projections sous corticales (au noyau accumbens notamment), avaient une réponse clinique à la stimulation (Riva-Posse *et al.*, 2014). Le croisement de ces faisceaux de fibres est situé légèrement différemment selon les patients et pourrait expliquer en partie l'hétérogénéité des réponses à la SCP du CCA subgénéral.

Cependant, cette technique possède plusieurs limitations, dont celles propres à l'IRM de diffusion, à savoir qu'elle ne permet pas d'inférer la direction des connexions et que les connexions identifiées par IRM de diffusion représentent avant tout des passages de matière blanche qui ne correspondent pas nécessairement à de réelles connexions anatomiques (Catani *et al.*, 2003). Enfin, la technique même est limitée notamment au niveau des jonctions entre fibres car dans ces cas-là, l'anisotropie fractionnelle (AF) est plus petite et les différentes fibres se croisant sont délicates à délimiter. L'AF est également petite au niveau des noyaux sous-corticaux et de leurs limites. La MTA ne permet pas non plus d'établir de lien de causalité direct entre l'effet de la SCP et les faisceaux connectés au contact de l'électrode. En effet, les fibres passant par la stimulation ne sont pas nécessairement toutes impliquées dans l'effet clinique de la SCP qui peut par ailleurs dépendre également de connexions en aval par effets polysynaptiques en cascade. Les informations données par la MTA sont structurelles et constituent donc des a priori précieux pour les analyses fonctionnelles de l'action de la SCP sur les réseaux neuronaux comme celles que nous avons effectuées dans cette thèse.

Chapitre 2

Méthodes et traitement des électroencéphalogrammes (EEG)

Dans les études détaillées dans la présente thèse, les patients implantés ont été invités à effectuer des tâches cognitives afin de mesurer l'impact de la SCP sur des processus en lien avec les pathologies traitées. Ces tâches consistaient en la présentation répétée de stimuli (visuels dans nos études) auxquels le sujet devait répondre par un clic de souris selon les consignes qui lui avaient été préalablement indiquées. En parallèle, les activations fonctionnelles cérébrales étaient enregistrées par acquisition des électroencéphalogrammes (EEG). Dans ce chapitre, nous allons détailler certains points techniques et méthodologiques concernant l'électroencéphalographie et son traitement qui permet d'étudier le cerveau en action.

2.1 Electroencéphalographie

2.1.1 Acquisition et origine du signal EEG

Les techniques d'imagerie fonctionnelle sont variées, la plus utilisée est l'IRM fonctionnelle mais elle ne peut pas encore être utilisée chez les patients implantés par SCP pour des raisons de sécurité (notamment dus à des échauffements locaux au niveau des électrodes), même si des développements actuels tentent de trouver les paramètres de champs et de stimulateurs qui permettront d'utiliser l'IRM fonctionnelle chez ces patients (Kahan *et al.*, 2015). L'EEG est une alternative qui présente en outre l'avantage d'avoir une très bonne résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde) ce qui permet de pouvoir étudier la dynamique des activations corticales.

Le désavantage principal de l'EEG étant sa faible résolution spatiale (autour de 10 mm) due notamment à la sensibilité des mesures, facilement altérées par du bruit (les signaux EEG étant de très faible amplitude : de l'ordre du μV). Un autre désavantage de cette technique est la sous-détermination de l'équation de reconstruction des images que nous allons étudier dans ce chapitre.

L'activité cérébrale des patients pendant la réalisation des tâches cognitives a été enregistrée par électroencéphalographie (EEG) au CHU de Grenoble avec un casque EEG comportant 96 électrodes insérées dans un bonnet flexible (Acticap, Brain Products, Allemagne) (Figure 2.1)



Figure 2.1: Origine du signal mesuré en électroencéphalographie (Baillet *et al.*, 2001): lorsque le cerveau est activé par un processus cognitif (par exemple lors de la réalisation d'une tâche), les neurones pyramidaux du cortex émettent des courants électriques. Ce sont ces courants qui sont enregistrés par les électrodes d'EEG placées sur le scalp.

L'électroencéphalographie consiste à enregistrer les potentiels électriques créés sur le scalp par des dipôles corticaux de l'encéphale. Ces dipôles (ou sources) de courant modélisent l'activité de colonnes de nombreux neurones pyramidaux (10 000 neurones environ) qui déchargent en phase et de manière synchrone. Ces décharges sont des courants post synaptiques (primaires) créés par la différence de potentiel entre le soma et dendrites basales et les dendrites apicales dépolarisées par les potentiels excitateurs postsynaptiques (Baillet *et al.*, 2001). Les électrodes placées sur le scalp du patient mesurent ces courants qui sont ensuite amplifiés (avec des gains de plusieurs milliers) et enregistrés. Pour des raisons dynamiques et géométriques, l'EEG est surtout sensible à l'activité postsynaptique au niveau des dendrites apicales des cellules pyramidales. Les dipôles équivalents sont donc orientés orthogonalement à la surface corticale. Les signaux enregistrés par EEG peuvent être séparés en bandes de fréquences qui correspondent à différents types d'activité: la bande delta (de 1 à 3.5 Hz), la bande thêta (de 4 à 8 Hz), la bande alpha (de 8 à 12 Hz), la bande bêta (de 12 à 30 Hz) et la bande gamma (de 31 à 120 Hz).

Pour étudier des phénomènes cognitifs, le sujet est invité à effectuer une tâche (classiquement sur ordinateur, voir Figure 2.1) où des stimuli lui sont présentés et auxquels il doit répondre. Pendant qu'il effectue la tâche cognitive, les signaux EEG sont enregistrés en continu dans une pièce isolée électriquement afin d'augmenter le rapport signal sur bruit (RSB) de l'EEG. Les essais de réponse aux stimuli sont répétés un grand nombre de fois (au moins une centaine de fois, conduisant à des enregistrements EEG d'environ un quart d'heure par tâches) afin d'obtenir des signaux moyennés avec de bons RSB (pour pouvoir identifier clairement les potentiels évoqués). Les signaux EEG sont ensuite traités offline.

2.1.2 Traitement des signaux EEG : modèle direct

Tout d'abord, les EEG sont filtrés et des traitements sont appliqués afin de diminuer le bruit et les artéfacts. Les signaux sont ensuite découpés en essais centrés autour du moment de présentation du stimulus. Une fois ces traitements effectués, les signaux enregistrés peuvent être utilisés pour reconstruire l'activité corticale des sources grâce au modèle linéaire général donné par l'Équation 1, l'inconnue de ce problème étant l'amplitude d'activation de ces sources (leur orientation et leur nombre n_d étant des constantes fixées du problème).

$$Y = G \times D + \mathcal{E}$$

Y : Données EEG enregistrées ($n_e \times n_t$)

n_e : nombre d'électrodes

G : Matrice de gain ($n_e \times n_d$)

n_t : nombre de données temporelles

D : Activation des dipôles ($n_d \times n_t$)

n_d : nombre de sommets du maillage cortical

\mathcal{E} : Terme de bruit

Équation 1 : Modèle Linéaire Général

Pour obtenir l'amplitude de l'activité corticale des sources de courant, on doit tout d'abord estimer le modèle direct. Cette première étape consiste à calculer la matrice de gain G qui permet de passer de l'espace des sources (constitué des dipôles corticaux) à celui des électrodes de scalp. Pour cela, il faut estimer la géométrie de la tête du patient en établissant un modèle de tête.

Différentes approches existent, l'une des plus utilisées et des plus réalistes étant la méthode des éléments finis de frontière qui consiste, dans le cadre de l'EEG, à établir un maillage des interfaces entre les trois tissus principaux de la tête (le tissu cérébral, le crâne et la peau).

Ce maillage est effectué en partant des IRM pré-implantation des patients et par normalisation inverse d'un maillage canonique (MNI par exemple) de manière automatique sur la boîte à outils de Matlab que nous avons utilisée : Statistical Parametric Mapping (SPM12). Ces trois tissus sont ensuite associés à trois valeurs de conductivité électrique qui sont fixées dans SPM à : 0.33 mS/m pour le tissu cérébral et le scalp et 0.0041 mS/m pour le crâne.

Enfin les données EEG sont recalées dans le repère des maillages issus des IRM grâce aux trois repères fiduciaires : nasion et points préauriculaires droit et gauche.

Une fois la matrice de gain G déterminée, il faut faire l'inversion du problème direct. Le nombre de dipôles possibles (la dimension de l'espace des dipôles) est bien plus grand que le nombre d'électrodes de mesure. En effet, il correspond au nombre de sommets du maillage cortical utilisé et donc à la résolution spatiale fixe désirée (les maillages corticaux proposés par SPM comportant 5124, 8196 ou 20484 sommets), le problème inverse est donc sous déterminé. Pour le résoudre et pouvoir inverser G en estimant statistiquement la distribution des sources D , des a priori sur cette distribution sont nécessaires afin de réduire la dimension de D . Tout d'abord, si l'on considère que D et \mathcal{E} sont Gaussiens et centrés sur 0 et que l'on note C et E leurs matrices de covariance, la probabilité conditionnelle de distribution des sources ($p(D|Y)$) (pour les données Y), que l'on veut maximiser, peut être déterminée grâce au théorème de Bayes (Équation 2) (López *et al.*, 2014).

$$p(D|Y) = \frac{p(Y|D) \times p(D)}{p(Y)}$$

Équation 2 : Théorème de Bayes appliqué à la probabilité a posteriori de distribution des sources (D) connaissant les données (Y)

$P(Y)$ étant constante, $P(Y|D)$ correspondant à la probabilité d'obtenir les données à partir de la distribution D , et $P(D)$ représentant la matrice d'a priori de la distribution des sources. On cherche donc à maximiser $P(D) \times P(Y|D)$ ce qui permet d'estimer D par dérivation du terme à maximiser (Équation 3), comme montré précédemment (en utilisant plusieurs techniques : Bayésienne, minimisation de l'erreur estimée, par régularisation de Tikhonov et par filtrage de Wiener généralisé (Liu *et al.*, 2002)).

$$\max(p(D|Y)) = \max\left(-\frac{1}{2} \times (G \times D - Y)^T \times E^{-1} \times (G \times D - Y) - \frac{1}{2} \times D^T \times C^{-1} \times D\right)$$

⇓

$$D = (G^T \times E^{-1} \times G + C^{-1})^{-1} \times G^T \times E^{-1} \times Y$$

Équation 3: Estimation de la distribution des sources D à partir de la dérivation du paramètre à maximiser selon le théorème de Bayes.

G étant déterminée par le modèle direct, il reste donc à estimer les matrices de covariance des sources et du bruit (des enregistrements) C et E respectivement. Les méthodes utilisées pour l'inversion et qui seront résumées ci-dessous sont décrites en détails dans une étude récente (López *et al.*, 2014). La matrice diagonale de bruit E comprend la variance du bruit des électrodes (supposée être uniforme en première approximation). Le cadre de l'inversion repose donc sur l'estimation d'a priori sur C (ou contraintes).

2.1.3 Inversion du modèle direct

Pour résoudre l'Equation 3, différents cadres d'inversion sont utilisables.

Le plus simple est celui de la norme minimale. Dans ce cadre, les dipôles sources sont supposés avoir la même variance (modélisée par des hyperparamètres) et pas de covariance : $C_{norm-min}$ est donc la matrice identité I pondérée par un hyperparamètre h_0 (Équation 4).

$$C_{norm-min} = h_0 \times I$$

Équation 4: Covariance des sources dans le cadre de la norme minimale : $C_{norm-min}$.

Dans ce cadre, les dipôles sont donc indépendants, il n'y a pas d'a priori sur la structure spatiale des sources.

Un autre cadre d'a priori sur C est la méthode LORETA qui ajoute une contrainte de lissage sur la distribution spatiale des dipôles source. Ainsi la variance d'activation d'un dipôle (son hyperparamètre) dépendra aussi de celle de ses voisins proches. Pour cela, la covariance C_{LORETA} dépend d'une fonction G qui lie chaque voxel à ces proches voisins (par des pondérations dépendant de la proximité des voxels entre eux), et d'une constante σ qui fixe le degré de lissage (Équation 5).

$$C_{LORETA} = e^{\sigma \times G}$$

Équation 5: Covariance des sources avec le modèle LORETA : C_{LORETA} .

Un troisième cadre d'a priori est celui des a priori multiples parcimonieux (AMP). Dans ce cadre, la matrice de covariance C_{AMP} est égale à la somme de multiples (q) matrices de covariance pondérées par des hyperparamètres h, chacune de ces covariances correspond à un groupe de sources voisines (Équation 6).

$$C_{AMP} = \sum_{i=1}^q h_i \times C_i$$

Équation 6: Covariance des sources avec le modèle AMP : C_{AMP} .

En pratique le nombre de ces matrices multiples q et donc de ces hyperparamètres est plutôt de l'ordre de grandeur du nombre d'électrodes, et dans SPM il est fixé à 512.

D'après des simulations, l'erreur de localisation des sources et l'évidence des résultats seraient respectivement plus élevée et plus faible pour les méthodes de norme minimale et LORETA que pour les AMP (López *et al.*, 2014). En pratique, les sources reconstruites avec les méthodes d'AMP semblent être plus focales tandis que celles reconstruites par norme minimale sont souvent plus superficielles et plus étendues.

Des a priori supplémentaires peuvent être utilisés pour l'inversion si l'on inclut plusieurs sujets dans l'étude et que l'on effectue de l'inversion de groupe. Dans ce cadre, les sources activées par les différents sujets sont considérées identiques. Des a priori sur les a priori (hyper-a priori) sont établis pour que les covariances spatiales a priori soient communes, les variations inter sujets sont donc au niveau de leur intensité d'activation et non plus de leur situation spatiale (Litvak *et* Friston, 2008). L'inversion de groupe permet d'optimiser la localisation spatiale entre les sujets dans les cadres d'inversion présentant plusieurs hyperparamètres (donc pas pour le cadre de norme minimale), comme l'AMP (qui reconstruit des activations assez focales).

Une fois le mode d'inversion choisi, avant d'inverser les données, on peut appliquer un fenêtrage de Hanning aux essais afin de diminuer le poids du signal avant et longtemps après la présentation du stimulus. Enfin, les solutions sont optimisées itérativement pour estimer au mieux D . La fonction objectif à maximiser est l'énergie libre (ou évidence des données) F . F est composée d'un terme d'exactitude égal à la taille de C plus le nombre d'essais moins l'erreur du modèle auquel est soustrait un terme de complexité égal à l'erreur de la moyenne des hyperparamètres et de leur covariance, (les erreurs étant les différences observées entre les valeurs a priori et a posteriori à chaque itération) (López *et al.*, 2014). Dans le cas où C est déterminée dans le cadre AMP, pour déterminer les hyperparamètres pour chaque covariance une combinaison de deux méthodes d'optimisation est alors utilisée : l'optimisation 'gloutonne', où les hyperparamètres sont déterminés et ajoutés petit à petit jusqu'à ce que F cesse de croître et la détermination automatique de pertinence où les hyperparamètres sont retirés progressivement dès qu'ils deviennent trop petits.

Enfin, l'application d'une fenêtre temporelle d'intérêt à la matrice inversée D permet de visualiser l'activité corticale sur un intervalle de temps donné de manière induite (les activités générées par chaque essai sont moyennées) ou évoquée (les essais sont moyennés entre eux avant de déterminer les sources correspondantes). Les activités évoquées correspondent donc à des signaux en phase avec la présentation des stimuli de la tâche et les activités induites représentent des signaux qui ne sont pas nécessairement en phase avec les stimuli (les latences de ces activations peuvent varier entre essais).

Les activités induites prennent donc en compte les effets non linéaires dont les phénomènes modulateurs et structurels (dus par exemple aux variations du transfert synaptique du flux d'information) (David, Kilner, *et al.*, 2006).

2.2 Modèles Causaux Dynamiques

Le cerveau fonctionne en réseaux connectant des aires fonctionnelles afin de répartir et hiérarchiser le traitement des informations. C'est pourquoi les connexions cérébrales à plusieurs niveaux constituent le sujet de nombreuses études. Le premier niveau est l'étude des connexions structurelles, à savoir les réseaux de fibres d'axones reliant les neurones entre eux. Les techniques utilisées sont la tractographie par exemple par diffusion IRM (Pierpaoli *et al.*, 1996) ou, chez l'animal, par injections de marqueurs de fibres puis imagerie optique ou électronique (Haynes *et Haber*, 2013b). Les cartes de connexions anatomiques résultantes peuvent ensuite être utilisées afin d'étudier les connexions fonctionnelles entre les sources, à savoir le transfert de l'activité d'une aire à l'autre le long de certaines portions de ces réseaux de matière blanche.

2.2.1 Mesure des connexions fonctionnelles et de leur dynamique

Pour étudier par EEG la dynamique des connectivités neuronales activées lors de tâches cognitives, les méthodes traditionnelles se basent sur l'étude des cohérences d'activation d'aires corticales dans des bandes fréquentielles ou temporelles données (Gross *et al.*, 2001), permettant ainsi d'établir des connexions fonctionnelles entre différentes régions. Les analyses à base de causalité de Granger vont, elles, un peu plus loin en cherchant à inférer la directionnalité (temporelle) des connexions fonctionnelles (Friston *et al.*, 2013). En EEG intracrânien, la directionnalité des connexions peut être étudiée de manière invasive par la stimulation locale de sources et la mesure des potentiels évoqués (Keller *et al.*, 2014).

Enfin, pour caractériser les connexions cérébrales on peut étudier les connexions effectives définissant les influences causales entre sources et prenant en compte leur caractère non linéaire par modélisation causale dynamique (MCD).

Cette méthode est utilisée en IRM fonctionnelle (Friston *et al.*, 2003) et peut également être utilisée pour évaluer les connectivités effectives entre sources corticales de potentiels évoqués en utilisant des données EEG (David, Kiebel, *et al.*, 2006). Elle consiste à comparer entre eux des modèles de connectivité effective entre sources afin d'évaluer lequel est le plus probable. La MCD permet également d'évaluer comment les conditions expérimentales modulent ces connectivités (David, Kiebel, *et al.*, 2006).

En partant d'un réseau réaliste de sources corticales (en nombre limité) défini a priori, éventuellement après par une étape préalable de localisation standard de sources, la MCD est une solution inverse et modélise les interactions entre ces sources en s'appuyant sur des contraintes dynamiques fixées par un modèle neural. Les connexions entre sources sont ainsi régulées par des modèles neurobiologiques (modèles neuronaux de masse).

2.2.2 Dynamiques régissant les paramètres des connexions en MCD

En MCD, les sources corticales sont assimilées à des points (centre de la population neuronale de la source donnée) ou nœuds couplés aux autres sources par des équations différentes selon le type de connectivité choisi. Chaque nœud est supposé laminaire avec trois populations de cellules aux fonctions légèrement différentes fixées par des équations dynamiques: des interneurones inhibiteurs, des cellules étoilées (granulaires, interneurones excitateurs) et enfin des cellules pyramidales excitatrices (non granulaires) (Figure 2.2). C'est la dépolarisation de ces dernières qui est à l'origine du signal EEG.

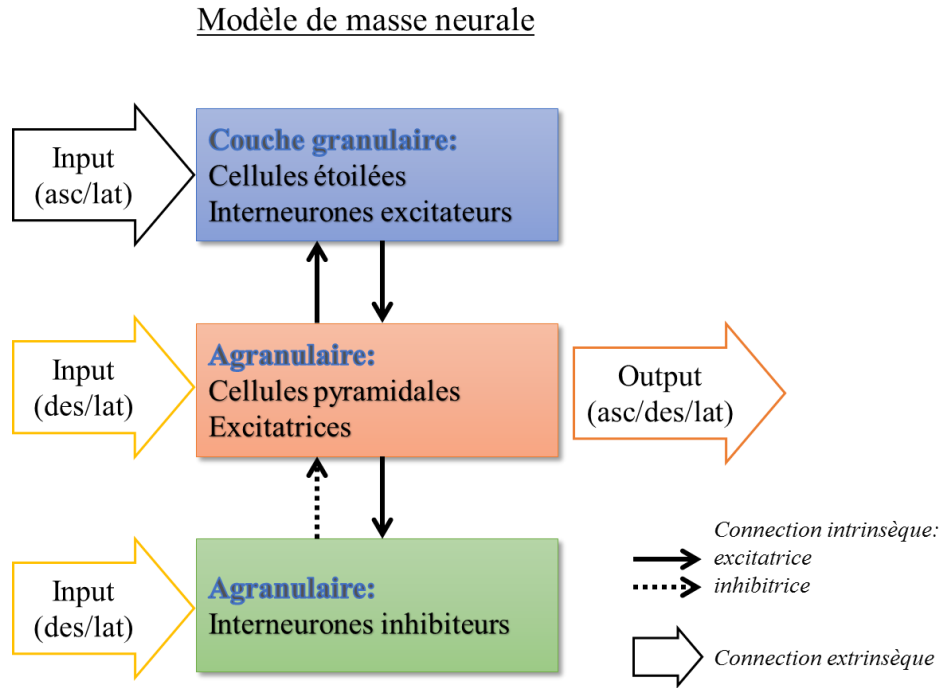


Figure 2.2: Modèle d'une source MCD à trois couches (asc: connexion ascendante, des: connexion descendante et lat: connexion latérale) (David *et al.*, 2005), (David, Kiebel, *et al.*, 2006).

Ces trois couches de neurones sont connectées entre elles par des connexions intrinsèques (Figure 2.2). Pour modéliser des sources sous-corticales, les modèles neuronaux choisis peuvent être plus simples, par exemple une seule population de neurones est modélisée en fonction du noyau considéré : soit excitateur (glutamatergique, et créant des dépolarisations postsynaptiques) soit inhibiteur (GABAergique créant des hyperpolarisations postsynaptiques) (Moran *et al.*, 2011).

Pour ce qui est des connexions entre sources, appelées connectivités extrinsèques, il en existe trois types différents : ascendante ('bottom-up', des aires de bas niveau vers les aires de haut niveau), descendante ('top-down', des aires de haut niveau vers les aires de bas niveau) ou latérale (entre aires d'un même niveau, par exemple entre deux même aires dans les deux hémisphères cérébraux – régions homologues) (Figure 2.2). Ces types de connexions lient des couches neuronales spécifiques. Ainsi, les connexions ascendantes lient la couche de cellules pyramidales de la source d'origine à la couche stellaire de la source cible, les connexions descendantes lient les couches de neurones pyramidaux entre elles et enfin, les connexions latérales lient la couche de cellules pyramidales de la source d'origine aux trois couches de la source cible.

Les informations sensorielles sont ainsi véhiculées par les connexions ascendantes à partir des aires somatosensorielles de bas niveau (par exemple les aires primaires visuelles dans le cas de stimuli visuels) jusqu'aux aires de plus haut niveau d'intégration et de traitement de l'information (par exemple les aires frontales).

Dans la MCD, deux équations permettent de modéliser les connexions extrinsèques. La première fixe la dynamique de la synapse et convertit les entrées présynaptiques en potentiels membranaires postsynaptiques P en fonction d'une constante de temps caractéristique de la synapse τ et de l'efficacité synaptique H (Équation 7).

$$P(t) = \frac{H}{\tau} \times t \times e^{-\frac{t}{\tau}}$$

Équation 7: Forme du potentiel postsynaptique P en fonction du temps (t).

De par ces équations de transfert synaptique, chaque source d'un réseau modélisé, se comporte comme un filtre passe-bas. La deuxième équation prend en compte le caractère non linéaire des relations entre le potentiel membranaire P et la modulation du taux de décharge du soma S (David *et al.*, 2005) (Équation 8).

$$S(P) = \frac{1}{1 + e^{-0.56 \times P}} - 0.5$$

*Équation 8: Modulation du taux de décharge S en fonction du potentiel transmembranaire moyen P (David, Kiebel, *et al.*, 2006).*

2.2.3 Construction de modèles de MCD et test d'hypothèses

Si l'on veut étudier l'influence de conditions expérimentales (par exemple sous SCP allumée et éteinte) sur les connexions du réseau, la MCD modélise cette variabilité entre conditions en indiquant les connexions modulées par les conditions dans une matrice de modulations. Cette matrice représente l'effet de ces conditions sur les données en termes de modulation des forces de couplage entre sources (les connexions effectives). Ainsi, on peut utiliser cette modélisation pour tester différentes hypothèses sur les réseaux et leur modulation. Pour cela, on établit différents modèles de connexions en changeant les connexions modulées par les conditions dans chaque modèle.

Les réponses de ces systèmes dynamiques à une perturbation donnée pour chaque modèle sont ensuite ajustées pour chaque modèle par itérations de maximisation de l'énergie libre variationnelle négative F en modifiant les paramètres du modèle afin de reproduire le plus possible les données.

En comparant par la suite les évidences des différents modèles qui correspondent à la probabilité d'obtenir les données EEG mesurées Y à partir d'un modèle donné M : $P(Y|M)$, on peut déterminer lequel est le plus probable parmi tous ceux testés. Le logarithme de l'évidence peut être déterminé à partir de F plus un terme de divergence (ou entropie croisée) (Friston *et al.*, 2007). Le terme de divergence étant positif, on peut approximer le logarithme de l'évidence à l'énergie libre F (Équation 9).

$$\ln(P(Y|M)) = F(M) + \textit{divergence}$$

Équation 9: Logarithme de l'évidence qui dépend de l'énergie libre F du modèle M .

F est la somme de termes mesurant la précision des différents paramètres auxquels sont soustraits des termes mesurant la complexité du modèle, ainsi, l'étape d'optimisation permet de valoriser le modèle le plus probable et le plus parcimonieux en paramètres.

La comparaison des évidences peut ensuite être effectuée à l'aide d'une sélection bayésienne de modèles (SBM) qui permet d'identifier le modèle le plus plausible (avec la plus grande évidence) parmi ceux testés. La SBM peut être à effets aléatoires (EA) ou à effets fixes (EF) (Penny *et al.*, 2010). La SBM à EF est utilisée classiquement pour comparer des effets intra-sujets ou inter-sujets mais en supposant a priori que le modèle le plus probable est le même pour tous les sujets. Pour la SBM à travers plusieurs sujets, on utilise plutôt les EA qui permettent de limiter le bruit dû aux valeurs aberrantes éventuelles (par exemple en cas de grande variabilité entre sujets). La SBM à EA calcule la probabilité de dépassement de chaque modèle qui est une mesure de la probabilité relative de chaque modèle à reproduire les données mieux que les autres.

La SBM permet également de déterminer le facteur de Bayes FB , qui compare directement deux modèles M_i et M_j (Penny, 2012). Un FB de plus de 20 permet de considérer que le modèle i est plus probable que le modèle j avec un niveau de confiance élevé (Rosa *et al.*, 2012) (Équation 10):

$$FB_{i,j} = \frac{P(Y|M_i)}{P(Y|M_j)}$$

Équation 10: Facteur de Bayes (FB)

Les différents modèles testés peuvent également être regroupés en familles de modèles ayant des caractéristiques communes, ce qui permet de tester des hypothèses plus générales sur l'effet des conditions en comparant entre eux des groupes de modèles (Penny *et al.*, 2010). Par exemple, si l'on veut tester si les effets d'une condition expérimentale donnée sont localisés plutôt sur les connexions ascendantes ou plutôt sur les connexions descendantes d'un réseau de sources, on peut grouper tous les modèles incluant des modulations uniquement ascendantes dans une famille et réciproquement pour les modèles descendants, puis effectuer une SBM sur ces deux familles pour répondre à la question (Penny *et al.*, 2010).

Cette technique est très utile en cas de grande variabilité inter-sujets et donc en cas de différences éventuelles entre le meilleur modèle selon les sujets. En groupant de nombreux modèles dans une famille, on multiplie d'autant les probabilités de trouver des effets communs plus généraux à la cohorte étudiée. Le résultat de la SBM donne dans ce cas la famille de modèles la plus probable, on peut enfin évaluer les valeurs des paramètres de modulations a posteriori optimisés sur la famille entière à l'aide d'un moyennage bayésien des modèles inclus (Penny *et al.*, 2010).

Chapitre 3

Troubles obsessionnels compulsifs et inhibition

La première étude menée dans ce travail a porté sur la SCP du NST chez des patients ayant des Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) pendant la réalisation d'une tâche d'inhibition motrice. En utilisant les méthodes détaillées au chapitre précédent, l'objectif de cette étude était d'investiguer les effets de la SCP sur les réseaux cérébraux étendus de l'inhibition chez ces patients. L'hypothèse de départ était que l'utilisation de la SCP chez les patients TOC permettrait d'améliorer les symptômes cliniques en partie grâce à des modulations de réseaux cérébraux fonctionnels.

3.1 Troubles Obsessionnels Compulsifs

3.1.1 Symptômes

Cette maladie serait la 4^{ème} maladie psychiatrique en termes de personnes touchées dans le monde (Aouizerate *et al.*, 2004), tout en sachant que les estimations du nombre de ces personnes sont des limites basses étant donné que les personnes atteintes consultent peu et que le diagnostic correct est souvent long à établir (pouvant prendre 17 ans après le début de la maladie) (Stein, 2002). Les indicateurs cliniques les plus utilisés permettant de mesurer la sévérité de la maladie chez le patient et de la définir sont respectivement l'échelle d'obsession et de compulsion de Yale-Brown (Y-BOCS) permettant d'évaluer plus de 70 symptômes (classés en différents types) et le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (quatrième DSM-IV et récemment cinquième édition (Leckman *et al.*, 2010)) définissant les critères symptomatologiques cliniques et statistiques de la maladie et publié depuis 1980.

Cette maladie est chronique et elle est caractérisée par des obsessions non contrôlables constituées de pensées intrusives et récurrentes dont le patient n'arrive pas à se détacher. Ces obsessions sont anxiogènes notamment lors de l'exposition à certains stimuli.

Pour diminuer cette anxiété générée, le patient effectue souvent des rituels compulsifs et répétitifs (qui peuvent être moteurs ou mentaux) : les compulsions. Il existe différents types de TOC, dont les TOC de contamination (compulsions de nettoyage ou de rangement) ou de doute (compulsions de vérification) par exemple. Les facteurs de risques de développement de cette maladie seraient génétiques (notamment au niveau des gènes encodant l'expression du transporteur de la sérotonine (5-HT)) (Pauls *et al.*, 2014) et environnementaux (par exemple suite à un isolement émotionnel) (den Braber *et al.*, 2010). Aux niveaux neuro-anatomique et neuro-fonctionnel, cette maladie est associée à des volumes et à des activités anormales de certaines aires cérébrales.

3.1.2 Substrats cérébraux associés à la pathologie TOC

La pathologie TOC est associée à des modifications structurelles de certaines régions cérébrales par rapport à celles des sujets sains. L'observation la plus robuste et la plus fréquente est celle d'une réduction du volume de matière grise du cortex orbito-frontal (COF) dans sa partie médiale (Menzies *et al.*, 2008), (Pujol *et al.*, 2004) et latérale (Van Den Heuvel *et al.*, 2009). Une étude sur plus de 400 patients a également montré des diminutions de matière grise et blanche dans le cortex dorso-médial préfrontal, le CCA, l'insula antérieure et le GFI (De Wit *et al.*, 2014) (Figure 3.1). Ces anomalies s'accompagnent de perturbations des réseaux exécutifs entre le cortex latéral (incluant le COF) et les régions sous-corticales (striatum et thalamus) (Cavedini *et al.*, 2006), réseaux fonctionnels qui seraient hypoactifs chez les patients TOC non traités médicalement (Posner *et al.*, 2014).

Chez les patients TOC, le COF, le gyrus frontal inférieur (gauche) (Millet *et al.*, 2013), le noyau caudé (Whiteside *et al.*, 2004), le striatum ventral, le lobe pariétal droit (Le Jeune *et al.*, 2010) le cortex cingulaire antérieur et le thalamus médio-dorsal sont hyperactifs, le cortex dorso latéral préfrontal (CDLPPF), le lobe pariétal (droit) et l'insula (droite) sont en revanche hypoactifs (Figure 3.1 A). L'activité électroencéphalographique dans les fréquences delta et thêta du cortex médian frontal et l'activité delta dans l'insula sont plus élevées que chez les sujets sains (Kopřivová *et al.*, 2011). Pour l'activité bêta chez ces patients, elle serait soit réduite (Bourne *et al.*, 2012), soit augmentée dans les aires frontales, fronto-médiales et pariétales et découplée de l'activité delta (Velikova *et al.*, 2010).

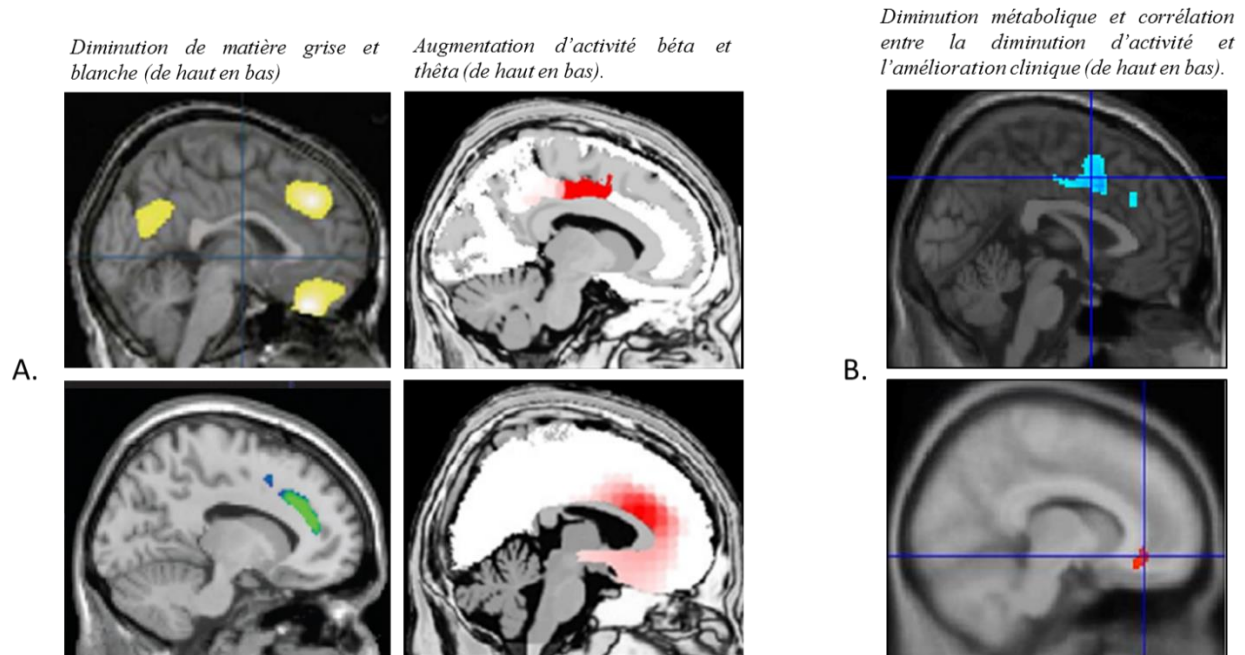


Figure 3.1: A. Vues sagittales des différences anatomiques et des différences d'activités entre les patients TOC et les sujets sains issus de plusieurs études : deux études montrant les zones où les patients présentent une diminution de matière grise (Pujol *et al.*, 2004) et blanche (De Wit *et al.*, 2014), une étude montrant des reconstructions d'EEG de repos (en LORETA) où les patients présentent des augmentations d'activité dans les fréquences bêta (Velikova *et al.*, 2010) et une étude utilisant la même méthode pour montrer les augmentations d'activité dans les basses fréquences (bande thêta) (Kopřivová *et al.*, 2011); B. Vues sagittales des diminutions induites au repos par la SCP du NST chez des patients TOC, le CCA dorsal est désactivé et la désactivation du CCA ventral est corrélée à l'amélioration clinique de ces patients (Le Jeune *et al.*, 2010). On observe que les effets de la SCP du NST sont focalisés sur des zones présentant des anomalies anatomiques et fonctionnelles chez ces patients.

3.1.3 Traitements des TOC sévères

De par la diversité des symptômes TOC et des comorbidités nombreuses qui les accompagnent très souvent (dont des symptômes dépressifs et anxieux), les traitements classiques disponibles pour soigner cette pathologie sont limités à la thérapie cognitivo-comportementale et aux traitements pharmaceutiques principalement par des inhibiteurs de recapture de la sérotonine - IRS. De plus, environ la moitié des patients sont résistants aux IRS (Aouizerate *et al.*, 2004). Pour les patients les plus sévèrement atteints par la maladie, ces troubles deviennent très handicapants dans la vie quotidienne, notamment aux niveaux social et professionnel, c'est pourquoi des traitements alternatifs plus efficaces doivent impérativement être trouvés.

La neurochirurgie lésionnelle (notamment la capsulotomie antérieure ou la cingulotomie dorsale) est appliquée chez ces patients depuis plus de 40 ans (Cleary *et al.*, 2015). Cependant les résections chirurgicales sont invasives et non réversibles. La stimulation des structures sous corticales semble représenter une solution efficace chez ces patients avec des résultats cliniques similaires, voire meilleurs, que ceux obtenus par ablations chirurgicales : près de 60% des patients TOC traités par SCP ont une réponse clinique (caractérisée par une diminution de leur Y-BOCS de 35% au moins) (Cleary *et al.*, 2015). La réponse des patients à la SCP dépend notamment de l'âge de survenue des symptômes TOC : plus il est tardif, plus les réponses à la SCP sont importantes (Alonso *et al.*, 2015). Les cibles utilisées pour traiter ces troubles sont : le NST, la capsule interne antérieure, le thalamus, le noyau accumbens et le striatum ventral. La SCP dans ces zones permettrait un relargage de dopamine du striatum qui normaliserait les dérèglements des circuits dopaminergiques associés aux symptômes de la pathologie TOC (Figuee *et al.*, 2014).

L'une des cibles les plus utilisées est le NST, plus précisément dans la zone associativo-limbique de ce noyau où elle induit des diminutions significatives des symptômes TOC (Haynes *et Mallet*, 2010), cette cible est plus médiale et antérieure que celle utilisée chez les patients parkinsoniens plus dorsale et caudale (zone du NST connectée aux aires primaires motrices) et elle est directement connectée au COF ainsi qu'aux aires préfrontales ventromédiales (Haynes *et Haber*, 2013a). La stimulation de cette cible permet une normalisation des activités pathologiques notamment au niveau du CCA dorsal et ventromédial (Figure 3.1).

La sévérité des symptômes obsessionnels est corrélée au taux de décharge et à l'intensité des oscillations du NST dans la bande de fréquence delta tandis que la sévérité des compulsions est liée aux oscillations alpha du NST (Welter *et al.*, 2011). De plus, la région ventromédiale du NST présente des patterns anormaux de décharge en burst comme la partie motrice du NST chez les patients parkinsoniens (Piallat *et al.*, 2011) avec un taux de décharges plus faible et plus d'oscillations dans les basses fréquences que chez les patients parkinsoniens. Le NST est un nœud clé des réseaux de l'inhibition. Sa modulation par la SCP devrait donc engendrer des modifications des activations des régions de l'inhibition.

3.2 Mesures de l'inhibition

3.2.1 Tâches cognitives activant les processus de l'inhibition

L'inhibition, motrice ou cognitive, est un processus de contrôle mis en jeu quotidiennement lors de l'adaptation du comportement vis-à-vis de l'environnement et de ses imprévus. Pour étudier l'inhibition motrice, les tâches cognitives utilisées habituellement sont les tâches de Go/NoGo, les tâches d'anti-saccades ou les tâches de Signal Stop (TSS). Dans une tâche de Go/NoGo, le sujet doit répondre à des stimuli Go (par exemple par un clic de souris) et ne pas répondre aux stimuli NoGo. Cependant, la tâche de Go/NoGo met en jeu des processus de choix entre l'action Go et l'action NoGo en plus des processus inhibiteurs. Dans une tâche d'anti-saccade, le sujet doit initier une saccade visuelle dans la direction opposée du stimulus.

Enfin, la tâche de TSS (composée d'essais GO et STOP) mesure plus spécifiquement le processus inhibiteur. En effet, le principe est proche de celui de la tâche de Go/NoGo mais les stimuli Go sont présents dans tous les essais (Figure 3.2). Au cours d'un essai STOP (habituellement minoritaire par rapport aux essais GO), le sujet doit retenir son action. En d'autres termes, même dans les essais d'inhibition (les essais STOP), un stimulus Go est présenté dans une TSS, poussant le sujet à initier une action qu'il devra tenter d'arrêter lors de la présentation subséquente du stimulus Stop. Ainsi, le processus de réponse motrice au Go est présent dans les deux types d'essais de la TSS et doit être inhibé dans les essais STOP. En modifiant le délai entre la présentation du stimulus Go et celle du stimulus Stop (Délai du Signal Stop : DSS), on peut rendre un essai STOP plus ou moins difficile : plus ce délai sera court, plus l'inhibition de la réponse sera facile (et donc plus la probabilité de réponse sera faible) et réciproquement, plus le DSS sera long, plus il sera difficile de retenir la réponse motrice (plus la probabilité de rater l'essai STOP sera grande).

Dans une tâche d'inhibition type TSS, les deux processus activés dans les essais STOP sont l'action motrice (Go) et l'inhibition (Stop). Les performances dans cette tâche sont habituellement mesurées en considérant que ces deux processus sont indépendants suivant les hypothèses d'un modèle appelé le « modèle de la course de chevaux » (Band *et al.*, 2003), (Logan *et* Cowan, 1984).

Mais il existe également d'autres modèles mesurant la dynamique des processus Go et Stop tels que le modèle de course interactive où les processus Go et Stop sont considérés indépendants dans une première phase puis interagissent fortement l'un avec l'autre (Verbruggen *et* Logan, 2008), cette interaction pourrait être due au fait que ces deux processus utilisent des ressources limitées (les réseaux cérébraux impliqués ayant des nœuds communs).

Dans le cadre du modèle de la course de chevaux, on considère que les processus Go (qui est le processus primaire ici et le premier déclenché) et Stop sont déclenchés par les stimuli Go et Stop respectivement et que le premier à atteindre un certain seuil entraîne l'action correspondante : cliquer (Go) ou inhiber (Stop), ce modèle est proche du modèle linéaire d'accumulation d'évidence balistique utilisé pour modéliser des tâches de prise de décision ou de choix entre deux réponses (Brown *et* Heathcote, 2008). Le temps nécessaire au processus Go pour atteindre ce seuil est stochastique ce qui se traduit par une distribution de temps de réaction avec une variance non nulle aux stimuli Go. Cette variabilité s'explique notamment par la variabilité pour les cellules exécutantes à atteindre un seuil d'activité donné (suffisant à faire l'action) (Hanes *et al.*, 1998). Le temps caractéristique de l'inhibition est appelé Temps de Réaction au Signal Stop (ou TRSS). Ce temps qui représente la durée du processus d'inhibition est considéré constant en première approximation (Wiecki *et* Frank, 2013). Le TRSS permet de quantifier la durée du temps nécessaire au processus de l'inhibition, c'est une mesure indirecte qui est calculée grâce à des méthodes visant à faire varier le DSS afin d'avoir quelques essais Stop ratés et donc une réponse motrice avec un temps de réaction mesurable. Les détails techniques du calcul du TRSS seront détaillés dans le chapitre des méthodes de la partie expérimentale. Le fait de réussir ou de rater un essai Stop est probabiliste, il dépendra du temps du processus Go à cet essai. Plus le TRSS est petit, plus les performances à inhiber du sujet sont bonnes.

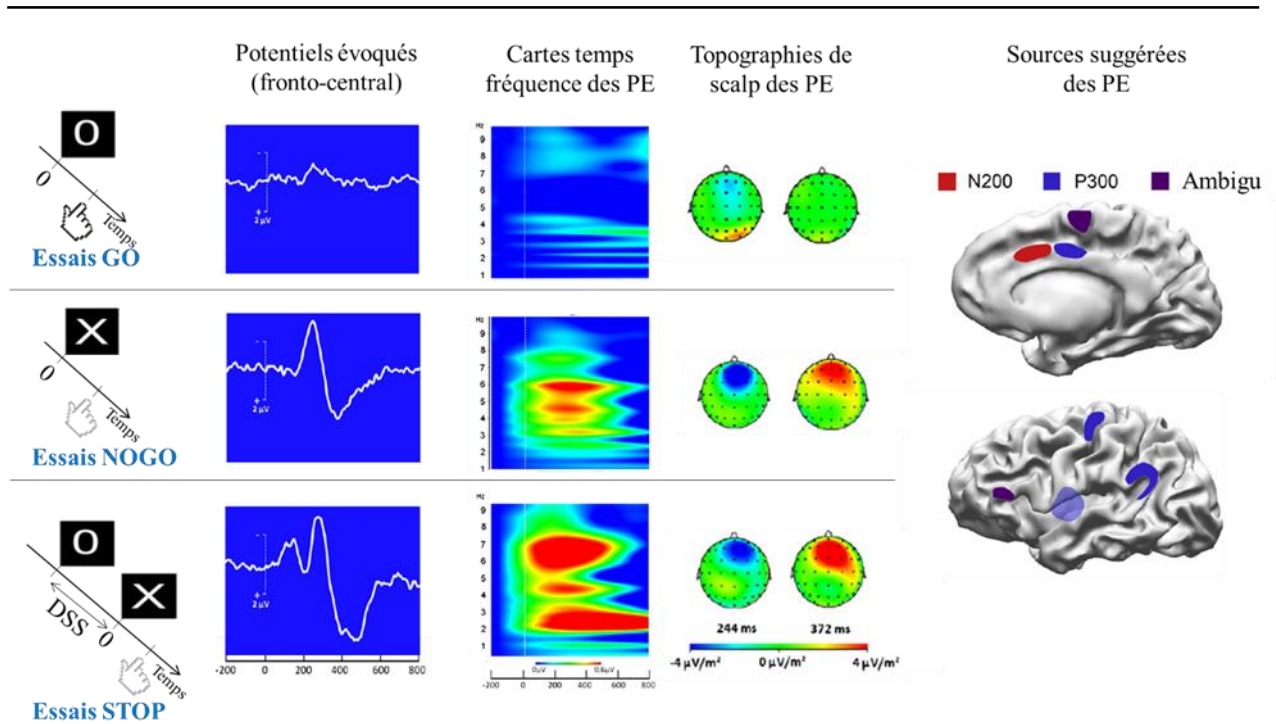


Figure 3.2: EEG et inhibition dans les tâches de Go/NoGo et Signal Stop (Huster *et al.*, 2013). Les PE frontaux de l'inhibition sont marqués par deux pics spécifiques: la N200 et la P300 qui correspondent à des augmentations d'activité bêta et à des augmentations d'activité dans le cortex préfrontal médian et dorsolatéral.

3.2.2 Marqueurs EEG de l'inhibition

Les potentiels évoqués d'intérêts correspondant à la tâche TSS sont la N200 et la P300 (Figure 3.2). La N200 présente des similarités avec la N200 (des essais NoGo) de la tâche de Go/NoGo. C'est un PE fronto-central dont les sources corticales se situeraient au niveau du cortex préfrontal (CPF) et du cortex cingulaire dorsal. La N200 atteint son maximum plus tôt dans les essais STOP réussis que STOP ratés (Ramautar *et al.*, 2006) et son amplitude est plus grande dans les essais réussis que ratés (tout particulièrement au niveau des zones frontales inférieures droites) (Schmajuk *et al.*, 2006), ce qui montre son implication dans les processus de l'inhibition. De par sa latence (les TRSS classiques sont autour de 250 ms), elle pourrait correspondre au moment de la décision d'inhiber la réponse (Swainson *et al.*, 2003).

La P300 (pendant du PE P300 dans la tâche de Go/NoGo) est un large PE positif fronto-central maximal autour de 300 ms associé à l'inhibition : elle est plus forte dans les essais STOP (réussis ou ratés) que dans les essais GO et dans les essais STOP réussis que dans les essais STOP ratés (Ramautar *et al.*, 2006), (Schmajuk *et al.*, 2006).

La P300 est également plus rapide dans les essais STOP réussis que ratés (Kok *et al.*, 2004), ce qui confirme son implication dans les processus de l'inhibition : la latence et l'amplitude de son activation sont liées au succès ou non de l'essai. La P300 est associée à des activités neuronales dans la bande de fréquence delta (de 0 à 4 Hz) et ses sources seraient situées au niveau du CCA dorsal, du pre-AMS et de réseaux temporo-pariétaux (Huster *et al.*, 2013). Sa latence tardive suggère que cette activation serait plutôt due au monitoring de l'inhibition ou à l'activation des réseaux lents de maintien de l'inhibition.

3.3 Réseaux de l'inhibition

3.3.1 Rôle du NST

L'implication du NST dans les réseaux de l'inhibition motrice a été explorée dans de nombreuses études, notamment par enregistrement des potentiels de champs locaux chez des patients parkinsoniens dans la tâche de TSS (Alegre *et al.*, 2013). Ces enregistrements ont montré que les actions motrices sont associées à une baisse importante de l'activité bêta du NST suivie d'une augmentation tardive de cette activité. En revanche, l'inhibition (les essais STOP réussis) est associée à une baisse plus faible de l'activité bêta sans augmentation tardive ainsi qu'à une augmentation de l'activité thêta maximale 300 ms après le signal Stop et à une suppression de l'activité gamma (dont l'augmentation reflète l'exécution motrice) (Alegre *et al.*, 2013). Le NST semble donc être très impliqué dans l'inhibition motrice.

Le NST droit est activé plus fortement chez les sujets ayant de meilleurs TRSS (Aron *et Poldrack*, 2006). Le NST gauche serait également impliqué dans des tâches d'inhibition motrice : en effet par SCP unilatérale du NST gauche, le TRSS de patients parkinsoniens est augmenté (Ray *et al.*, 2009). Le NST jouerait un rôle de « frein » sur les sorties des ganglions de la base vers le cortex en initiant un signal global 'no go', ce qui permettrait de limiter les réponses prématurées lors de tâches de prise de décision entre deux options opposées par exemple (Frank, 2006).

Ce rôle du NST dans l'inhibition est soutenu notamment par l'observation que des lésions du NST détériorent les performances d'inhibition (chez le rat) et augmentent l'impulsivité pendant une tâche de TSS (Eagle *et al.*, 2008).

Ce frein est implémenté par le rôle excitateur direct du NST (composé de neurones glutamatergiques) sur deux structures des ganglions de la base à actions antagonistes : le GPi (globus pallidus pars interna) et le GPe (globus pallidus pars externa, inhibiteur du GPi). Le NST module donc directement les régions de sortie des ganglions de la base que sont les neurones GABA-ergiques de la substance noire réticulée (SNr) et le GPi qui inhibent le thalamus, lui-même relié aux aires supérieures motrices (Figure 3.3.a) ce qui permet de ralentir la prise de décision.

3.3.2 Boucles striato-thalamo-corticales d'initiation et d'inhibition de l'action

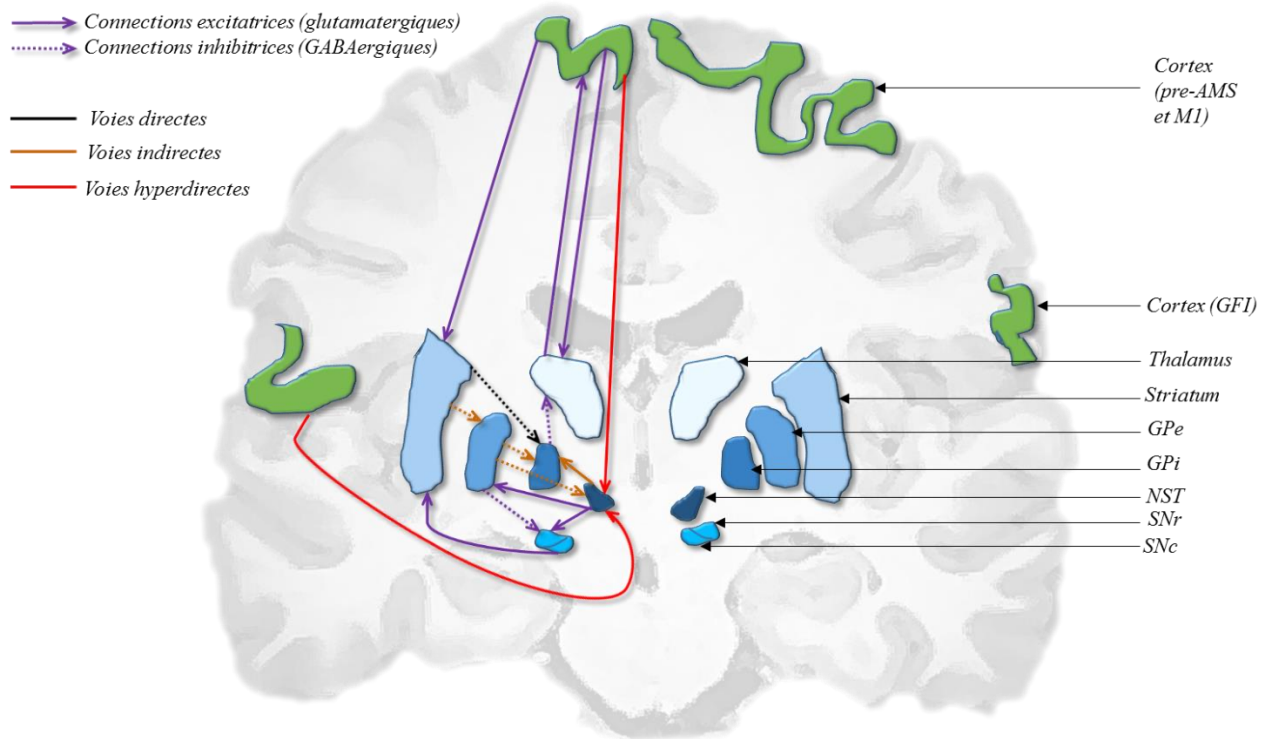


Figure 3.3.a: Boucles cortico-striato-thalamiques impliquant le noyau subthalamique (cible classique de la SCP chez les patients parkinsoniens et TOC). Les voies directe (favorisant le mouvement), indirecte (inhibant le mouvement) et hyperdirecte (utilisée pour l'inhibition réactive) sont représentées en noir, orange et rouge, respectivement. La connexion inhibitrice directe de la SNr au thalamus n'a pas été représentée pour des raisons de simplification du schéma.

Selon le modèle décrit dans la Figure 3.3.a, au repos, le GPi/SNr inhiberait de manière tonique le thalamus, le mésencéphale et le tronc cérébral pour éviter l'exécution prématurée et inadéquate d'un mouvement.

Lors d'une action motrice, le réseau **direct** serait activé, partant des aires corticales frontales et passant par le striatum (structure d'entrée des ganglions de la base) et plus précisément le putamen pour inhiber le GPi/SNr, permettant une désinhibition du thalamus et donc la sortie corticale motrice.

Inhibition réactive

A l'inverse, lorsque cette action doit être inhibée de manière réactive (suite à une stimulation externe), les activations passent par une voie **hyperdirecte** (ce terme est utilisé pour indiquer que ce réseau court-circuite la voie d'entrée des ganglions de la base grâce à des connexions directes du cortex au NST) (Aron *et Poldrack*, 2006), (Wiecki *et Frank*, 2013). Ce réseau rapide passe par des connexions directes des aires sensorielles de bas niveau aux aires préfrontales antérieures dont le gyrus frontal inférieur droit (GFIdr). Ce rôle central du GFIdr dans l'inhibition a été montré dans des tâches de TSS (Aron *et al.*, 2003), plus particulièrement la pars opercularis de ce gyrus (Aron *et al.*, 2004). Son activation par le signal STOP est très précoce (avant 200 ms) (Swann *et al.*, 2009), ce qui est compatible avec son implication dans l'inhibition. De plus, son activité bêta est plus grande dans les essais Stop réussis que dans les essais Stop ratés (Swann *et al.*, 2009).

Des études de tractographie ont montré que le GFIdr est connecté directement au NST (Aron *et al.*, 2007). Cette connexion GFIdr/NST droit est également appuyée par des études d'IRMf qui montrent que leurs activités sont corrélées dans une tâche de TSS (Aron *et Poldrack*, 2006). Le NST activé par le GFIdr vient à son tour réactiver le GPi/SNr qui inhibe le thalamus, le processus direct de l'action motrice se trouve ainsi bloqué.

Le deuxième réseau **hyperdirect** (du cortex au NST sans passer par le striatum) de l'inhibition est plus lent et sélectif. Il passe par le pre-AMS et le cortex cingulaire antérieur (CCA) dorsal. Ces régions sont impliquées dans la détection des conflits et permettent de ralentir la prise de décision, elles activent le NST par connexions excitatrices directes (Aron *et al.*, 2007) et maintiennent de manière tonique l'inhibition du mouvement dans le temps. Dans le cadre du modèle de la course de chevaux, il semble que le rôle du CCA serait de moduler la hauteur des seuils à atteindre par les deux processus Go et Stop (Domenech *et Dreher*, 2010).

Par ailleurs, le rôle de frein du pre-AMS dans l'inhibition motrice dans une tâche de TSS a été montré dans une étude en IRMf (Sharp *et al.*, 2010). L'activation de cette région est modulée par le CDLPF qui intègre et maintient la représentation des règles de la tâche (par exemple stopper son action lors de l'apparition d'un signal stop) (Aron *et al.*, 2014) et par le cortex orbitofrontal (COF) dont l'implication dans l'inhibition dans les TSS a été montré lors d'études lésionnelles (Eagle *et al.*, 2008). Le pre-AMS est également connecté directement au GFIdr: leurs interactions dans le contrôle et le monitoring de l'inhibition sont visibles dans les bandes de fréquences gamma (>70Hz) et béta (Swann *et al.*, 2012).

Inhibition proactive

Enfin, la voie **indirecte** entre en jeu dans l'inhibition proactive qui consiste à préparer les aires de l'inhibition réactive en les préactivant partiellement (Chikazoe *et al.*, 2009) pour éviter les réponses automatiques, par opposition à l'inhibition réactive qui est provoquée en réaction à un stimulus (Stop par exemple). L'inhibition proactive permet donc de « retenir les chevaux » dans la course entre le Go et le Stop, et ainsi de freiner l'accumulation de ces deux processus afin de pouvoir effectuer le meilleur choix possible.

Ce dernier réseau passe par le striatum (particulièrement le putamen (Zandbelt *et Vink*, 2010)) qui vient inhiber le GPe, structure inhibitrice du NST qui est donc activé par anticipation. Lors de l'inhibition proactive, le GFIdr (Wessel *et al.*, 2013) et le pre-AMS droit sont aussi activés afin de freiner les actions potentielles grâce à leurs connexions directes au NST (Aron *et al.*, 2014), (Swann *et al.*, 2012). C'est ce réseau qui permet de régler le compromis vitesse/précision. En effet, si le sujet se prépare plus à inhiber son mouvement (se traduisant par exemple par une augmentation de l'activité de base du GFIdr), sa vitesse de réponse sera affectée, en revanche, s'il effectue des mouvements rapidement, ce qui se traduit par une diminution du seuil de décision de l'action, alors il risque de faire plus d'erreurs prématurées (Wiecki *et Frank*, 2013). Le degré d'activation des réseaux de l'inhibition proactive est donc dépendant de la stratégie du sujet, plus il choisira de privilégier la justesse de ses actions plus cette activation sera grande et plus la vitesse de l'action sera faible.

3.3.3 Sources de l'inhibition et pathologie TOC

Lorsque les activités issues des essais GO sont soustraites des activités cérébrales dans les essais STOPs, on retrouve les réseaux décrits précédemment (Figure 3.3.b). En plus des aires de l'inhibition motrice, il est observé couramment une augmentation d'activité du cortex pariétal inférieur et de la jonction temporo-pariétale (particulièrement dans l'hémisphère droit), cette zone s'active lors de la vision de stimuli rares (comme les signaux Stops dans une TSS). Cette zone, en coordination avec le cortex ventro-frontal droit (dont le GFI), permet de réorienter l'attention en fonction des stimuli (Corbetta *et* Shulman, 2002). Chez les sujets TOC, on observe des altérations de régions de ce réseau, particulièrement au niveau de cette jonction temporo-pariétale droite, ainsi que dans le GFIdr et des augmentations d'activité dans le pre-AMS (Figure 3.3.b).

INHIBITION:

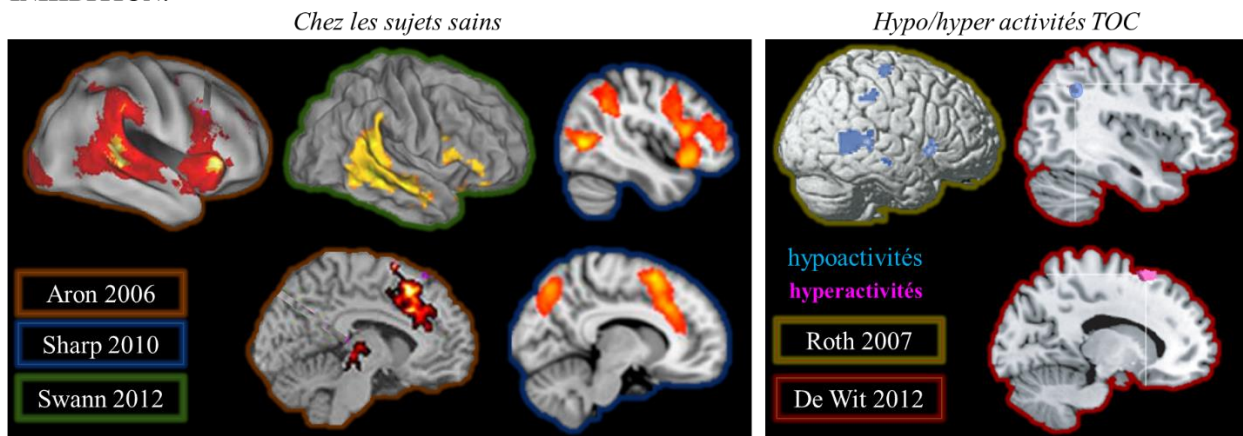


Figure 3.3.b : Activations (en IRMf) dues à l'inhibition (contrastes des essais Stop réussis moins les essais Go) dans une tâche de SS (Aron *et* Poldrack, 2006), (Sharp *et al.*, 2010), (Swann *et al.*, 2012) . Comparaison avec l'hypoactivation dans une tâche de Go/NoGo (Roth *et al.*, 2007) et les hypo et hyper activations dans une tâche de SS (contrastes des essais Stop réussis moins les essais Go) (de Wit *et al.*, 2012) chez les patients TOC par rapport à des sujets sains.

Chez les patients TOC, les réseaux de l'inhibition motrice intervenant dans la TSS mais aussi dans la tâche de Go/NoGo semblent être affectés. Les hypoactivités liées à la maladie se situent dans les régions proches de la jonction temporo-pariétale et du GFI (Figure 3.3.b) qui seraient des sources de la P300.

Une étude sur une tâche de Go/NoGo et une étude sur une tâche de TSS ont montré que le GFI est moins activé chez les patients TOC que chez des sujets contrôles pendant l'inhibition (Roth *et al.*, 2007), (de Wit *et al.*, 2012). Il a été montré également une augmentation d'activité du pre-AMS (Figure 3.3.b) dans une TSS chez les patients TOC. Cette hyperactivité pourrait être liée à un mécanisme de compensation qui serait d'autant moins efficace que la sévérité du TOC serait importante : la sévérité serait anti-corrélée à l'hyperactivité du pre-AMS (de Wit *et al.*, 2012). Par ailleurs, une étude en EEG (sur une tâche de Go/NoGo) a montré que la P300 est moins antérieure chez les patients TOC (Herrmann *et al.*, 2003). La N200 est également modulée par la pathologie sur les électrodes centrales (Kim *et al.*, 2007). Les marqueurs EEG de l'inhibition seraient donc affectés par la pathologie TOC.

Cependant, ces différences d'activité ne seraient pas liées à une baisse de performance de ces patients. En effet, les performances comportementales des patients dans cette tâche sont similaires à celles de sujets sains (Ruchow *et al.*, 2007), (Herrmann *et al.*, 2003), (Bohne *et al.*, 2008), légèrement moins bonnes (Chamberlain *et al.*, 2006), (de Wit *et al.*, 2012) ou même meilleures (Krikorian *et al.*, 2004). Une adaptation comportementale des patients peut expliquer cette absence de différence avec les sujets sains. Dans une tâche de TSS, il a été montré que chez ces patients, la connectivité entre l'amygdale et le GFI est diminuée proportionnellement à l'hyperactivation du pre-AMS, correspondant probablement à un système de compensation (van Velzen *et al.*, 2015).

La stimulation cérébrale profonde du NST permet une normalisation des symptômes TOC, on peut donc supposer qu'elle module probablement ces réseaux de l'inhibition.

3.4 La SCP du NST dans l'inhibition

3.4.1 Induit une augmentation de l'impulsivité,

Chez les patients parkinsoniens, la SCP du NST induit des augmentations des vitesses de réponse et de l'impulsivité dans de nombreuses tâches (Jahanshahi *et al.*, 2000), (Frank *et al.*, 2007), notamment celles comportant de hauts niveaux de conflit (Wylie *et al.*, 2010).

Ces augmentations d'impulsivité ont été observées également dans des tâches d'inhibition comme le Go/NoGo (Ballanger *et al.*, 2009) ou la TSS où leurs réponses aux stimuli Go sont plus rapides sous stimulation que sans stimulation (Ray *et al.*, 2009), (van den Wildenberg *et al.*, 2006). Lors de la SCP l'action de « frein » du NST serait altérée provoquant ainsi des réponses rapides en diminuant la sortie inhibitrice vers les aires corticales motrices, en d'autres termes en provoquant le « relâchement du frein » (Cavanagh *et al.*, 2011).

La SCP du NST chez les parkinsoniens entraînerait une détérioration du contrôle de l'inhibition des réponses dans des tâches cognitives dont le Stroop avec une augmentation du nombre d'erreurs dans les cas incongruents (Witt *et al.*, 2004). Cependant, la SCP du NST permettrait de rétablir le contrôle interne des processus d'inhibition proactive (Favre *et al.*, 2013). Il semble donc que l'effet de la SCP sur l'inhibition ne soit pas tranché.

3.4.2 Modifie les performances et réseaux de l'inhibition ?

Dans les tâches de TSS, l'effet de la SCP sur le TRSS chez les patients parkinsoniens est discuté. Certaines études affirment que la SCP du NST augmente le TRSS, traduisant ainsi une détérioration du contrôle inhibiteur par la stimulation (Obeso *et al.*, 2013). D'autres affirment le contraire en constatant des diminutions du TRSS lors de la stimulation du NST chez des patients parkinsoniens (Swann *et al.*, 2011), (van den Wildenberg *et al.*, 2006). Enfin, une étude a montré qu'il existe un lien entre les effets de la stimulation unilatérale du NST et le TRSS des patients en condition basale, les patients ayant un TRSS lent au départ ont tendance à avoir de plus grandes améliorations de leur TRSS par la stimulation (Ray *et al.*, 2009).

Le NST est une petite structure (moins de 250 mm³) bordée dorsalement par la zona incerta et le thalamus et ventralement par la substance noire. De plus, il est entouré de réseaux denses d'axones myélinisés (Hamani *et al.*, 2004). La SCP du NST aurait donc une action directe sur le faisceau pallido-thalamique, la zona incerta et le réseau pallido-subthalamique (Voges *et al.*, 2002).

La SCP du NST chez les parkinsoniens induit des modulations d'activité de régions impliquées dans les réseaux de l'inhibition: le cortex préfrontal dorsolatéral (CPDL), l'aire motrice supplémentaire (AMS) (Jahanshahi *et al.*, 2000) et une diminution de l'activité métabolique du cortex orbitofrontal (Schroeder *et al.*, 2003), du CCA (Schroeder *et al.*, 2002), (Thobois *et al.*, 2007) et du pre-AMS droit (Karimi *et al.*, 2008). Le rôle de contrôle du cortex préfrontal médian sur le NST serait altéré par la SCP du NST (Cavanagh *et al.*, 2011).

Dans une tâche de Go/NoGo la stimulation induirait une diminution du métabolisme cérébral dans le cortex cingulaire dorsal et postérieur et détériorerait donc les performances à l'inhibition dans cette tâche (Ballanger *et al.*, 2009). Chez les patients TOC au repos, il a été observé un effet similaire de la stimulation du NST avec une diminution de l'activité du cortex cingulaire ainsi qu'une corrélation entre l'amélioration de la pathologie et la diminution de l'activité orbito-frontale médiale induite par la SCP du NST (Le Jeune *et al.*, 2010).

La SCP du NST améliorerait la flexibilité cognitive (Jahanshahi *et al.*, 2000) avec un abandon des réponses habituelles (Witt *et al.*, 2004). Or les patients TOC ont peu de flexibilité se traduisant par un enfermement dans des rituels codifiés et répétés et des difficultés à inhiber leurs obsessions. L'inhibition est un processus central du contrôle exécutif, et par là même, joue un rôle important dans les comportements (notamment adaptatifs) des patients. Il est donc important d'étudier l'impact de la SCP du NST sur l'inhibition.

Etude du contrôle des émotions chez les patients dépressifs et les patients parkinsoniens

Le deuxième processus dont nous avons étudié la modulation par la SCP est celui de la régulation émotionnelle lors d'un conflit d'informations. Nous avons étudié ces effets chez des patients dépressifs résistants aux traitements conventionnels (DRT) implantés par SCP dans le cortex cingulaire subgénual et des patients parkinsoniens (PP) implantés dans le NST. Chez ces derniers, nous avons couplé l'étude des effets de la SCP à celle des effets des traitements dopaminergiques et nous avons étudié les réseaux impliqués par comparaison avec ceux de sujets sains appariés.

4.1 SCP chez les patients DRT

4.1.1 Symptômes et traitements conventionnels

La dépression représente un enjeu de santé publique majeur, elle touche 14 millions de personnes (Al-Harbi, 2012) et d'ici 2030, il est estimé qu'elle sera la deuxième cause majeure de maladies au niveau mondial après le SIDA (Mathers *et* Loncar, 2006). En 2013, la dépression majeure était la seconde cause d'années vécues avec une infirmité (Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators, 2015).

Les symptômes de dépression majeure sont très handicapants et récurrents dans la vie du patient. Ils se manifestent notamment par une anhédonie (difficulté à ressentir du plaisir) sévère, une perte d'intérêt pour presque toutes les activités et des troubles de l'humeur. Les conséquences sont nombreuses et s'accompagnent d'une détérioration de l'état de santé, ainsi que d'une augmentation du taux de suicide de plus de 15% chez ces patients (40% environ des suicidés souffraient de dépression majeure résistante) (Cases *et* Salines, 2004).

Les principales échelles neuropsychiatriques utilisées pour mesurer la sévérité de la dépression sont : l'HDRS (Hamilton Depression Rating Scale), la BDI (Beck Depression Inventory) et la MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale).

Les traitements conventionnels pour la dépression incluent les traitements pharmaceutiques (dont les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la norépinephrine et les inhibiteurs de monoamine-oxidase) dont les effets peuvent être augmentés (par du lithium ou des agonistes de la dopamine notamment), la psychothérapie (la thérapie cognitivo-comportementale) et l'électroconvulsivothérapie (ECT). 40% des patients traités par antidépresseurs continuent cependant à présenter des symptômes de dépression sévère après un an de traitement (Lipsman *et al.*, 2014). En outre, près de la moitié des patients traités par antidépresseurs ne prennent pas leur dose de médicaments entièrement où l'interrompent avant d'y avoir répondu, ce manque d'assiduité est problématique (Preston *et Shelton*, 2013).

De plus, une étude à grande échelle (incluant plus de 4000 patients) sur les options thérapeutiques classiques (pharmaceutique et comportementale) de la dépression a conclu que 67% des patients traités atteignent une rémission après au plus 4 étapes thérapeutiques (4 essais de différents antidépresseurs) pendant un an. Cette étude a également montré que plus les patients étaient résistants à différents traitements classiques, plus leur probabilité de rémission suite à des étapes de traitements additionnelles était faible (Rush *et al.*, 2006).

4.1.2 Alternatives thérapeutiques chez les patients résistants aux traitements classiques

Pour ces patients, des alternatives thérapeutiques doivent être utilisées en plus des traitements conventionnels. Ces alternatives sont : la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) répétée (qui stimule les neurones corticaux en modifiant leur excitabilité) du CDLPF (hypoactif chez les patients DRT (Hamilton *et al.*, 2013)), la stimulation du nerf vagal, l'ECT (qui consiste à induire des crises de convulsions par application de courants électriques sur le scalp du patient anesthésié), les stimulations corticales épidurales, la SCP ou les lésions chirurgicales du cortex préfrontal (effectuées chez ces patients depuis 1935), du cortex cingulaire antérieur et de la capsule interne antérieure (Morishita, Sarah M Fayad, *et al.*, 2014).

La SMT a malheureusement des effets limités dans le temps, l'ECT est plus efficace mais elle présente de nombreux effets secondaires comme des altérations de la mémoire notamment, et l'ablation chirurgicale est irréversible et invasive (Delaloye *et Holtzheimer*, 2014). Le traitement par SCP de par son aspect chronique permet d'avoir un effet de longue durée, voire permanent et peut aboutir à des rémissions totales (Giacobbe *et al.*, 2009). Le fait que ce traitement soit réversible, l'arrêt en aveugle de la SCP entraînant des rechutes de la pathologie (après 3 mois) (Puigdemont *et al.*, 2015), est un avantage certain de cette méthode par rapport à la neurochirurgie conventionnelle. Cependant, la SCP chez les patients DRT est encore un traitement réservé aux protocoles de recherche clinique (les modèles animaux validés de DRT étant rares) car : elle est encore très récente pour ces indications, elle n'est utilisée que chez des patients ayant résisté à 4 traitements de natures différentes et il n'y a pas encore de consensus sur la cible de stimulation optimale dans cette pathologie. Enfin, un problème éthique se pose au niveau de l'engagement des patients dans ces protocoles, et tout particulièrement pour la signature des consentements libres et éclairés, de par la nature même de leur maladie qui peut modifier leurs perceptions et donc leur libre arbitre (Delaloye *et Holtzheimer*, 2014).

Chez les patients dépressifs, la SCP a montré son efficacité dans des cibles telles que le cortex préfrontal dorsolatéral (Hajcak *et al.*, 2010), ou médial (où elle favorise la production de la sérotonine (5-HT) hippocampale chez le rat (Hamani *et al.*, 2010)), le thalamus inférieur, le striatum ventral (dont le noyau accumbens), le globus pallidus interne, le faisceau médian antérieur de la capsule interne, l'habénula antérieure, le MFB et le NST (voir le Chapitre 1.2). Enfin, l'une des cibles les plus prometteuses pour cette pathologie est le cortex cingulaire subgénéral (plus précisément l'interface entre les matières grises et blanche) (Torres *et al.*, 2013) au niveau de l'aire de Brodmann 25 : CG25 (Kennedy *et al.*, 2011). CG25 est une zone du cortex cingulaire antérieur (CCA) subcallosal située sous le genou du corpus callosum et impliquée dans les circuits affectifs (Yu *et al.*, 2011) notamment le traitement des émotions (Critchley *et al.*, 2003).

4.1.3 Dépression et contrôle émotionnel

Globalement, on peut différencier les régions du contrôle des émotions en deux grandes parties : une partie ventrale limbique impliquée dans la production de l'état affectif, émotionnel et une partie dorsale exécutive qui permet la régulation de l'affect (Phillips *et al.*, 2003) (Figure 4.1).

Les patients DRT présentent des différences anatomiques et fonctionnelles dans ces deux groupes de régions. Au niveau ventral, leur CCA subgénéral (CCAsg) a un volume de matière grise plus faible que chez les sujets sains dans l'hémisphère gauche (Drevets *et al.*, 2008) et son activité est plus grande (Russo *et Nestler*, 2013). Au niveau dorsal, le cortex préfrontal (CPF) montre souvent des volumes de matière grise et blanche diminués et une réduction de la densité de cellules gliales chez les patients DRT (Davidson *et al.*, 2002).

Les zones ventrales limbiques dont le CCAsg et l'insula antérieure sont activées lors de tâches de provocation de tristesse chez des sujets sains, indiquant leur implication dans le traitement des émotions négatives. Ces tâches induisent également des diminutions d'activité dans les zones corticales frontales (le CDLPF droit, le CCA dorsal et postérieur et le cortex pariétal inférieur) (Mayberg, 1997). Ces régions du contrôle des émotions sont donc dysfonctionnelles chez les patients DRT, induisant une désinhibition des régions limbiques et des symptômes dépressifs. Ces mêmes zones sont modulées de manière inverse par un antidépresseur (les zones dorsales de l'attention ont une activité augmentée et les zones limbiques ventrales ont une activité diminuée) chez des sujets dépressifs (Mayberg *et al.*, 1999). Après 6 mois de SCP du CG25, une normalisation de ces activités est observée au niveau du débit sanguin cérébral (Lozano *et al.*, 2008), ces changements sont similaires à ceux observés après rémission des symptômes dépressifs après 6 semaines de traitement à l'IRS fluoxétine (Mayberg, 1997).

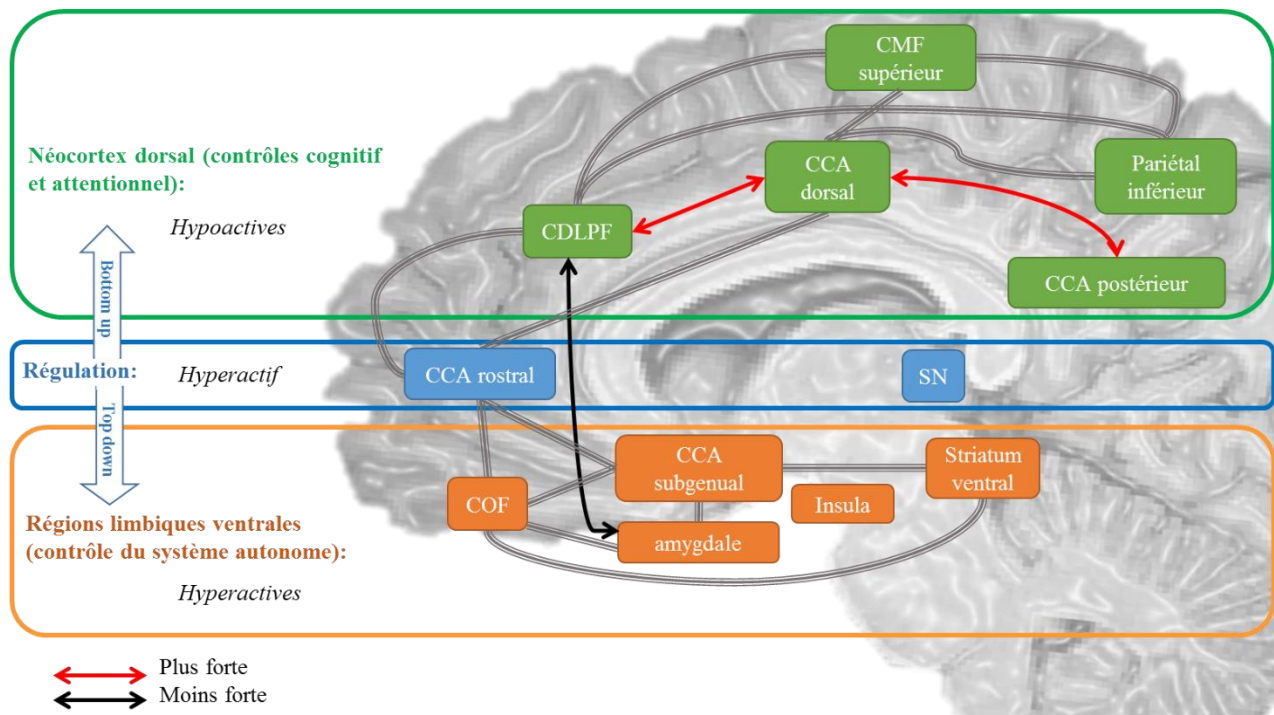


Figure 4.1: Compartimentation des régions dorsales cognitives et ventrales limbiques dont les interactions régulent les états émotionnels (Mayberg *et al.*, 1999) et présentent des activités pathologiques chez les patients DRT (Morishita, Sarah M. Fayad, *et al.*, 2014). Les hypo et hyperactivités représentées ici correspondent à des débits sanguins hypo et hyperactifs (étude TEP) chez ces patients avant traitement (Mayberg *et al.*, 2005). Quelques connexions présentant des modifications par rapport aux sujets sains sont également indiquées: des connexions plus fortes (dans l'hémisphère gauche) en rouge (Sheline *et al.*, 2010) et une connexion dont la force est anti-corrélée avec la sévérité de la dépression (Dannlowski *et al.*, 2009) en noir.

Chez les patients dépressifs, l'amygdale est hyperactive (Drevets *et al.*, 2008), cette hyperactivation est associée aux difficultés du contrôle de l'humeur et des émotions. L'amygdale, zone centrale des circuits limbiques, est une aire proche du lobe temporal médian impliquée notamment dans la régulation du système autonome lors du traitement des émotions (Winston *et al.*, 2003). Le CCA, et plus particulièrement sa partie rostrale pré-génuaire et sub-génuaire (dont l'aire CG25), a une action inhibitrice sur l'amygdale grâce à des connexions anatomiques directes fortes (Johansen-Berg *et al.*, 2008). La régulation du CCA rostral (CCAr) sur les zones ventrales et sous-corticales limbiques est diminuée chez les patients DRT lors de stimulations émotionnelles ainsi que en condition basale (Anand *et al.*, 2005) par rapport aux sujets sains. Une étude en tractographie a montré des altérations de microstructure de la matière blanche (du faisceau unciné), connectant le CCA à l'amygdale, chez les adolescents dépressifs majeurs (Cullen *et al.*, 2011).

Une étude en IRMf a également montré une diminution, chez les patients DRT, du couplage de l'activité entre l'amygdale et les aires préfrontales de contrôle des émotions (CDLPF, CCA dorsal, le GFI et COF) lors de la vision de visages émotionnels (Dannowski *et al.*, 2009). L'altération des interactions entre les régions dorsales et ventrales (Figure 4.1) transitant par le CCAr serait donc à l'origine des symptômes des patients DRT (Mayberg, 1997). Cette altération pourrait être due à des problèmes de connectivité entre ces aires. De même, le nombre de synapses excitatrices du CPF médian, qui a aussi un rôle de contrôle des zones limbiques, est diminué chez les patients DRT (Russo *et Nestler*, 2013). Malgré cette altération du CPF médian, la force des connexions fonctionnelles du CPF dorso-médian avec les systèmes limbiques et de repos serait plus grande chez les patients DRT que chez les sujets sains (Sheline *et al.*, 2010). L'importance du CCAr (connecté directement au CPF médian et au CCA dorsal) dans le contrôle des émotions et ses liens avec les symptômes DRT pourrait donc expliquer l'efficacité thérapeutique de la SCP du CG25 chez ces patients.

4.1.4 SCP du CG25 chez les patients DRT

Des études en tomographie par émission de positrons (TEP) ont montré que la SCP du cortex subgénéral chez les patients DRT diminue la suractivité métabolique de l'aire CG25 et augmente celle des aires préfrontales de manière identique aux traitements pharmaceutiques (Mayberg *et al.*, 1999), (Mayberg *et al.*, 2005). La SCP provoque également une diminution de l'activité au niveau du cortex orbito-frontal (COF) et une augmentation de l'activité du CCA dorsal et du CDLPF de manière similaire à la thérapie cognitive comportementale. Le COF et le CCA/CDLPF étant hyper et hypo actifs respectivement chez les patients dépressifs (Rogers *et al.*, 2004), l'action de la SCP sur ces zones va donc dans le sens d'une normalisation de leur activité.

Selon une hypothèse récente, basée sur les observations des changements métaboliques et l'étude de la dynamique des effets cliniques (Hoyer *et al.*, 2013), le mode d'action de la SCP chez les patients DRT s'effectuerait en deux étapes en agissant sur deux circuits distincts impliqués dans la pathologie. La première boucle centro-médiale relie les aires limbiques internes et motrices. Ce premier circuit est impliqué dans la motivation et la régulation de la peur notamment.

La deuxième boucle, plus externe, inclut les aires frontales et temporo-limbiques. La SCP ciblant n'importe laquelle des structures de la première boucle permettrait de perturber la connectivité des circuits pathologiques rapidement dans la boucle interne ce qui expliquerait les effets quasi-immédiats observés. Dans une deuxième étape, la SCP modifierait plus lentement la boucle externe par des changements synaptiques par plasticité neuronale et permettrait la rémission des symptômes dépressifs après plusieurs mois de traitement (Hoyer *et al.*, 2013).

En outre, la dépression est associée à un 'biais de négativité', qui induit un renforcement de l'attention des patients vers les stimuli à valence négative et provoquent notamment une tendance à interpréter des stimuli neutres avec des valences négatives. Ce biais rend les patients dépressifs plus sensibles et plus attentifs que les sujets sains aux informations à valence émotionnelle négative, notamment au niveau de la reconnaissance des visages (Milders *et al.*, 2010). La SCP du CCA subgénéral permettrait de diminuer ce biais (Merkl *et al.*, 2015).

4.2 SCP et troubles non-moteurs dans la maladie de Parkinson

4.2.1 Parkinson : dysfonctionnements des ganglions de la base

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative qui touche de plus en plus de personnes dans le monde notamment à cause du vieillissement de la population, affectant entre 1 et 2% des personnes âgées de plus de 60 ans (Hashimoto *et al.*, 2003). Le taux de mortalité dû à la maladie de Parkinson a augmenté de plus d'un quart entre 1990 et 2013 (GBD-2013-Mortality-and-Causes-of-Death-Collaborators, 2014). La maladie de Parkinson est associée à des dysfonctionnements de la sécrétion de dopamine induits par une neurodégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta (SNc). Les symptômes moteurs de cette maladie sont des tremblements, une rigidité, une instabilité de la posture et un ralentissement moteur (bradykinésie).

Les réseaux des ganglions de la base sont perturbés dans cette maladie provoquant des hyperactivités bêta synchronisées dans le NST dorsolatéral, le GPi et au niveau cortical (moteur).

Une étude en MCD de réponses spectrales chez le rat (modèle parkinsonien) a montré que ces perturbations dans la bande de fréquence bêta pourraient être dues à des modulations des connexions extrinsèques entre ganglions de la base et cortex dues à un niveau de dopamine très faible chez ces patients. Ainsi, la connexion effective du cortex vers le NST serait plus élevée et, par un phénomène de compensation par neuroplasticité, la connexion effective du NST vers le GPe serait moins élevée pour limiter les feedbacks vers le NST (Moran *et al.*, 2011). De plus, le couplage (cohérence) entre l'amplitude de l'activité haute fréquence au niveau du cortex sensorimoteur et la phase de l'activité bêta est trop élevé chez ces patients. Les couplages phase amplitude permettant le transfert d'informations entre régions cérébrales. Ce couplage trop fort chez les patients parkinsoniens non médicalisés est associé aux akinésies, à la rigidité et aux bradykinésies et il est visible sur les EEG de scalp et peut donc même être utilisé comme un marqueur non invasif de la maladie (Swann *et al.*, 2015).

4.2.2 Traitements des symptômes

Le traitement symptomatologique le plus souvent administré chez ces patients est le précurseur de la dopamine : levodopa (L-DOPA), qui est un dérivé de la dopamine ou des agonistes de la dopamine permettant d'activer les récepteurs dopaminergiques. Les traitements pharmacologiques dans cette maladie, présentent de nombreux effets secondaires dont des akinésies et des dyskinésies (mouvements involontaires) ainsi que des fluctuations importantes des symptômes moteurs (dépendant des moments de prise des médicaments) (Schiff, 2010). Les lésions chirurgicales (notamment dans le thalamus, le GPi et le NST) sont utilisées afin de réduire les symptômes moteurs associés à cette maladie. Enfin, le traitement qui permet la meilleure amélioration de la qualité de vie de ces patients sévères est la SCP du NST dans sa partie dorsale motrice (cible la plus courante chez ces patients). Les autres cibles utilisées pour cette pathologie sont le GPi et le noyau ventral intermédiaire du thalamus (Schiff, 2010).

Le NST est une structure des ganglions de la base hyperactive chez les patients parkinsoniens. La SCP du NST chez ces patients permet une réduction de l'hyperactivité bêta dans les ganglions de la base (et l'activité dans les fréquences basses gamma) tout en la remplaçant par une activité dans les hautes fréquences gamma (> 55 Hz) en phase avec la stimulation (Eusebio *et al.*, 2012).

La SCP du NST permettrait également de diminuer le couplage entre l'amplitude de l'activité haute fréquence au niveau du cortex sensorimoteur et la phase de l'activité bêta (de Hemptinne *et al.*, 2015). Chez les parkinsoniens, la SCP du NST est utilisée comme traitement des symptômes moteurs : elle permet une atténuation des tremblements associés à la maladie et une amélioration substantielle de la qualité de vie des patients (Benabid *et al.*, 2009). Ce traitement a été approuvé par la FDA au début du siècle (1997) et est même considéré comme plus bénéfique que les traitements médicamenteux dans les stades avancés de la maladie (Williams *et Okun*, 2013). La SCP permet en outre de diminuer de moitié environ les médicaments dopaminergiques ce qui induit une réduction des dyskinésies associées et donc une amélioration supplémentaire de la qualité de vie des patients implantés.

4.2.3 Symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est également associée à des fluctuations importantes de symptômes non moteurs (souvent en phase avec les fluctuations motrices) (voir Figure 4.2). Ces fluctuations seraient notamment dépendantes du traitement dopaminergique (dose, fréquence...) qui permettrait d'améliorer certains de ces symptômes, notamment ceux de dépression (Aarsland *et al.*, 2009). Ces fluctuations seraient réduites par la SCP du NST (Castrìoto *et al.*, 2014).

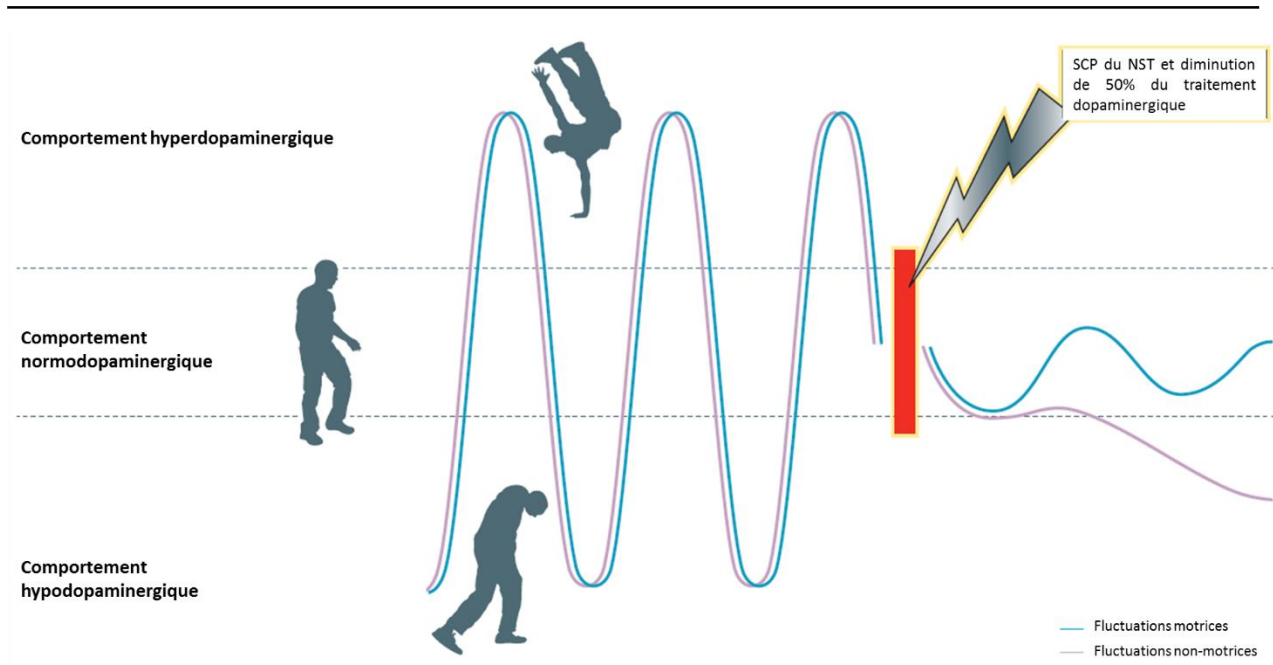


Figure 4.2: Figure extraite de (Castrियोto *et al.*, 2014) représentant les fluctuations des symptômes moteurs et non-moteurs dans la maladie de Parkinson entre des états hyperdopaminergiques (associés notamment à des dyskinésies motrices mais aussi des euphories et hyperactivités) et des états hypodopaminergiques (associés notamment à des rigidités motrices mais aussi des symptômes dépressifs et apathiques).

Les symptômes non moteurs de cette maladie sont principalement neuropsychiatriques : des troubles anxieux, des psychoses, des difficultés de contrôle des impulsions (menant à des comportements addictifs) (van den Heuvel *et al.*, 2010), une apathie (diminution de la motivation, de l'intérêt, de la réactivité émotionnelle et de l'affect) et des symptômes dépressifs chez plus de 30% des patients pouvant même précéder les symptômes moteurs de plusieurs années (Aarsland *et al.*, 2009). L'altération de l'humeur chez les patients parkinsoniens serait liée à la dégénération des neurones dopaminergiques (Drevets *et al.*, 2008).

Ces modifications limbiques peuvent expliquer que les patients (sans médicaments) ont des difficultés à reconnaître les émotions dans la voix d'interlocuteurs (Péron *et al.*, 2012) et les émotions des visages notamment la peur (Fleury *et al.*, 2014) par rapport à leur état sous dopamine et par rapport à des sujets sains. Cette altération de la reconnaissance des émotions serait liée à des diminutions d'activité dans l'amygdale, le CCA postérieur ainsi que dans le precuneus (Robert *et al.*, 2014).

La SCP du NST et du GPi chez ces patients pourrait induire des problèmes neuropsychiatriques additionnels d'hypomanie (pleurs incontrôlés, peurs et rage) et pourrait augmenter ceux déjà présents dans la maladie (Bernal-Pacheco *et al.*, 2013), dont l'apathie décrite précédemment (Drapier *et al.*, 2008). La SCP du NST pourrait également induire des symptômes dépressifs chez un petit nombre de ces patients (environ 8%) pouvant même dans de très rares cas conduire à des tentatives de suicide (0.4% des patients traités). Cependant, les effets les plus fréquents de ce traitement chez les patients parkinsoniens sont des détériorations cognitives et la moitié des patients traités par SCP ne présentent aucune modification comportementale (Temel *et al.*, 2006).

4.3 EEG, visages et émotions

4.3.1 Réponses EEG aux images de visages émotionnels

Les stimuli émotionnels sont associés à des augmentations des activités cérébrales par rapport aux stimuli neutres, et particulièrement pour les émotions négatives. Ceci suggère une prise en compte et une évaluation rapide de menaces potentielles. En effet, même pour les activités précoces correspondants aux traitements visuels dites de 'bas niveau', ce type de modulations a été observé, suggérant une implication rapide des aires visuelles primaires dans le traitement émotionnel par renforcement de l'attention (Wieser *et Keil*, 2014). Dans les tâches utilisant des stimuli visuels représentant des visages, les réponses EEG classiques sont la P100, la N170 et la LPP. Ces PE sont modulés, en général ils sont amplifiés, par la valence émotionnelle (particulièrement la valence négative, comme les visages apeurés (Pourtois *et al.*, 2004)), par rapport à leur amplitude en réponse à des visages neutres (Dennis *et Chen*, 2007).

La P100 (onde positive occipitale postérieure très précoce, maximale autour de 70 ms après le stimulus), a une plus grande amplitude dans le cas de stimuli menaçants (Stolarova *et al.*, 2006), ainsi que dans le cas de visages effrayés (Zhu *et Luo*, 2012) (par rapport à des stimuli neutres ou positifs). Ceci suggère une identification très rapide des stimuli saillants négatifs, qui pourraient être perçus comme les indicateurs d'un danger potentiel.

La N170 est une onde négative (maximale autour de 170 ms), couplée à une onde frontale positive (la P200), localisée dans les aires postérieures occipitales. Son amplitude est augmentée lors de la vision de visages émotionnels et plus particulièrement les visages joyeux ou apeurés par rapports aux visages à expression neutre (Luo *et al.*, 2010). Parallèlement, la P200 est diminuée lors de présentation de visages à valence émotionnelle négative (par rapport aux visages joyeux et neutres) (Schutter *et al.*, 2004). Cette diminution face à des stimuli saillants reflèterait une réallocation des ressources afin de faciliter une réaction rapide, par exemple se préparer à fuir.

Enfin, la LPP est une onde positive tardive couplée à une onde frontale antérieure négative : la N300. Son amplitude est également augmentée face à des visages à émotion négative (Schutter *et al.*, 2004).

4.3.2 Régions activées par le traitement visuel de visages

Les activations corticales du traitement visuel des visages se situent d'abord dans le cortex visuel strié, les aires visuelles primaires (V1) constituant l'une des sources de l'onde P100 avec le cuneus, le gyrus lingual et le sillon calcarin (West *et al.*, 2010). L'activation est transférée au gyrus occipital latéral (OL) dont l'aire faciale occipitale (AFO) située dans le gyrus inférieur occipital, spécifiques de la vision des visages (par rapport aux autres types de stimulations visuelles).

Puis, aux latences de la N170, l'information est transférée au lobe temporal inférieur au niveau de l'aire faciale fusiforme (AFF) située au centre du gyrus fusiforme et enfin dans le sulcus temporal supérieur postérieur (STS) et le cortex inféro-temporal antérieur. Les régions OL, AFO et AFF sont interconnectées, formant un réseau triangulaire de traitement de l'information des stimuli de visages (Nagy *et al.*, 2012).

Les activations de l'AFO, de l'AFF et du STS par des stimuli représentant des visages est latéralisée sur l'hémisphère droit (George *et al.*, 1997), (Nguyen *et* Cunnington, 2014), et donc les activations EEG spécifiques de la vision de visages sont plutôt latéralisées sur les régions occipito-temporales droites (Rossion *et al.*, 2015). Le traitement des visages serait donc plutôt latéralisé dans l'hémisphère droit, les activations dans l'hémisphère gauche seraient moins spécifiques de la vision des visages (Sadeh *et al.*, 2010).

Au niveau de la dynamique des activations, il est à noter qu'il existe également une voie rétino-tectale permettant le transfert direct de l'information du stimulus au colliculus supérieur puis au pulvinar, sans transiter par V1. Cette voie pourrait entraîner une activation de l'AFF droite plus précoce que celle de l'AFO permettant ainsi un traitement rapide des aspects de bas niveau des images de visage (Rossion *et al.*, 2012). L'amygdale, connectée directement au pulvinar est donc également activée de manière précoce par la vision de visages.

4.3.3 Rôle de l'amygdale

L'amygdale est impliquée dans le traitement des émotions des visages (Dumas *et al.*, 2013). Les lésions bilatérales de l'amygdale entraînent une dégradation de la reconnaissance de la peur sur un visage. L'activation de l'amygdale est plus forte lors de la présentation de visages effrayés par rapport aux visages neutres, tout particulièrement au niveau de l'amygdale gauche (Fitzgerald *et al.*, 2006).

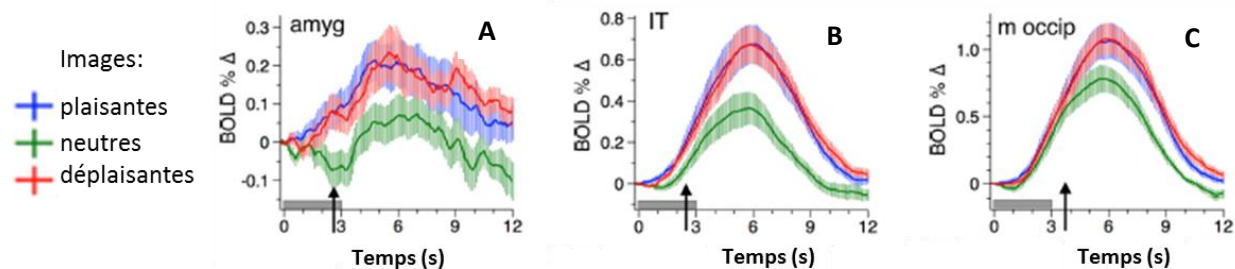


Figure 4.3 : Augmentation de l'activité IRMf A. de l'amygdale et B. du cortex inféro-temporal C. du cortex occipital médian lors de la perception de stimuli visuels à valences émotionnelles plaisantes, déplaisantes ou neutres. Ces activités sont augmentées lors de la vision d'images émotionnelles (Sabatinelli *et al.*, 2009).

L'amygdale permettrait un premier traitement très rapide (les neurones de l'amygdale peuvent s'activer dès 50 ms après le stimulus) des informations saillantes (comme les visages par exemple) grâce à des connexions sous-corticales directes avec le pulvinar (auquel arrive l'information du stimulus visuel) (Garvert *et al.*, 2014). Les informations émotionnelles seraient ensuite retransmises rapidement aux zones inféro-temporales (Sabatinelli *et al.*, 2005) et en feedback aux aires visuelles (ce qui expliquerait alors également l'augmentation de la N170 générée par ces sources occipito-temporales) permettant une redirection sélective 'top-down' de l'attention.

Cette redirection de l'attention visuelle via l'amygdale est suggérée par une étude en IRMf qui a montré une ségrégation des informations émotionnelles dans l'amygdale et le cortex inférotemporal se produisant juste avant l'apparition d'une même ségrégation dans le cortex occipital (Sabatinelli *et al.*, 2009) (Figure 4.3). La modulation du cortex visuel par des feedbacks face à des stimuli émotionnels pourrait également impliquer la connexion du precuneus vers la fissure calcarine car celle-ci est renforcée lors de la perception d'images émotionnelles (Keil *et al.*, 2009). Le STS (droit particulièrement) s'active également très précocement (40 ms après le stimulus) lors de la présentation de visages émotionnels et permettrait ainsi un transfert rapide de l'information vers les aires préfrontales médiales permettant un traitement cognitif et éventuellement une régulation de l'activité de l'amygdale (Liu *et Ioannides*, 2010).

4.4 Conflit et Stroop

4.4.1 Tâches de Stroop

Les tâches cognitives de Stroop ont pour objectif de mesurer le traitement des conflits cognitifs créés grâce à des interférences attentionnelles entre deux (ou plus) informations sensorielles opposées et présentées simultanément. Ces tâches consistent à présenter au sujet des stimuli combinant un objet d'intérêt pour la tâche et un distracteur soit opposé, soit facilitant la tâche demandée au sujet (Figure 4.4).

Historiquement, la première tâche de Stroop mise en place consistait à présenter des mots signifiant des couleurs écrits avec des encres de couleurs différentes par exemple « rouge » écrit en rouge ou « rouge » écrit en bleu, la tâche demandée au sujet étant de déterminer la couleur de l'encre. Dans ce cas, l'objet d'intérêt est la couleur de l'encre et le distracteur est la sémantique du mot. Dans le cas de « rouge » écrit en rouge, le distracteur facilite la réponse du sujet et diminue son temps de réaction, le stimulus est dit alors congruent. A l'inverse, dans les cas où le distracteur et le stimulus d'intérêt sont opposés, on parle de stimuli incongruents. Dans ces cas-là, on induit un conflit cognitif entre l'action à exécuter et l'action automatique de lecture et de représentation sémantique du distracteur. Ces deux processus utilisant les mêmes ressources cognitives et ces ressources étant limitées, le conflit d'informations opposées dans les tâches de Stroop conduit à un ralentissement du temps de traitement des stimuli.

D'autres types de Stroop impliquent des traitements limbiques grâce à l'utilisation de stimuli émotionnels. On parle alors de Stroop émotionnel. Ils peuvent être créés en remplaçant les mots désignant des couleurs par exemple par des mots à valence émotionnelle (par exemple 'peur' ou 'mort'). La tâche étant toujours de déterminer la couleur de l'encre. Ce Stroop émotionnel 'classique' induit un ralentissement des réponses dans les cas émotionnels (par rapport aux cas neutres avec des mots neutres comme 'maison'). Il permet de mesurer le biais attentionnel créé par les processus émotionnels automatiques. Plus qu'une tâche de conflit d'information, il s'agit alors d'une tâche de processus émotionnel implicite. Pour créer un effet Stroop émotionnel mesurant également le conflit entre deux informations émotionnelles opposées, on peut utiliser des stimuli d'intérêt ayant également des valences émotionnelles (congruentes ou incongruentes) avec le distracteur, par exemple un visage apeuré dont il faut déterminer l'expression avec un mot distracteur ('joie' ou 'peur') écrit sur le visage. L'effet Stroop est alors créé grâce au traitement automatique du sens des mots distracteurs.

Pour résoudre les conflits d'interférence dans les tâches de Stroop, le sujet renforce son contrôle attentionnel vers le stimulus d'intérêt dans le but de contrer la réponse au distracteur. Le distracteur est le plus souvent un mot car la lecture et l'interprétation du sens du mot sont automatiques créant donc une distraction efficace de la tâche demandée. L'effet Stroop consiste en la mesure de la moyenne des temps de réaction aux stimuli incongruents à laquelle est soustraite la moyenne des temps de réaction aux stimuli congruents.

Cependant, lorsqu'on contraste les essais congruents et les essais incongruents, on mesure deux effets simultanés : le conflit d'information mais aussi la difficulté de l'essai, le distracteur ayant un effet facilitateur sur la réponse dans les essais congruents. Pour mesurer l'effet de la difficulté seule (sans conflit), il faudrait utiliser un stimulus 'difficile' en ajoutant un distracteur qui ne serait ni opposé au stimulus d'intérêt (comme dans les essais incongruents) ni similaire (comme dans les essais congruents). En plus du conflit et de la difficulté, l'effet Stroop pourrait également mesurer le processus de sélection décisionnelle entre deux choix, qui pourrait être différents entre des stimuli incongruents et des stimuli congruents.

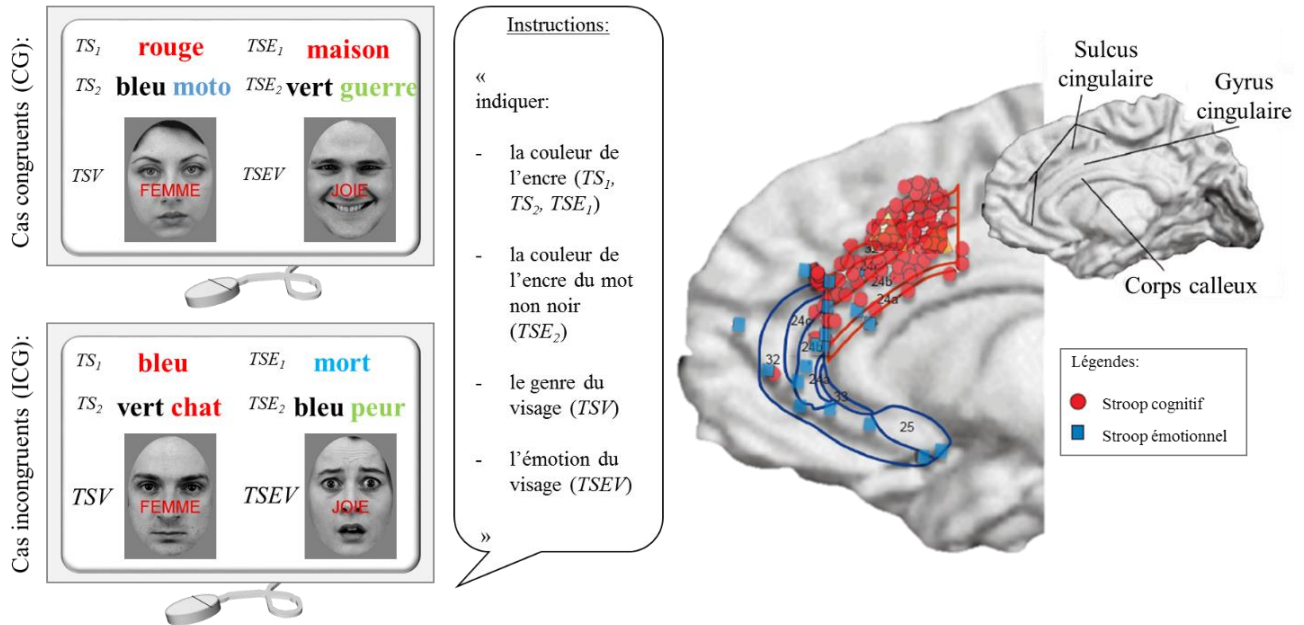


Figure 4.4: Effet Stroop. TS₁: Tâche de Stroop classique; TS₂: Tâche de Stroop neutre alternative ; TSE: Tâche de Stroop émotionnelle, deux exemples de versions classiques de cette tâche avec des mots (indices 1 et 2); TSV: Tâche de Stroop visages; TSEV: Tâche de Stroop émotionnelle visages. Aires de Brodman du CCA (zones rouges : parties cognitives et zones bleues : parties affectives) avec, en superposition, les zones activées par différentes tâches de Stroop émotionnelles ou cognitives. Les tâches cognitives impliquent le CCA dorsal tandis que les tâches émotionnelles impliquent les parties plus ventrales et rostrales du CCA (Bush *et al.*, 2000).

4.4.2 Réseaux du traitement du conflit de Stroop

Les conflits d'interférence créés par l'effet Stroop activent les aires corticales préfrontales, inférieures frontales antérieures (Ehrlis *et al.*, 2005) et le CCA (Botvinick *et al.*, 1999), plus particulièrement sa partie dorsale (CCAd) (Botvinick *et al.*, 2004). Dans une situation de conflit entre informations, le CCAd permet l'intégration des informations à traiter et les redirige vers les zones du contrôle cognitif afin de traiter le conflit (Shenhav *et al.*, 2013), puis les réseaux de traitement du conflit ont une répartition différente dans les cas émotionnels et cognitifs. Tout d'abord, le CCA est divisé entre une zone dorsale cognitive et une zone ventrale affective (Bush *et al.*, 2000) (Figure 4.4), chacune de ces deux zones est donc plus fortement activée dans chacun des deux types de conflit de Stroop. L'implémentation du contrôle permettant la résolution du conflit est donc effectuée différemment dans le cas d'un conflit cognitif, où ce contrôle se fait au niveau du CCAd et du CDLPF, et dans celui d'un conflit émotionnel, où il implique les aires limbiques dont le CCA rostral pré-génual (CCAr) (Egner *et al.*, 2008).

La résolution du conflit cognitif non émotionnel s'effectue donc par l'activation CDLPF qui accentue le contrôle cognitif en augmentant l'activité des aires sensorielles et des aires liées au traitement de l'information d'intérêt (par exemple les aires du traitement des visages) pour renforcer l'attention vers la cible d'intérêt et résoudre l'interférence (Ossandón *et al.*, 2012). La résolution d'un conflit non émotionnel n'impliquerait donc pas une diminution du traitement du distracteur mais une augmentation sélective du traitement de l'objet ciblé par contrôle top-down du CDLPF (Egner *et Hirsch*, 2005).

Le conflit émotionnel serait quant à lui traité au niveau du CCAr, activé par les distracteurs à valence émotionnelle (Bishop *et al.*, 2004). Ces zones ventrales du CCA font partie des circuits limbiques et ont des connexions importantes avec l'amygdale (Beckmann *et al.*, 2009). Le cortex préfrontal médian ventral (Etkin *et al.*, 2011) dont le CCAr permet de réguler la suractivation de l'amygdale en réponse à un distracteur émotionnel en exerçant un contrôle inhibiteur top-down sur le traitement du distracteur dans l'amygdale (Etkin *et al.*, 2006), (Egner *et al.*, 2008).

Certaines de ces régions du contrôle du conflit sont communes à celles activées lors de la tâche de Stop Signal détaillée précédemment (paragraphe 3.3). En effet, les processus de monitoring du conflit sont proches de ceux du contrôle de l'inhibition. On peut même différencier des activations de contrôle parallèles proactives et réactives incluant le gyrus frontal inférieur et dorsolatéral dans une tâche de Stroop visages (Krug *et Carter*, 2012). Le conflit devrait également activer le NST (autour de 200 ms après le stimulus) ce qui provoquerait un ralentissement de la réponse (Zaghloul *et al.*, 2012) et donc l'effet Stroop comportemental. C'est le fameux « effet frein » précédemment décrit sur l'étude de l'inhibition.

4.4.3 Réponses EEG aux tâches de Stroop

Au niveau des signaux EEG, dans les tâches de Stroop utilisant des visages, on retrouve les PE cités dans le paragraphe sur les marqueurs EEG des stimuli de visages (4.3). Notamment la N170 dont l'amplitude serait plus forte pour les stimuli incongruents (Zhu *et al.*, 2010), suggérant une détection rapide du conflit d'informations.

D'autres activations sont spécifiques à la résolution du conflit de Stroop : une onde positive fronto-centrale plus tardive (de 350 à 500 ms) maximale autour de 370 ms et assimilée à une P300. Cette P300 est modulée par la congruence des stimuli et donc le niveau de conflit. Son amplitude serait plus grande pour les stimuli congruents et elle serait corrélée à l'effet Stroop comportemental (Shen *et al.*, 2013). Elle correspondrait au traitement et à la résolution du conflit d'informations, ses sources se situeraient donc au niveau du CCA dorsal pour les Stroop classiques et rostral pour les Stroop émotionnels. La P300 pourrait également être liée à la diminution de l'activité bêta du cortex médian frontal dorsal qui se produit 300 ms après la présentation d'un stimulus incongruent (Cohen *et al.*, 2008). La P300 est suivie d'une N450 medio-frontale plus forte pour les stimuli incongruents que pour les stimuli congruents et qui serait également générée par le CCA (Larson *et al.*, 2014).

Une dernière onde négative plus postérieure peut être observée vers 700 ms après le stimulus, et pourrait correspondre au monitoring du conflit après la réponse (Shen *et al.*, 2013). Cette onde est diminuée en amplitude dans le Stroop émotionnel et elle serait également modulée par la congruence de la même manière que la N170 et la N450. Elle pourrait correspondre à la fin de la résolution du conflit et à la sélection de la réponse.

4.4.4 Modulations du Stroop

Plusieurs paramètres peuvent moduler l'effet de Stroop. Tout d'abord, les performances et donc l'activité neuronale lors d'une tâche de Stroop émotionnel sont modulées par l'anxiété (comorbidité fréquente de la dépression) qui provoque un biais attentionnel vers les items menaçants (Gootjes *et al.*, 2011), (Taake *et al.*, 2009). Le niveau d'anxiété des sujets est également corrélé à l'activité de l'amygdale (dans sa partie basolatérale) dans des tâches émotionnelles (Etkin *et al.*, 2004), (Dumas *et al.*, 2013) traduisant une vigilance émotionnelle chez les sujets anxieux.

Dans les tâches de Stroop émotionnel, les stimuli d'intérêt émotionnels sont saillants et activent fortement les aires comme l'AFF (dans le cas de tâche de Stroop visages). Cette suractivation est plus forte dans le cas d'émotions négatives (comme détaillé dans le paragraphe 4.3) et peut diminuer l'effet du distracteur et donc diminuer la perception du conflit.

Cette diminution de l'effet du distracteur est due à une redirection de l'attention vers le stimulus émotionnel, elle-même coordonnée par des feedbacks des aires limbiques dont l'amygdale vers les zones frontales et pariétales du contrôle attentionnel et vers les aires primaires sensorimotrices (Vuilleumier, 2005). Chez les sujets sains, face à un conflit émotionnel, les réseaux du traitement du conflit sont activés plus fortement que dans un conflit cognitif, afin de compenser cette redirection attentionnelle. Cependant, les patients DRT semblent ne pas présenter ces adaptations d'activités dans les cas de conflit émotionnels par rapport aux cas cognitifs (Chechko *et al.*, 2013).

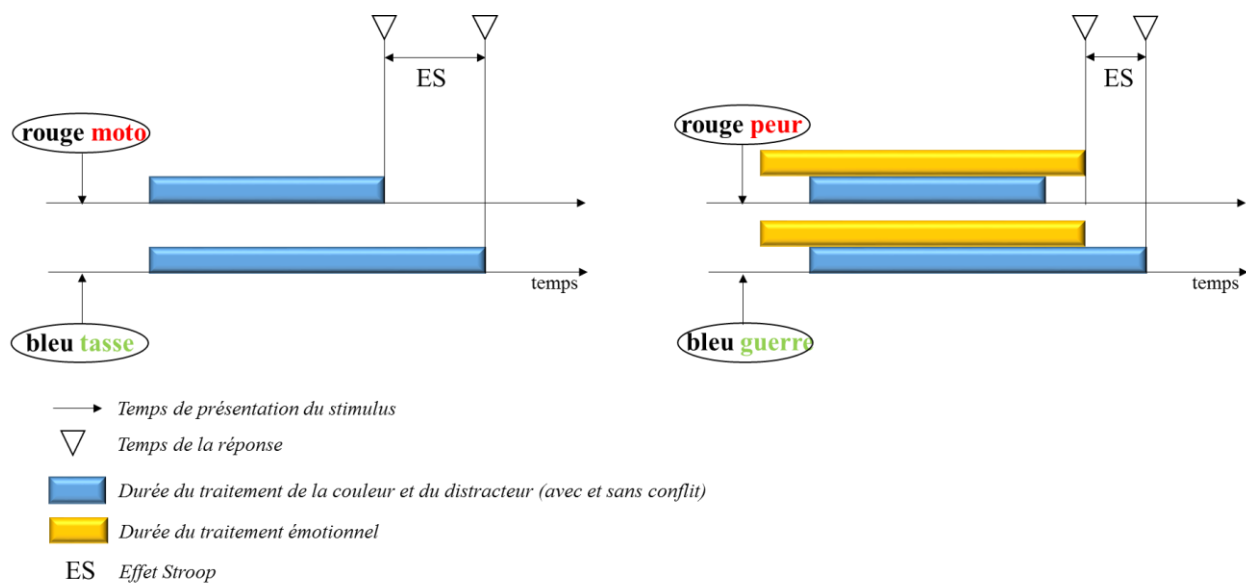


Figure 4.4: Dilution émotionnelle de l'effet Stroop, exemples du Stroop classique et d'une version d'un Stroop émotionnel. Le biais attentionnel et le traitement limbique présent dans les tâches de Stroop émotionnel peuvent provoquer une diminution de l'effet Stroop, d'autant plus que ce biais est fort et que le sujet est sensible à la distraction émotionnelle (anxieux par exemple (Chajut *et al.*, 2010)). Ici les deux processus sont considérés parallèles (non interférents).

Ce biais attentionnel vers les stimuli émotionnels dans la tâche de Stroop peut être qualifié de 'dilution émotionnelle de l'effet Stroop' (Chajut *et al.*, 2010). Le processus de traitement émotionnel effectué en partie en parallèle de la résolution du conflit d'informations de la tâche pourrait être plus long et donc pourrait diminuer la différence de temps de réaction entre les stimuli incongruents et congruents (c'est-à-dire l'effet de Stroop) par rapport aux cas neutres (Figure 4.4).

Deuxième partie

Travail Expérimental

Cette thèse s'articule autour de trois expériences en EEG obtenues chez des patients implantés par SCP. Toutes les données ont été enregistrées pendant la réalisation d'une tâche cognitive avec une session en SCP ON et une session en SCP OFF:

- chez 12 patients TOC sur une tâche d'inhibition (la TSS)
- chez 5 patients dépressifs (DRT) sur une tâche de conflit émotionnel (Stroop émotionnel visage)
- chez 16 patients parkinsoniens (et 16 sujets sains appariés en âge et en sexe) sur cette même tâche de conflit émotionnel. Ces derniers ont été également enregistrés ON et OFF traitement dopaminergique au cours de la même session EEG.

Les patients TOC et les patients parkinsoniens étaient stimulés dans le NST et les patients dépressifs étaient stimulés dans l'aire CG25. Les paramètres de stimulation qui ont été fixés dans la condition ON de ces protocoles étaient les paramètres thérapeutiques utilisés pour la stimulation chronique des patients à 130 Hz (les amplitudes et durées des pulses de SCP dépendaient de chaque patient). J'ai effectué tous les enregistrements EEG (excepté pour 8 patients TOC dont les données avaient été acquises avant mon arrivée) ainsi que toutes les IRM anatomiques des sujets sains (dans l'étude parkinson). J'ai adapté et préparé les stimuli de la tâche de Stroop émotionnel. J'ai également traité toutes les données en langage MATLAB, en me servant de boîtes à outils disponibles et de scripts que j'ai codés, et j'ai rédigé les manuscrits des articles correspondants.

Nous allons d'abord décrire quelques méthodes communes à ces études avant d'approfondir le détail de chaque expérience et leurs résultats.

Chapitre 5

Matériels et méthodes communs

Nous allons commencer par détailler les méthodes communes à nos trois études, notamment au niveau du matériel EEG utilisé et des prétraitements. Nous allons également détailler les tâches cognitives utilisées, avant de passer dans les chapitres suivants, aux études proprement dites.

5.1 Acquisition des données EEG

Les patients inclus dans les études de cette thèse ont été recrutés parmi les patients en suivi de traitement de SCP au Pôle de Psychiatrie et Neurologie du CHU de Grenoble. Pour les sujets sains contrôles de l'étude sur le Parkinson, le recrutement, sur la base du volontariat, s'est effectué grâce à des annonces par courriel, ces sujets inclus étant rémunérés 50 euros pour leur participation. Tous ces recrutements ont été effectués dans le cadre de protocoles éthiques : pour les patients psychiatriques, un protocole de 'Monitoring électroencéphalographique chez les patients traités par stimulation cérébrale profonde' (2012-A00490-43, Investigateur principal : Pr Stéphane Chabardès) et pour les patients parkinsoniens, un protocole s'intitulant 'Comment la stimulation cérébrale profonde influence la décision de conflits émotionnels dans la maladie de Parkinson : une étude EEG' (2014-A01392-45, Investigateur principal : Pr Paul Krack).

Les électrodes de stimulations placées de manière bilatérale dans le NST ou le CG25 étaient de type 3389 (Medtronic), avec 4 plots de stimulation de 1.5 mm espacés de 0.5 mm, et elles étaient connectées à un stimulateur de type Kinetra[®]. La fréquence de stimulation était toujours de 130 Hz, qui est la fréquence utilisée pour le traitement chronique des trois pathologies étudiées ici.

Les réglages du stimulateur, notamment aux moments du changement d'état de stimulation, ainsi que les questionnaires d'échelles cliniques et les évaluations motrices (pour les patients parkinsoniens) ont été réalisés par des médecins de la clinique de psychiatrie ou de la clinique des troubles moteurs du CHU de Grenoble. Pour l'étude sur les patients TOC, réalisée sur deux jours différents, un minimum de 12 heures était attendu après chaque changement de l'état de la SCP (OFF ou ON), afin de permettre une stabilisation des effets induits. Pour les deux autres études, toutes les sessions EEG (en SCP ON et en SCP OFF) ont été réalisées dans la même journée, afin notamment d'éviter un repositionnement de casque pouvant induire des différences entre ces conditions. Ainsi, dans ces deux études, après la mise en stimulation OFF, une heure minimum était attendue avant l'enregistrement des EEG, permettant de stabiliser au mieux l'état OFF SCP. Lors de la mise en stimulation ON, une demi-heure minimum était attendue avant la session EEG. En effet, nous avons pu observer que la dynamique de réapparition des symptômes lors de la mise en OFF est plus longue que celle de suppression des symptômes lors de la mise en ON, ceci peut être dû notamment au fait que ces patients sont en ON chronique avant la session EEG.

Toutes les expériences EEG de cette thèse ont été effectuées sur la plateforme EEG du CHU de Grenoble (Figure 5.1), plateforme de l'unité mixte de service UMS IRMaGe – membre de l'infrastructure nationale France Life Imaging. Les 3 bonnets d'électrodes utilisés (différents diamètres de tête) possèdent chacun 96 électrodes (ActiCap, Brain Products, Allemagne). Ces électrodes sont actives et mesurent l'impédance afin de guider l'expérimentateur lors de la pose de gel, grâce à un indicateur à LED passant du rouge au vert lorsque suffisamment de gel a été appliqué pour assurer un RSB acceptable.

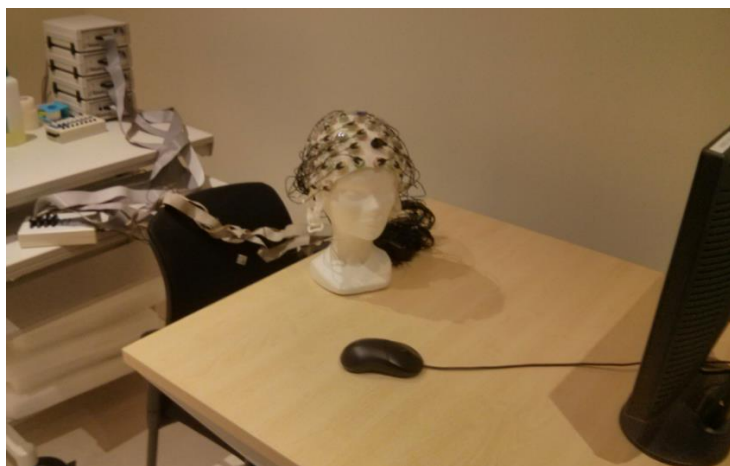


Figure 5.1: Salle d'acquisition des EEG avec un casque de 96 électrodes connecté à trois amplificateurs.

Nous avons également ajouté 5 électrodes externes pour corriger les signaux lors des analyses : deux électrodes placées au-dessus et en dessous de l'œil pour mesurer les signaux oculaires verticaux (dont les clignements des yeux), deux électrodes autour du câble de stimulation pour les artéfacts de stimulation et une électrode sur l'omoplate du sujet utilisée comme signal référence. La position des électrodes par rapport aux trois fiduciaires (le nasion, le tragus droit et le tragus gauche) a été interpolée à partir des mesures de la distance entre 6 électrodes de scalp (FP1, FP2, Cz, CPP3h, CPP4h et Oz) et ces trois fiduciaires (Koessler *et al.*, 2007). Ces mesures ont été effectuées afin d'obtenir une reconstruction des sources EEG la plus précise possible. En effet, un recalage est effectué entre le maillage canonique (déformé sur l'IRM T1 anatomique individuelle) et les positions des électrodes. Ainsi c'est bien la position 'réelle' des capteurs qui a été prise en compte pour le calcul du modèle direct, et non leur position idéale (parfaitement centrée sur la tête). Ceci permet notamment de prendre en compte les décalages éventuels de la position du casque. Ainsi par exemple, les électrodes centrales ne seraient plus situées au-dessus du sillon inter-hémisphérique et donc, le signal qu'elles enregistreraient serait reconstruit à des positions erronées si la position idéale des capteurs était utilisée lors de la reconstruction.

5.2 Tâches cognitives

Les tâches cognitives choisies pour nos expériences en EEG dépendaient des hypothèses que nous voulions tester. Notamment, les réseaux impliqués par ces tâches ont été déterminants dans ce choix, afin de sélectionner spécifiquement des processus mettant en jeu l'activation des cibles de la SCP. Ainsi, pour l'étude sur la SCP du NST de patients TOC, c'est une tâche d'inhibition qui a été choisie car elle a montré une implication du NST dans des enregistrements locaux notamment (Benis *et al.*, 2014). Pour l'étude de l'effet de la SCP du CG25 chez les patients dépressifs, c'est une tâche de Stroop émotionnel visages, dans laquelle le CG25 joue un rôle déterminant (Etkin *et al.*, 2006), qui a été choisi. Enfin, pour la dernière étude sur les effets non-moteurs de la SCP du NST et de la dopamine dans la maladie de Parkinson, nous avons utilisé cette même tâche de Stroop émotionnel de manière plus exploratoire car le rôle du NST dans cette tâche précise n'a pas encore été démontré.

Ce choix a donc été soutenu par plusieurs raisons, la première étant que le NST est impliqué dans les tâches de Stroop classique (Brittain *et al.*, 2012), et la seconde était que nous voulions tester également les effets de ces traitements sur le traitement des visages chez les parkinsoniens (processus impliqué dans la tâche de Stroop émotionnel visages).

5.2.1 Tâche de Signal Stop (TSS)

La tâche choisie pour étudier l'inhibition motrice est la TSS (Figure 5.2.a) (voir paragraphe 3.2.1 de l'Etat de l'Art), codée sur le logiciel Présentation. Dans cette tâche, le sujet doit répondre le plus rapidement possible, par un clic de souris, lors de la présentation d'un signal Go (un rond blanc central). Dans environ 15% des cas, le signal Go est suivi d'un signal Stop (une croix blanche) et dans ces essais Stop, le sujet doit tenter de retenir sa réponse au signal Go. Les essais étaient séparés par des périodes de fixation (point blanc de fixation présenté pendant une période variable comprise entre 500 et 1500 ms). Nous avons utilisé également deux autres types d'essais permettant de contrôler les effets de la SCP sur deux autres aspects : l'inhibition proactive (ou la préparation à l'inhibition) et l'effet de surprise (ou l'effet de ralentissement dû à un stimulus nouveau).

Pour contrôler le premier effet, nous avons utilisé des essais Go rapides (GR). Dans ces essais, le sujet est prévenu qu'aucun stimulus Stop ne suivra le stimulus Go, ces stimuli GR étaient des ronds bleus. En contrastant la vitesse de réponse des sujets aux Go avec celle aux GR, on obtient une mesure du ralentissement pour se préparer à l'éventuel Stop dans les essais Go. Enfin, pour contrôler l'effet de surprise potentiel dans les essais Stop plus rares que les essais Go (moins de stimuli en forme de croix que de stimuli en forme rond), nous avons utilisé des essais Go continue (GC), dans lesquels le stimulus Go était suivi d'un stimulus GC (une croix bleue), que le sujet devait ignorer (et donc cliquer au Go). Ainsi, en contrastant les essais Go et les essais GC, on obtient une mesure du ralentissement du sujet lors de la présentation d'une croix centrale.

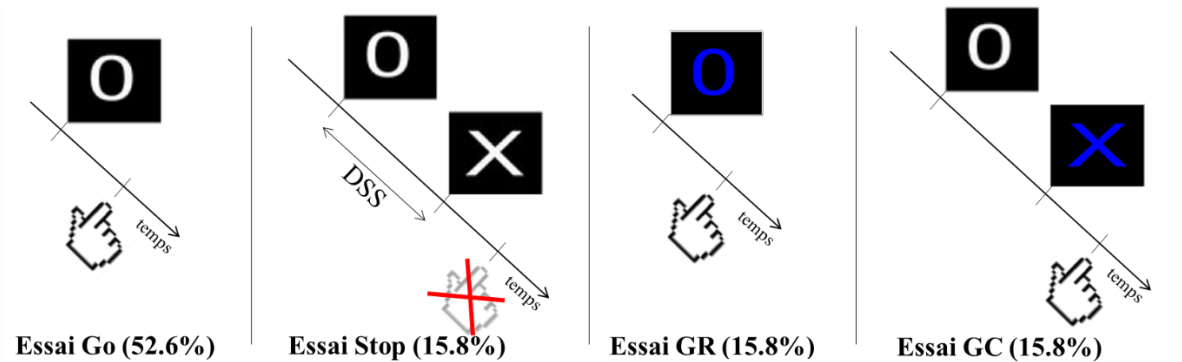


Figure 5.2.a: Tâche de Signal Stop : 4 types d'essais ont été utilisés (présentation randomisée entre essais) afin de mesurer la vitesse de réaction (essais Go), l'inhibition réactive (essais Stop), la préparation à l'inhibition (ou inhibition proactive) (essais Go Rapides GR) et l'effet de surprise attentionnelle (essais Go Continue GC).

5.2.2 Tâche de Stroop émotionnel visages

La tâche de Stroop émotionnel utilisée (voir paragraphe 4.4.1 de l'Etat de l'Art) a été codée sur le logiciel E-Prime. Le design choisi est un design par bloc : un bloc contrôle et un bloc émotionnel (Figure 5.2.b), ce qui permet de renforcer l'activation des processus lents de traitement des conflits émotionnels et cognitifs. Dans le bloc émotionnel, des visages exprimant la joie ou la peur sont présentés et le mot distracteur JOIE ou PEUR est ajouté au centre des images. Le sujet doit évaluer le plus rapidement et le plus justement possible l'émotion exprimée par le visage.

Dans le bloc de tâche contrôle, des visages neutres masculins et féminins auxquels ont été ajoutés les mots distracteurs FEMME ou HOMME sont présentés au sujet qui doit déterminer le genre du visage le plus rapidement et le plus justement possible. Ces blocs de tâche sont supposés ne pas activer de processus émotionnels et ils ont donc été utilisés pour dissocier le conflit cognitif du conflit émotionnel, et ainsi théoriquement de pouvoir effectuer des contrastes pour visualiser les activations du traitement et de la visualisation du conflit émotionnel. Cependant, les visages humains même avec des expressions neutres sont saillants et impliquent des activations limbiques. Ces blocs contrôles pourraient donc évoquer des activations émotionnelles. Il pourrait donc être judicieux de choisir d'autres catégories de stimuli de contrôle, par exemple des images neutres d'objets ou de paysages mais dans ce cas les contrastes entre les blocs émotionnels et cognitifs feraient ressortir également toutes les régions spécifiques aux traitements des visages et pas uniquement le conflit émotionnel.

En IRMf, il a été montré que les réseaux impliqués en utilisant des visages émotionnels avec des distracteurs neutres par rapport à ceux impliqués par des visages émotionnels avec des distracteurs émotionnels sont différents (Egner *et al.*, 2008). C'est pourquoi nous avons opté pour le choix de blocs contrôles avec des visages neutres et des stimuli neutres, afin d'augmenter ces différences entre les deux types de blocs.

Les stimuli sont construits à partir de photographies de visages d'hommes et de femmes (issues de la base d'images de la Karolinska Directed Emotional Faces), converties en noir et blanc. Une ellipse a été ajoutée sur les visages afin de masquer les cheveux et le cou, et de centrer l'attention du sujet sur l'expression du visage. Pour normaliser les images entre elles, nous avons égalisé les histogrammes et les moyennes de leurs intensités lumineuses. Ces ajustements ont été réalisés pour uniformiser et limiter les activations cérébrales lors de la visualisation des stimuli. Les mots distracteurs sont ajoutés au niveau du nez en police Arial rouge (en utilisant le logiciel ImageJ). Les stimuli étaient espacés de périodes de fixation avec une croix centrale pendant une période variant entre 1000 et 2000 ms.



Figure 5.2.b : Tâche de Stroop émotionnel avec des visages : deux types de blocs ont été présentés, un bloc contrôle où le sujet doit identifier le genre de visages neutres et un bloc émotionnel où le sujet doit identifier l'émotion de visages joyeux ou apeurés.

Nous avons testé cette tâche dans un protocole de mise en place, tout d'abord au niveau comportemental chez deux sujets sains (un homme de 26 ans et une femme de 28 ans) et une patiente dépressive sévère (55 ans), afin de vérifier la faisabilité.

Au cours de ces tests de mise en place, pour augmenter les taux de réussite à la tâche, nous avons modifié les identités des visages pour une vingtaine des stimuli sélectionnés qui correspondait à des images où les sujets se trompaient de manière répétée. Enfin, nous avons testé par EEG sur un sujet sain (26 ans), que cette tâche permettait bien de voir des potentiels évoqués d'intérêt (la N170 et la P300).

5.3 Traitement des données

Toutes les analyses des données ont été effectuées sur MATLAB (The Mathworks Inc, Natick, MA, USA) avec des boîtes à outils spécifiques : EEGLAB (Delorme *et* Makeig, 2004) et SPM (Litvak *et al.*, 2011). J'ai également utilisé la boîte à outils Kubios pour l'analyse des signaux cardiaques (la variabilité de la fréquence cardiaque) dans l'expérience sur les patients dépressifs.

L'enregistrement des données était fait avec un échantillonnage de 2500 Hz mais, afin de réduire leur taille, les données ont toutes été re-échantillonnées ensuite à 250 Hz (sauf pour l'analyse cardiaque détaillée dans le Chapitre 7.4 de cette partie). Toutes les étapes de traitement ont été effectuées de manière identique sur les signaux dans les conditions ON et OFF SCP (également pour les conditions ON et OFF dopamine dans l'expérience sur des patients parkinsoniens).

5.3.1 Correction des artefacts de stimulation

Les artefacts de stimulation ont été retirés par filtrage fréquentiel. Le signal d'intérêt pour le calcul des potentiels évoqués est compris entre 1 et 40 Hz environ, les pics de stimulation à haute fréquence (130 Hz) pourraient donc être aisément filtrés du signal par un filtre passe-bas. Par vérification sur les spectres de Fourier des signaux, nous pouvons vérifier la correction des artefacts de stimulation.

Un simple filtre passe-bas (à 40 Hz) s'est révélé suffisant pour les patients implantés dans le NST (Figure 5.2.c). Ces filtres ont été appliqués grâce à la fonction `eegfilt` (filtre à réponse impulsionnelle finie RIF) de EEGLAB, l'ordre du filtre étant déterminé automatiquement par la fréquence de coupure et l'échantillonnage (ici avec nos paramètres il était de 186).

Cependant, pour les patients dépressifs implantés dans le CG25, ce filtre ne permettait pas de retirer tous les artéfacts, et plusieurs harmoniques de la stimulation étaient encore visibles. Pour ces patients (DRT), 4 filtres additionnels, coupes bandes (à réponse impulsionnelle infinie RII) ont donc été appliqués autour des fréquences des harmoniques de stimulation mesurés sur les spectres de Fourier du signal (Figure 5.2.c). Ces filtres de second ordre ont été appliqués grâce à la fonction Matlab iirnotch, autour de la fréquence de chaque harmonique et avec une largeur de bande correspondant à une atténuation de -3dB (facteur de qualité du filtre Q fixé à 35).

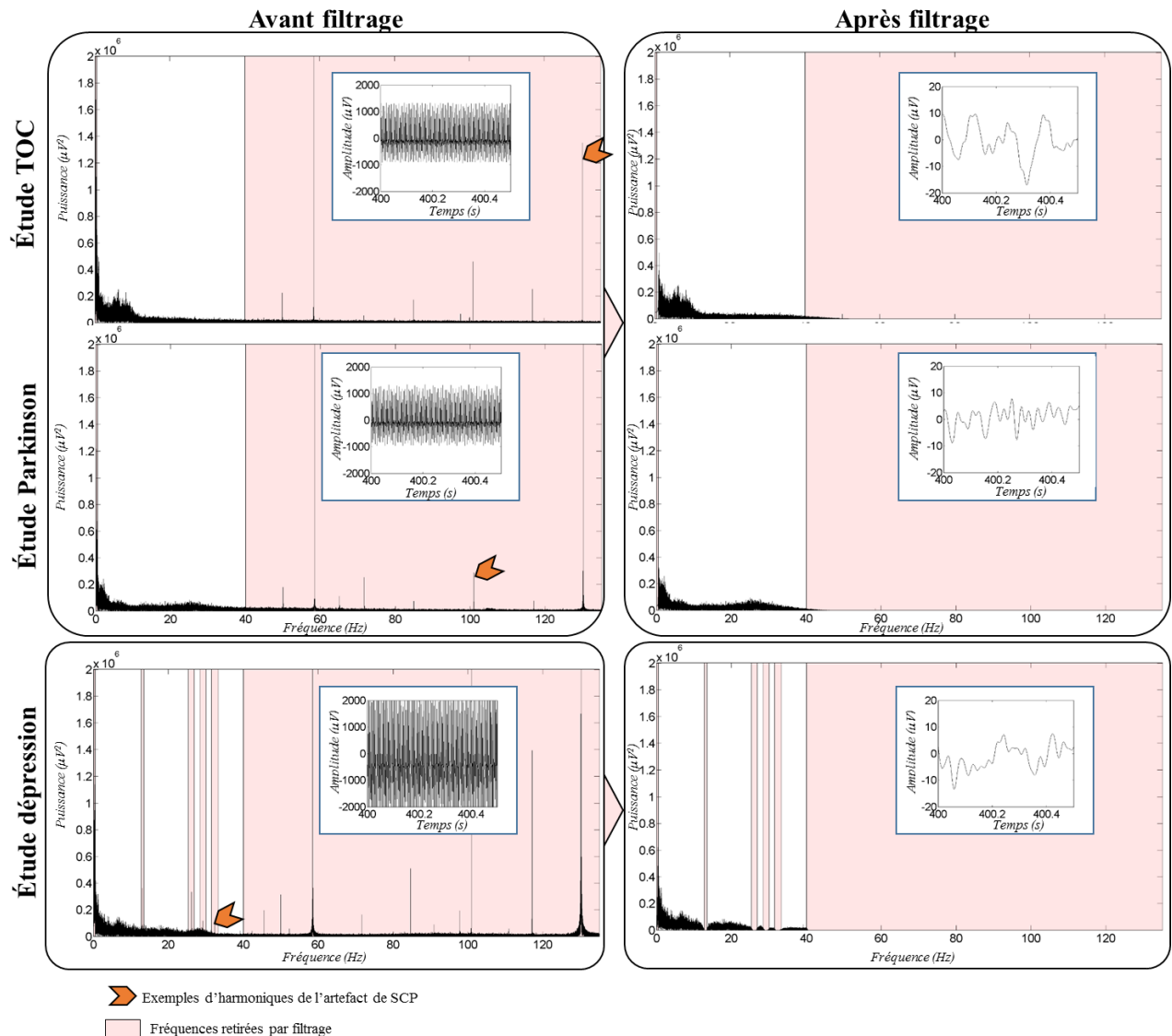


Figure 5.2.c : Exemples de trois filtrages sur trois patients pour les études TOC, Parkinson et dépression. Les moyennes des courses temporelles sur les 96 électrodes sont représentées sur un intervalle de 50 ms, ainsi que les spectres de Fourier sur 80 Hz, sur lesquels les fréquences filtrées sont indiquées en rose pâle.

Cette différence entre les filtres nécessaires dans l'étude sur les patients dépressifs implantés dans le CG25 et les patients parkinsoniens et TOC implantés dans le NST peut s'expliquer car, le NST étant une source sous corticale, les courants générés dans cette structure étaient moins visibles sur le scalp que ceux générés par la SCP dans le CG25, qui est une région corticale et donc plus périphérique que le NST, comme on peut le constater sur les spectres des transformées de Fourier des enregistrements (Figure 5.2.c). Les puissances de stimulation utilisées chez les patients DRT stimulés dans le CG25 étaient plus grandes (4.8 ± 0.2 V, 60 μ s pour 3 patients et 8mA, 125 μ s et 4mA, 234 μ s pour les deux derniers patients) que celles utilisées chez les patients parkinsoniens (2.5 ± 0.2 V, 60 μ s) et TOC (2.1 ± 0.2 V, 60 μ s) ce qui peut expliquer également pourquoi les artefacts de stimulation étaient plus visibles dans les enregistrements de scalp que chez les patients dépressifs.

5.3.2 Correction des artefacts oculaires et musculaires

Les artefacts oculaires et musculaires ont ensuite été corrigés grâce à une analyse en composantes indépendants (ACI) sur EEGLAB (Onton *et al.*, 2006). Cette technique consiste à décomposer linéairement le signal en éléments indépendants temporellement, en aveugle. L'ACI repose sur l'hypothèse que chaque signal mesuré à chaque électrode EEG est homogène à une somme pondérée de signaux corticaux fixes spatialement (les pondérations dépendent notamment de la distance à l'électrode et des propriétés de conduction des tissus traversés).

Après avoir décomposé le signal par ACI, en étudiant les composantes. EEGLAB nous permet de visualiser plusieurs caractéristiques des composantes de l'ACI afin de déterminer lesquelles sont à supprimer du signal. Tout particulièrement, EEGLAB montre leur répartition topographique, la localisation est frontale pour les artefacts oculaires et temporale pour les artefacts musculaires. EEGLAB ressort également leur décomposition spectrale, les artefacts oculaires ayant plutôt des profils à des fréquences faibles (fréquences des clignements des yeux notamment) et les artefacts musculaires ayant plutôt des activités à haute fréquence (Figure 5.2.d). Nous avons donc pu identifier les composantes de l'ACI correspondant à du bruit oculaire et musculaire et les soustraire du signal, puis le signal corrigé est re-projeté dans l'espace des électrodes.

Ainsi, nous avons pu efficacement corriger les artefacts oculaires (Figure 5.2.d.A) et musculaires (Figure 5.2.d.B) des courses temporelles des signaux EEG.

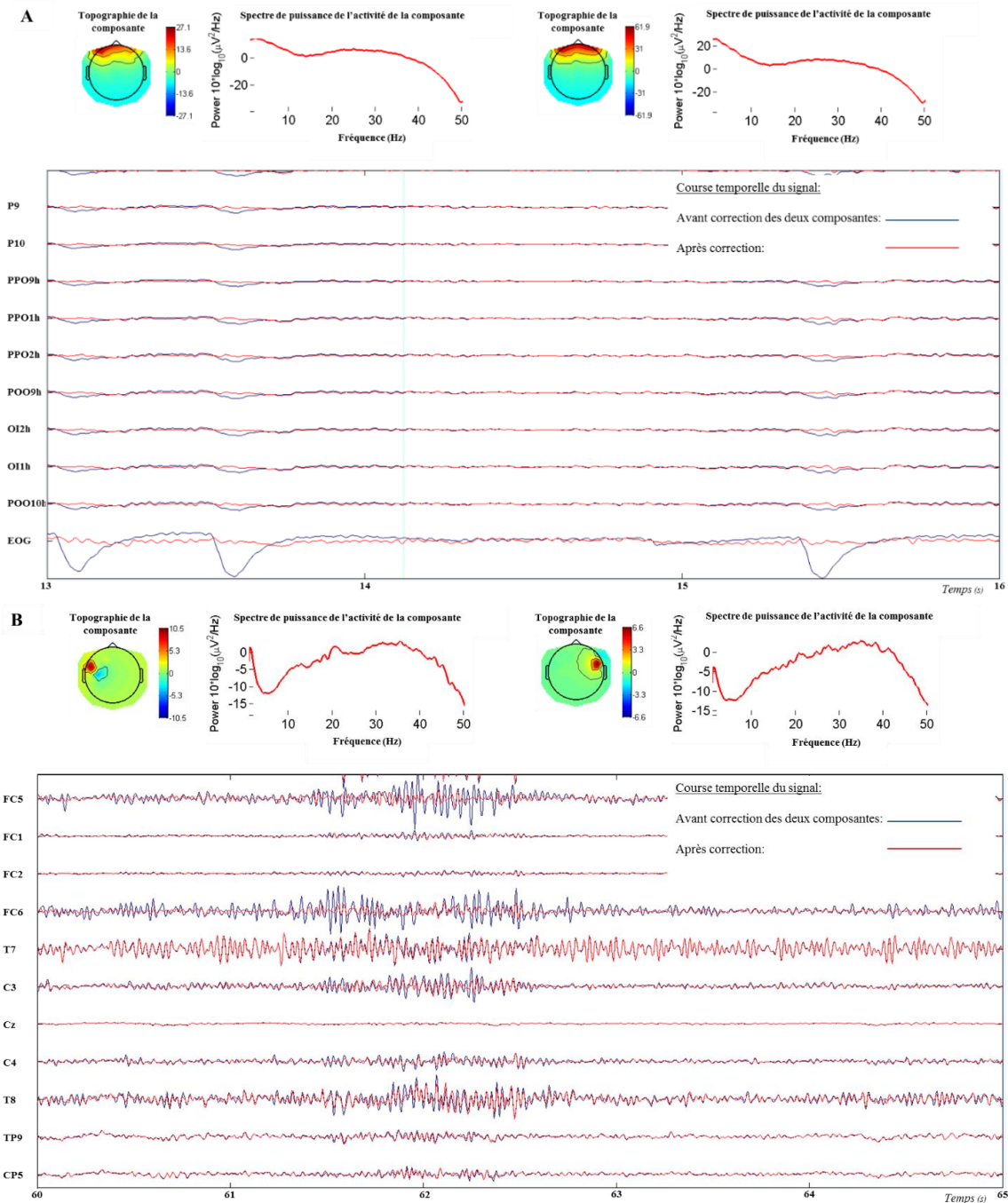


Figure 5.2.d : Exemples du choix de composantes de l'ACI supprimées de signaux pour corriger A. des artefacts oculaires et B. des artefacts musculaires. On peut constater que ces deux types d'artefacts ont des répartitions topographiques caractéristiques et que la suppression de ces composantes permet de corriger efficacement les courses temporelles (données pour illustration sur quelques électrodes).

5.3.3 Etude des sources des PE et modélisation causale dynamique

Une fois les prétraitements de correction des artefacts de stimulation et des artefacts oculaires effectués, on ajoute aux signaux une référence moyenne en FCz (point fronto-médian postérieur) sur EEGLAB. Ce montage en référence commune considère que la somme sur le scalp des signaux EEG instantanés est nulle. Cette hypothèse est une approximation, elle serait correcte si les signaux EEG étaient enregistrés très uniformément sur tous les points symétriques entourant le cerveau (donc également à des positions sous la tête). Cependant, ce montage est très utilisé et il permet d'étudier des caractéristiques assez fines (nécessitant un bon RSB) comme le couplage phase-amplitude du signal EEG (Swann *et al.*, 2015).

Ensuite, le PE, la reconstruction de leurs sources et les modélisations en MCD ont été effectuées sur SPM12. Tout d'abord, après découpages en fenêtres d'intérêt (autours des triggers de présentation des stimuli), nous avons effectué des corrections par la ligne de base (période temporelle précédant l'apparition du stimulus). Puis, les essais ratés (par exemple sans réponse ou alors avec une réponse erronée) ont été retirés des données, ainsi que les essais trop bruités (sélection par inspection visuelle essai et essai). Par moyenne sur les essais, on peut ensuite tracer les PE, puis déterminer l'amplitude et la latence des pics d'intérêt.

Nous avons ensuite calculé les modèles directs avec la méthode des éléments finis de frontières en utilisant les IRM anatomiques des patients qui ont été normalisées sur l'IRM canonique (détaillé au paragraphe 2.1.3 de l'Etat de l'Art). Pour l'étude sur les patients TOC et l'inhibition, le maillage par défaut offert par SPM a été choisi car il permet de reconstruire toutes les régions corticales nous intéressant dans cette tâche. En revanche, pour les deux autres études sur la tâche de Stroop émotionnel, les activations attendues se situaient également au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale, nous avons alors opté pour un maillage incluant ces deux régions (Dumas *et al.*, 2013). Enfin, nous avons effectué des inversions des activités évoquées pour remonter aux sources des signaux EEG en utilisant les méthodes de norme minimale et d'à priori multiples rares (López *et al.*, 2014) (détaillées dans le paragraphe 2.1.3 de l'Etat de l'Art).

Dans nos trois études, nous avons en outre opté pour des inversions de groupe, qui permettent de contraindre spatialement les localisations spatiales des activations afin de les rendre communes au groupe (Litvak *et* Friston, 2008).

Enfin, nous avons effectué des analyses en MCD (dont la méthodologie a été détaillée au paragraphe 2.2 de l'Etat de l'Art) sur des modèles construits à partir de nos connaissances sur les réseaux impliqués dans les différentes tâches étudiées à partir des localisations identifiées lors de la reconstruction des sources (David, Kiebel, *et al.*, 2006). Les différents modèles ont été enfin comparés par SMB en utilisant un design en effet aléatoire (EA), afin de prendre en compte la variabilité individuelle (Penny *et al.*, 2010).

Chapitre 6

Stimulation du NST et inhibition motrice : cas des patients obsessionnels compulsifs

La première étude décrite dans cette thèse avait pour but de définir les effets de la SCP du NST chez des patients TOC sévères résistants aux traitements conventionnels dans une tâche d'inhibition motrice. A priori, la stimulation perturbe le fonctionnement de la structure ciblée. La SCP agissant également sur les axones, les fibres afférentes et efférentes du NST (structure fortement connectée au cortex) sont potentiellement modulées par la stimulation, permettant une propagation de l'effet de la SCP sur un réseau étendu d'aires corticales. Cependant, ces effets étendus sont encore peu connus. Pour les étudier, nous avons choisi de nous focaliser sur un processus cognitif dans lequel le NST a un rôle déterminant : l'inhibition motrice dans la Tâche de Signal Stop (TSS) (Aron *et* Poldrack, 2006), (Benis *et al.*, 2014). Cette tâche active par ailleurs les réseaux cortico-striato-thalamiques de l'inhibition qui incluent des régions impactées par la pathologie TOC (Roth *et al.*, 2007) (notamment le CDLPF et le GFI (den Braber *et al.*, 2010)) (voir le Chapitre 3 de l'Etat de l'Art).

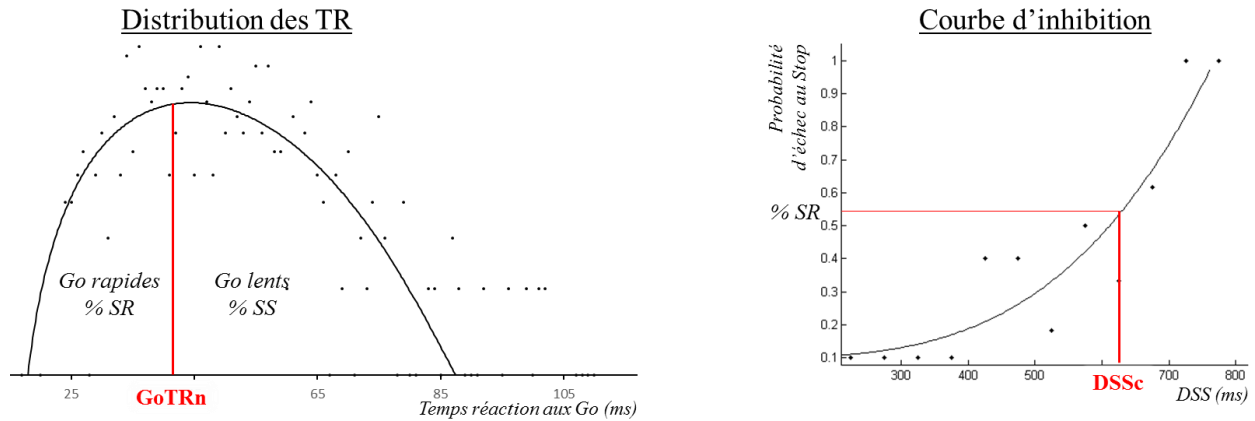
6.1 Résumé

6.1.1 Méthodes

Dans cette étude nous avons réalisé des enregistrements EEG chez 12 patients TOC sévères (8 femmes et 4 hommes, âgés de 42 ± 8 ans) pendant la réalisation d'une Tâche de Signal Stop (voir paragraphe 5.2.1) développée et testée précédemment (Bastin *et al.*, 2014). Ces patients étaient implantés dans la partie associativo-limbique du NST (Mallet *et al.*, 2007), (Chabardès *et al.*, 2013).

Nous avons effectué la tâche dans deux conditions de stimulation : SCP ON et SCP OFF, en aveugle sur deux jours distincts (6 patients ont fait la tâche en ON avant de la faire en OFF et les 6 autres ont fait l'opposé). Comme classiquement réalisé dans cette tâche, le délai entre la présentation des signaux Go et Stop dans les essais Stop (DSS) était modifié après chaque essai Stop afin de converger vers un taux de réussite à ces essais (% SS) de l'ordre de 50%. Pour étudier l'influence de la SCP sur le comportement de ces patients, nous avons calculé le temps de réaction au signal Stop (TRSS) qui est une mesure de la performance à l'inhibition (Logan *et* Cowan, 1984) (paragraphe 3.2 de l'Etat de l'Art). Cette mesure est indirecte, contrairement aux mesures de rapidité par exemple. Pour l'évaluer, il existe plusieurs méthodes, la plus classique étant de soustraire la moyenne des DSS à la moyenne des temps de réaction dans les essais Go.

Ici, pour déterminer le TRSS, nous avons utilisé le temps de réaction dans les essais Go (sans inhibition) qui partageait la distribution des essais en rapides et lents, avec la proportion d'essais Go lents égales à % SS (Figure 6.1). En effet dans ces cas-là, si un signal Stop avait suivi le signal Go, il aurait probablement conduit à une inhibition réussie. A ce temps de réaction limite entre les Go rapides et lents, nous avons soustrait le DSS critique déterminé sur la courbe d'inhibition (représentant la probabilité d'échec au Stop en fonction du DSS) (Verbruggen *et* Logan, 2009). La courbe d'inhibition a été tracée grâce à une fonction de Weibull dont les paramètres étaient modifiés pour fitter au mieux les points de mesure (Hanes *et al.*, 1998). Le DSS critique correspond à l'abscisse du point dont l'ordonnée est égale à % SR (pourcentage des essais Stop ratés) qui est égal à 1-% SS (Band *et al.*, 2003) (Figure 6.1).



$$\text{TRSS} = \text{GoTRn} - \text{DSSc}$$

Figure 6.1 : Calcul du Temps de Réaction au Signal Stop (TRSS) à partir de la distribution des temps de réaction aux essais Go (TR) permettant de déterminer GoTRn et de la courbe d’inhibition permettant de déterminer DSSc.

GoTRn représente le n^{ième} TR aux essais Go (GoTRn) : GoTRn sépare la distribution des TR aux essais Go entre des réponses rapides et des réponses lentes avec le pourcentage de réponse rapides aux Go égal au pourcentage de Stop ratés (% SR).

A ce GoTRn, pour obtenir le TRSS, on soustrait le délai du signal stop critique (DSSc) qui correspond au DSS de la courbe d’inhibition dont l’ordonnée est % SR.

En plus de l’étude comportementale, après filtrage et décomposition en éléments simples sur la boîte à outils EEGLAB, nous avons corrigé le signal pour essayer de supprimer la composante liée au processus Go (présente dans les essais Stop), en utilisant les signaux issus des essais Go et en les soustrayant aux signaux des essais Stop (les essais Stop réussis ont été corrigés avec les essais Go lents et les Stop ratés avec les essais Go rapides) (Kok *et al.*, 2004), (Ramautar *et al.*, 2006). Enfin, nous avons étudié la modulation des potentiels évoqués caractéristique de l’inhibition (N200 et P300 (Huster *et al.*, 2013)) et leurs sources associées (par reconstruction de groupe avec la méthode de la norme minimale) sur la boîte à outils SPM12.

A partir de la reconstruction de sources et de nos connaissances des réseaux impliqués dans l’inhibition motrice (notamment les modèles proposés par (Chambers *et al.*, 2009), (Aron, 2011) et (Wiecki *et Frank*, 2013) et des régions activées en IRMf par l’inhibition motrice (Sharp *et al.*, 2010), (Swann *et al.*, 2012)), nous avons établi et testé des modèles de MCD.

Nous cherchions à déterminer si les effets de la SCP pouvaient s'expliquer par une modulation des projections hyperdirectes du gyrus frontal inférieur ou de celles de l'aire motrice pré-supplémentaire (pre-AMS), ou encore si la modulation de ces deux voies était nécessaire pour modéliser au mieux nos données. Tous ces modèles ont été comparés par SBM, comme détaillé dans l'article ci-dessous.

6.1.2 Résultats

Les résultats comportementaux ont montré que les patients avaient des temps de réaction plus courts en condition ON, suggérant une augmentation de l'impulsivité lors de la stimulation. Cet effet était significatif dans les essais GR, qui sont les essais mesurant le temps de réaction moteur 'pur' (pas de processus d'inhibition en parallèle). Cette augmentation de l'impulsivité avec la SCP du NST a déjà été notée chez les patients parkinsoniens (Frank *et al.*, 2007), (Cavanagh *et al.*, 2011), et elle est souvent observée par une diminution des temps de réaction (notamment les plus rapides) avec la SCP du NST dans différentes tâches (Jahanshahi *et al.*, 2000), (Wylie *et al.*, 2010), (Favre *et al.*, 2013).

De plus, nous avons observé que les temps caractéristique de l'inhibition (TRSS) étaient significativement plus longs sous stimulation, indiquant une détérioration de la performance de ces patients avec la stimulation. Cet effet irait dans le sens des effets de détérioration du contrôle inhibiteur et exécutif causés par la SCP du NST chez les patients parkinsoniens (Jahanshahi, 2013). Il pourrait également être lié à l'amélioration clinique avec la SCP du NST chez les patients TOC car ces patients pourraient avoir des performances supérieures à celles de sujets sains dans la TSS (Krikorian *et al.*, 2004), cependant il a également été rapporté des performances similaires (Ruchsow *et al.*, 2007) ou même plus mauvaises chez ces patients par rapport aux sujets sains dans cette tâche (Chamberlain *et al.*, 2006) et dans une autre tâche d'inhibition (Penadés *et al.*, 2007).

Ces observations comportementales pourraient être causées par des modulations significatives de la puissance des potentiels évoqués caractéristiques de l'inhibition induites par la stimulation: la N200 pour l'inhibition réactive et la P300 pour le monitoring de l'inhibition.

Tout d'abord, l'amplitude de la N200 a été augmentée significativement par la SCP, or les patients TOC présentent des diminutions de l'amplitude de ce PE par rapport aux sujets sains (Kim *et al.*, 2007). La diminution de l'amplitude de la P300 avec la SCP pourrait être liée à l'augmentation de l'impulsivité observée, en effet, la P300 aurait une amplitude d'autant plus faible que l'impulsivité du sujet serait grande dans une tâche d'inhibition (Ruchow *et al.*, 2008).

Les inversions de sources des PE N200 et P300, ont montré que la tâche active fortement les régions dorso-médiales, notamment au niveau du pre-AMS (zone centrale de l'inhibition motrice cf paragraphe 3.3.2) et le CCA dorsal postérieur (activé par les conflits entre informations, ici l'interférence d'instructions opposées créée par les stimuli Go et Stop cf paragraphe 4.4.2). Le contraste entre les conditions ON et OFF montre que la stimulation induit une diminution des activités corticales tout particulièrement dans l'hémisphère droit, au niveau du CPDLF, du cortex pariétal et du GFI supérieur (cf l'article ci-dessous).

Enfin, les analyses de MCD suggèrent que la SCP du NST pendant la tâche de Signal Stop, modulerait préférentiellement les connexions efférentes des ganglions de la base vers le GFI et le pre-AMS/CCA dorsal. Les modulations les plus significatives, après moyennage bayésien sur la famille ayant la plus grande probabilité (déterminée par SBM), se situent au niveau de la connexion efférente des ganglions de la base vers le GFI droit qui est diminuée par la stimulation. La DBS du NST inhiberait donc préférentiellement la sortie des ganglions de la base vers cette région.

6.1.3 Perspectives

Ce travail permet de mieux comprendre l'effet de la stimulation chez les patients TOC. La SCP a entraîné une altération des performances comportementales dans une tâche d'inhibition, tout en améliorant l'état clinique (par rapport à l'état des patients avant l'opération). On peut donc supposer que cette maladie ne dépend pas d'un hypofonctionnement des réseaux de l'inhibition motrice impliqués dans la TSS, et qu'au contraire, c'est l'hyper-activation des réseaux du contrôle cognitif (Schlösser *et al.*, 2008) et donc de l'inhibition qui pourrait être en partie à l'origine de certains symptômes TOC (par exemple, les difficultés qu'ont ces patients à effectuer certaines tâches comme franchir des pas-de-porte).

Selon cette hypothèse, la SCP du NST diminuerait cette hyperactivité, ce qui ‘libérerait’ les actions ciblées (relâchement du frein moteur implémenté par le NST (Frank, 2006), (Ballanger *et al.*, 2009)).

Les résultats comportementaux que nous avons obtenus (détérioration des performances à l’inhibition et augmentation de l’impulsivité) sont similaires à ceux observés chez des rats à la suite de lésions du NST (Eagle *et al.*, 2008). L’altération de la performance à l’inhibition est également prédite par un modèle de l’action de la SCP du NST qui considère que l’effet de la SCP serait dû notamment à une désynchronisation des réseaux cortico-sous corticaux (dans la bande bêta) (Brittain *et al.*, 2014). Ainsi, la SCP du NST pourrait fonctionner en partie comme une inhibition fonctionnelle de la région ciblée et grâce à une désynchronisation. Ces deux effets induisant une perturbation du transfert d’informations entre régions dans les réseaux impliquant les ganglions de la base, dont ceux de l’inhibition motrice.

A ce propos, nous avons mis en évidence les modulations induites par la SCP du NST sur les réseaux de l’inhibition motrice. Nous avons trouvé que la SCP provoque des diminutions d’activité dans plusieurs régions, dont le CDLPF droit (hyperactif chez les patients TOC dans une tâche de contrôle cognitif (Schlösser *et al.*, 2008)). Cependant, contrairement à ce qui a été trouvé en IRMf chez les parkinsoniens stimulés dans le NST (Campbell *et al.*, 2008), nous n’avons pas identifié de corrélation entre les modifications comportementales et l’intensité de cette diminution d’activité. La régulation par la SCP dans notre étude pourrait néanmoins rejoindre l’hypothèse émise plus haut d’une régulation, par la stimulation, des processus de contrôle cognitifs hyperactifs dans la pathologie TOC. La SCP a également entraîné des diminutions d’activité dans la partie supérieure du GFI droit, ce qui pourrait être lié aux altérations des performances observées avec la stimulation. En effet, comme nous l’avons détaillé dans le paragraphe 3.3 de l’Etat de l’Art, cette région est un nœud clé de l’inhibition réactive. Sa désactivation par la SCP est trop tardive cependant pour être liée à l’initiation de l’inhibition réactive. On peut donc supposer que c’est le maintien de l’inhibition qui est altéré, en condition de SCP ON provoquant une altération de la performance dans la TSS.

Cette perturbation tardive de l'activité du GFI droit est également retrouvée dans les résultats de MCD. En effet, la connexion efférente des ganglions de la base vers le GFI droit serait diminuée avec la SCP du NST, peut être par action directe sur les projections hyperdirectes entre le cortex et le NST (Haynes *et* Haber, 2013a).

Si l'on considère que l'hypothèse la plus probable expliquant l'action de la SCP (comme décrit dans le paragraphe 1.3 de l'Etat de l'Art) est celle qui propose une activation à haute fréquence en phase avec la stimulation, venant perturber le transfert des informations physiologiques au niveau de la cible de la stimulation, alors la SCP pourrait activer le GPi (par activation des axones efférents du NST), lui-même inhibiteur du thalamus. La connexion du thalamus vers le GFI droit serait donc diminuée par ce processus en chaîne.

Enfin, la spécificité de cet effet sur cette connexion des ganglions de la base vers le GFI droit pourrait aussi être due au rôle majeur du GFI droit dans l'inhibition, impliquant plus d'interaction avec le NST. Les connexions vers le GFI gauche et le pre-AMS pourraient être plus activées par les réseaux de l'inhibition ne transitant pas par le NST, comme les réseaux passant par le thalamus et le GPe, permettant la préparation et le maintien de l'inhibition. Ainsi, la SCP du NST, modifierait moins ces régions et connexions des ganglions de la base vers ces régions.

6.2 Article 1

Modulation of motor inhibition by subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder

Short title: Motor inhibition modulation by STN-DBS

Keywords: Obsessive-compulsive disorder; subthalamic nucleus; motor inhibition; deep brain stimulation; electroencephalography

Astrid Kibleur¹, Guillaume Gras-Combe^{1,+}, Damien Benis^{1,++}, Julien Bastin¹, Thierry Bougerol², Stéphan Chabardès^{1,3}, Mircea Polosan^{1,2}, Olivier David^{1,*}

¹ EA 4617 Fonctions Cérébrales et Neuromodulation, Grenoble Institut des Neurosciences, Université Joseph Fourier, 38000 Grenoble, France

² Clinique Universitaire de Psychiatrie, Pôle Psychiatrie Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire, 38000 Grenoble, France

³ Clinique Universitaire de Neurochirurgie, Pôle Tête et Cou, Centre Hospitalier Universitaire, 38000 Grenoble, France

* Corresponding author:

Olivier David, PhD

Grenoble Institut des Neurosciences – Chemin Fortuné Ferrini – Bât EJ Safra – CHU

38700 La Tronche, France

Email: Olivier.David@inserm.fr

Tel: +33 4 56 52 05 86

Fax: +33 4 56 52 05 98

+ Present address: Département de Neurochirurgie, CHU Montpellier, 80 avenue Auguste Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, France

++ Present address: Université de Genève / FPSE, UNIMAIL, 40 Boulevard du Pont-d'Arve, 1211 Genève, Suisse

Abstract

High-frequency deep brain stimulation of the subthalamic nucleus can be used to treat severe obsessive-compulsive disorders that are refractory to conventional treatments. The mechanisms of action of this approach possibly rely on the modulation of associative-limbic subcortical-cortical loops but remain to be fully elucidated. Here in twelve patients, we report the effects of high frequency stimulation of the subthalamic nucleus on behaviour, and on electroencephalographic responses and inferred effective connectivity during motor inhibition processes involved during the stop signal task. First, we found that patients were more impulsive and had poorer motor inhibition when stimulated. Second, the subthalamic stimulation modulated the amplitude and delayed inhibition-related electroencephalographic responses. The power of reconstructed cortical current densities decreased in the stimulation condition in a parietal-frontal network including cortical regions of the inhibition network such as the superior parts of the inferior frontal gyri and the dorsolateral prefrontal cortex. Finally, dynamic causal modelling revealed that the subthalamic stimulation was more likely to modulate efferent connections from the basal ganglia, modelled as a hidden source, to the cortex. The connection from the basal ganglia to the right inferior frontal gyrus was significantly decreased by subthalamic stimulation. Beyond motor inhibition, our study thus strongly suggests that the mechanisms of action of high-frequency subthalamic stimulation are not restricted to the subthalamic nucleus, but also involve the modulation of distributed subcortical-cortical networks.

Introduction

The physiopathology of obsessive-compulsive disorder is related to dysfunctions of cortical-subcortical loops (Braber et al., 2010), particularly in areas involved in motor inhibition (Roth et al., 2007). Specifically, the subthalamic nucleus (STN), an interesting target for deep brain stimulation (DBS) therapy in obsessive-compulsive disorder (Chabardès et al., 2013; Mallet et al., 2008), was shown to be a key node of the cortico-striato-thalamic-cortical loop of motor inhibition (Aron and Poldrack, 2006). It receives direct afferences from prefrontal regions (Haynes and Haber, 2013) involved in executive and limbic functions that are impaired in obsessive-compulsive disorder.

Operationally, the inhibition performance can be evaluated in patients using the stop signal task (SST) and the computation of the stop signal reaction time (SSRT), a measure of the speed of the inhibition process (Logan and Cowan, 1984). STN-DBS was shown to impair inhibition and increase impulsivity in Parkinson disease using a Go/NoGo task (Ballanger et al., 2009). However, STN-DBS effects on performances during the SST are still controversial, with studies reporting improved inhibition (van den Wildenberg et al., 2006), altered inhibition (Obeso et al., 2013) and altered executive control (Jahanshahi, 2013). This variability may be partly due to differences in the electrode contact positions in the ventral/dorsal axis of STN because the stimulation of the ventral STN may worsen inhibition performances more importantly (Hershey et al., 2010). Overall, STN-DBS was shown to increase impulsivity in high-conflict situations, which could be due to the impairment of STN's modulating role on the medial prefrontal cortex that influences the reaction time in decision making (Cavanagh et al., 2011). The STN is thus supposed to act as a brake in high conflict context by delaying the thalamic outputs onto motor areas before taking the right decision. This brake could be perturbed under STN-DBS, leading to more impulsive reactions, premature responses and/or shorter reaction times (Frank, 2006; Frank et al., 2007; Jahanshahi et al., 2000).

Event related potentials (ERPs) during the SST contain three main components (Huster et al., 2013): a negative peak around 100 ms after the stop signal cue (N100) followed by a negative inflection around 200 ms (N200) and a positive peak around 300 ms (P300). The N200 and P300 are supposed to be generated by at least two brain pathways. The first one underlies fast reactive inhibition. It connects the right inferior frontal cortex to the STN that sends outputs towards the substantia nigra pars reticulata and the globus pallidus internal segment, which in turn act on the thalamus to inhibit the motor output. The second process is supposed to be slower and to block motor outputs in a second time (Wiecki and Frank, 2013). It involves the dorso-lateral prefrontal cortex (DLPFC), the pre-supplementary motor area (preSMA), which modulates the STN activity through hyperdirect projections, and the dorsal anterior cingulate cortex (dACC). The dACC probably monitors the conflict between the stop and the go processes and reinforces the gating at the striatum level to block Go processes. Finally, another inhibition network, the indirect pathway, may be activated before the stop signal cue to prepare inhibition (proactive inhibition) by pre-activating the STN and at the same time slowing responses in uncertain environments (Benis et al., 2014).

Because the SST involves different types of inhibition, it is a nice framework to study the effects of STN-DBS on inhibition cortical-subcortical pathways. One study in Parkinsonian patients addressed this issue (Campbell et al., 2008) suggesting that the slow hyperdirect pathway could be the most modulated because the DLPFC and the dACC showed a decreased metabolism with STN-DBS. To revisit the neurobiological underpinnings of STN-DBS modulation of motor inhibition with improved temporal precision, and in the absence of dopaminergic depletion, we studied brain networks involved in the SST from EEG recordings in a cohort of patients suffering from severe refractory obsessive-compulsive disorder. From behavioural and EEG responses, we found a global reduction of inhibitory processes due to STN-DBS.

Materials and methods

Deep brain stimulation protocol

The twelve patients (eight female, four male; 42 ± 8 years old) included in this study have been treated for several months with bilateral STN-DBS according to a protocol already published (Chabardès et al., 2013; Mallet et al., 2008). The patients were implanted bilaterally with two electrodes 3389 connected to a Kinetra stimulator (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA), using a stereotactic surgical procedure aiming at targeting the ventral non-motor part of the STN (anterior by 2 mm from the middle of the anterior-posterior commissural line, 11 mm lateral to the midline, and 3 mm below the anterior-posterior commissural line). The stimulation frequency (130 Hz) and pulse width (60 μ s) were the same for all patients. Other parameters, such as stimulation amplitude and montage, were adjusted individually during several weeks or months to obtain the best possible clinical response. The mean relative improvement in Yale-Brown obsessive-compulsive scale between pre-implantation evaluation and at the time of the EEG session was $41\pm 28\%$.

The EEG research protocol was approved by the Ethics Committee of Grenoble University Hospital (N° ID RCB: 2012-A00490-43). All the patients volunteered to participate in the study, gave written informed consent and received no financial support. They were all right handed and had normal or corrected to normal vision. At the moment of the experiment, the patients were already on chronic stimulation for a time varying from 5 to 71 months. The patients performed the task with STN-DBS ON and with STN-DBS OFF, in a randomized and double blind order during two successive days to allow a sufficiently long washout of DBS effects. Neither the patients nor the psychiatrist doing clinical evaluations (M.P.) knew about the stimulation setting during the two days of the experiment.

Stop Signal Task

We used a stop signal paradigm already developed and tested by our group post-operatively in patients with obsessive-compulsive disorders (Bastin et al., 2014) and patients with Parkinson disease (Benis et al., 2014). The task was composed of four types of trials (Figure 1A). In GO trials, the subjects had to react to Go cues (white circle) by clicking on a mouse button using the right index. In STOP trials, the Go stimulus was followed by a stop signal (white cross) and the subject had to withhold his movement. In GO fast (GF) trials, the Go cue was a blue circle indicating that it could not be followed by a Stop cue. GF trials were used to control proactive inhibition because the subjects did not prepare to inhibit their movement. In GO certain (GC) trials, the Go cue (white circle) was followed by a blue Stop cue (blue cross), which had to be ignored by the subjects, and thus the subjects always had to respond to the Go cue. The GC trials were used to control the effect of novelty due to the difference of shape between the Stop and the Go cues to control the oddball effect. The four types of trials were presented in a pseudorandom order, the Go and Stop cues were displayed on the screen until button press or for a maximum duration of 1000 ms and 500 ms, respectively, if no button press occurred. In order to keep motivation and attention at a certain level, each trial was followed by the presentation of a score, incremented by one point if the subject succeeded to respond to a Go cue or three points if he/she succeeded to inhibit his/her response to a Stop cue and reduced by one point if the subject did not respond after a Go cue and by three points if he/she responded after a Stop cue had occurred. Between trials, a centred fixation point (white on black background) was presented for a duration comprised between 500 and 1500 ms. The subjects were trained to perform the SST before starting EEG recordings. The recording session was decomposed into blocks of 15 minutes and 100 trials in order to allow the patients to rest. We used from 2 to 4 blocks for each patient depending on his/her motivation and clinical condition.

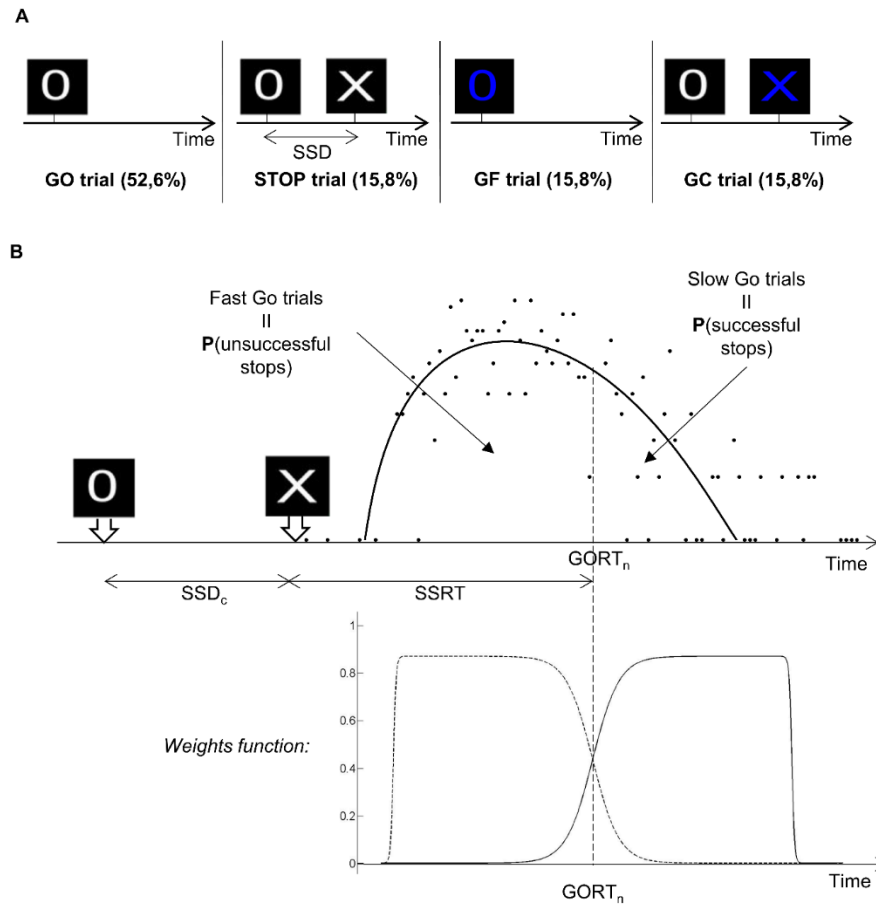


Figure 1: A: Four conditions of the Stop Signal Task: GO, STOP, Go Fast (GF) and Go Certain (GC). B: The Go reaction time density function (example from one session). The fast Go trials where the subject would have failed to inhibit if a Stop signal had occurred, are dissociated from the slow Go trials where the subject would have successfully stopped. Fast Go and Slow Go signals (for the correction of the unsuccessful Stop trials and the successful Stop trials respectively), are computed by applying 2 weighted averages on both types of Go trials (fast and slow).

The stop signal delay (SSD), which corresponds to the time interval between the presentation of the Go and Stop cues (Figure 1A), was updated after each trial to make the performance converge to 50 percent of correct inhibition. The SSD was increased by 50 ms if the subject succeeded in inhibiting his/her movement, making the task more difficult in the following trial. If the patient failed to inhibit his/her movement, the SSD was decreased by 50 ms on the next trial. The initial SSD of the first block was chosen as the mean SSD of the training blocks. The initial SSD of each following block was set at the mean SSD values of the 4 last STOP trials of the previous block of

task. This tracking procedure can simplify the estimation of the SSRT, which is the difference between the mean Go reaction time and the mean SSD (mean method) (Logan and Cowan, 1984). To avoid unwanted strategies that could bias SSRT estimates, e.g. waiting for the Stop cues, the subjects were asked not to inhibit their movement on every trial but to respond as quickly and accurately as possible to the Go cues. In addition, a low number of STOP trials (<16% of the trials), compared to the high number of GO trials (52.6% of the trials), was used to reduce unexpected behavioural strategies.

The task was designed to measure the inhibition performance of the patients through the calculation of their SSRT. As commonly done in SST studies, we assumed that the SSRT was constant for each patient. To compute its value, we used an approach that considered the variation of patients' behaviour around the target of 50% of correct inhibition for every session. First we used the nth Go reaction time (Go RT) method, instead of the mean Go RT as classically done (Logan and Cowan, 1984), in order to take into account the fact that the success rate in the STOP trials (%SS) was not exactly 50%. We sorted the Go RTs (from the GO trials) in an increasing order and determined the nth Go RT (GORT_n) that separated the trials into the fast Go (FG) and the slow Go (SG) of the same size (%SG=%SS). To estimate the SSRT, the patient's critical SSD (SSD_c) was simply subtracted from GORT_n (Band et al., 2003):

$$SSRT = GORT_n - SSD_c. \quad (1)$$

The SSD_c was estimated from the inhibition function, which is a sigmoid curve representing the cumulative probability of response times in the STOP trials when the SSD changes (Verbruggen and Logan, 2009). We used the Weibull function that best fitted the inhibition function (in the least square sense) to retrieve the SSD_c (Hanes et al., 1998), the proportion of failed stops (%US) in the STOP trials being equal to :

$$\%US = W(SSD_c) = \gamma - (\gamma - \delta) * \exp\left(\frac{-SSD_c}{\alpha}\right)^\beta \quad (2)$$

where γ is the maximum of the inhibition function (its value ranged between 0.9 and 1 depending on the patient), δ is the minimum of the inhibition function (between 0 and 0.1), α is the time at which the inhibition function reaches 64% of γ and β is the slope of the inhibition function.

EEG recordings

We recorded EEG activity using 96 active electrodes (Acticap, Brain Products, Germany) with a sampling rate of 2500 Hz and bandpass of acquisition between 0.01 Hz and 1200 Hz. Reference and ground were taken at FCz (midline, central frontal) and AFz (midline, anterior frontal), respectively. Two additional electrodes measured the vertical electrooculogram (EOG), and two other electrodes were placed on the neck close to the stimulation leads to measure the artefact of stimulation. The scalp electrode coordinates relative to three fiducials (nasion, left tragus and right tragus) were obtained from manual measurements using callipers following an ad hoc procedure derived from (Koessler et al., 2007): The positions of the three fiducials and of six well-distributed electrodes (Fp1, Fp2, P3, P4, Cz, Oz) were measured and used to infer the positions of all electrodes after the computation of the affine transform that best fitted onto the head of each subject the canonical EEG cap provided in Statistical Parametric Mapping software (SPM12, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/software/spm12/>).

EEG pre-processing

EEG pre-processing was performed with EEGLAB software (Delorme and Makeig, 2004). The data were band-passed filtered between 1 and 45 Hz to remove line noise and DBS artefacts, and then down-sampled to 250 Hz. Bad channels were visually detected and removed from further analyses. Two serial independent component analyses on the EEG and EOG channels allowed selecting and suppressing the components corresponding to the ocular and muscular artefacts. The signals were finally epoched and low-pass filtered with a cut-off at 30 Hz. The single trials were reviewed visually one by one to remove the trials that still showed significant artefacts. The cleaned EEG signals were then averaged using a common average reference and the Go signal correction

(see below) was applied to estimate the inhibitory response to all four conditions (ON or OFF DBS, and SS or US trials) with the time origin chosen at the presentation of the Stop cue.

Estimation of motor inhibition ERPs

The estimation of motor inhibition ERPs was based on the horse race model (Band et al., 2003). This model considers that the Stop and Go processes are independent and that the first to reach its threshold (corresponding to a minimum limit of activity of Go or Stop neurons) wins the race and is executed. The time required to reach the threshold for the Go process is variable, as reflected in the variance of Go RTs, and thus motivates probabilistic methods to calculate the SSRT (see above). Similarly, the Go and the Stop processes overlap during the STOP trials. In order to infer the EEG component directly due to the inhibition processes in the responses to STOP trials, it is necessary to remove the components generated by the overlapping GO processes. To achieve this goal, we first used the signals from the Go trials to obtain an EEG signature of pure Go processes. Second, we applied a correction to the STOP trials that was different according to whether the trials were successful or not. By definition, the Stop trial is successful (SS) when the sum of SSD and SSRT is shorter than the Go RT, because the Go process is too slow to reach the threshold before the Stop process. We could thus assume that Go processes involved during SS trials were slow and their EEG component could be estimated from GO trials with the slowest reaction times, i.e. the slow GO (SG) trials. In the same line, when the sum of SSD and SSRT is longer than the Go RT, the Stop trial is unsuccessful (US) because the Go process is the first to reach the threshold. Because the EEG correlates of fast GO (FG) processes could be estimated from GO trials with the shortest reaction times, we removed the GO component from the EEG evoked responses to the US trials using the FG trials and to the SS using the SG trials.

Our implementation of the estimation of FG and SG responses improved the procedure proposed in (Kok et al., 2004; Ramautar et al., 2006). Instead of using a binary classification of FG and SG trials to estimate the fast and slow GO EEG evoked responses, we simply used a weighted average across GO trials according to the GORT (Figure 1B). The weighting kernel was composed of two sigmoids that were designed to diminish the contribution of trials at the limit between FG and SG

trials and of trials with abnormal responses (RT below GORTmin or above GORTmax). The weighted average can be summarized as

$$\begin{aligned} \langle FG \rangle &= \left\langle \frac{GO_i}{(1+\exp(-0.5 \times (GORT_i - GORT_{min}))) (1+\exp(0.05 \times (GORT_i - GORT_n)))} \right\rangle_i \\ \langle SG \rangle &= \left\langle \frac{GO_i}{(1+\exp(0.5 \times (GORT_i - GORT_{min}))) (1+\exp(-0.05 \times (GORT_i - GORT_n)))} \right\rangle_i \end{aligned} \quad (3)$$

where GO_i is the EEG response to trial i.

We further assumed that both GO and STOP processes, and their ERP components, were independent. Under this hypothesis, one can infer the EEG response to the inhibitory process during SS or US trials by subtracting the previously inferred EEG response in the SG or FG trials, respectively. To do so, the ERPs to STOP trials were centred on the stop signal cue (SSC) because the inhibition is time locked to this stimulus. This was easily done for US and SS trials, but in FG and SG trials the stop signal cue did not exist. We thus assigned a virtual stop signal cue (VSSC) to GO trials positioned SSD ms after the GO cue, using the mean SSD value of US trials for FG trials and the mean SSD value of SS trials for SG trials. Finally, the evoked response to the inhibition process from each Stop trial was computed as

$$\begin{aligned} US_{corrected} &= US_{centred\ on\ SSC} - \langle FG \rangle_{centred\ on\ VSSC} \\ SS_{corrected} &= SS_{centred\ on\ SSC} - \langle SG \rangle_{centred\ on\ VSSC} \end{aligned} \quad (4)$$

The peak latency amplitudes and latencies were then evaluated for the 12 patients ON and OFF stimulations for ERP on the electrode F4, which showed the higher effect of DBS, and for the global field power (GFP, that is sum of ERP power over all electrodes) that gives a more global information on DBS modulation across the scalp.

Source reconstruction

Source reconstruction was performed using SPM12 software. The EEG head model was computed for each patient with the boundary element method using the meshes of the scalp, skull and cortex derived from their own T1-weighted anatomical MRI. The spatial resolution was set to “normal” (8196 cortical vertices). For each stimulation condition (OFF and ON stimulation), the sources of

scalp data were estimated on the time interval [-200; 500] ms centred on the stop signal, using the minimum norm inversion method. We used a group inversion to constrain the possible source activation to similar locations for all the subjects on the chosen time interval (Litvak and Friston, 2008). We epoched the inverted data for each trial in small time windows of interest (100 ms wide) centred on the individual mean peak latencies between ON and OFF DBS for the successful stop trials. We also epoched the data on the baseline (-150 to -50 ms before stimuli presentations). For each trial, we subtracted the source activity in the baseline from the activity in the time window of interest and then we smoothed the resulting images from each trial (8 mm isotropic kernel). Finally, a full factorial design was performed across patients (with one covariate per patient) including the resulting images for each latency to detect the common source activation linked to inhibition processing between patients (using a statistical T threshold of $p < 0.005$ uncorrected), and contrasts between ON and OFF stimulation successful stops trials were used to study the significant effects of STN-DBS.

Dynamic causal modelling

Dynamic causal modelling (DCM) was used to infer changes of long-range connectivity within the networks of inhibition that could explain changes of ERP amplitude observed between experimental conditions in Successful Stop trials (David et al., 2006). The ERP used in DCM were low-pass filtered below 15 Hz in order to facilitate the optimisation of DCM parameters. On the basis of the cortical sources identified previously and of the literature of motor inhibition, we selected six regions of interest (ROI) that were defined according to their MNI coordinates {X;Y;Z} (Figure 2): the bilateral inferior frontal gyrus (IFG) { $\pm 54;12;18$ }, the bilateral DLPFC { $\pm 37;27;39$ } and the medial pre-supplementary motor area/dorsal anterior cingulate cortex (preSMA/dACC) { $0;-6;56$ }. To keep the model as simple as possible, we sacrificed the precision of the modelling of cortical/subcortical/cortical loops, and the basal ganglia structures involved in the inhibition networks were modelled as a single hidden source.

The motor inhibition process was triggered by a visual cue, the model input, which was assumed to target first the IFG and DLPFC. From there on, we modelled two inhibition pathways: (i) a fast

pathway connecting the IFG and the basal ganglia directly; (ii) a slower pathway involving feedback interaction from the DLPFC to the preSMA, which projected to the basal ganglia to maintain the inhibitory processes in time and in a more robust way (Wiecki and Frank, 2013). Cortico-cortical connections within the same hemisphere were bidirectional. Top-down and bottom-up processes were modelled using forward and backward connections. Interhemispheric connectivity between homologous regions, i.e. IFG and DLPFC, used lateral connections. Because the deep source was a rough approximation of both input and output structures of the basal ganglia (BG), we modelled cortical-subcortical-cortical interactions as hierarchically non-informative using bidirectional lateral connections.

The spatial model chosen for the electromagnetic sources was equivalent current dipole (ECD model in SPM12). For each patient, the DCM parameters were estimated on the ERP of the 2 experimental conditions (ON and OFF stimulation) at the same time. Extrinsic connections involving the basal ganglia were modulated between experimental conditions to explain the condition-specific differences of the ERP. We built 9 different models to test if the STN DBS would specifically modulate in this task connections with either the IFG or the preSMA/dACC, or if both cortical areas were modulated by stimulation. To test this hypothesis, we defined 3 models with modulation of connectivity involving only the IFG and BG (afferent to the BG, efferent to the BG and both afferent and efferent), 3 models with modulation of connectivity involving only the preSMA/dACC and the BG (afferent, efferent and both) and finally 3 models involving the IFG, the preSMA/dACC and BG (afferent, efferent and both). Therefore, our 9 models were grouped into three families: one family testing if STN DBS could modulate effective connectivity of IFG only, another testing the modulation of effective connectivity of medial frontal areas only and finally a family testing if DBS could induce the modulation of both regions. Intrinsic connections remained stationary between conditions.

ERPs were fitted from 0 ms (Stop Signal cue) to 500 ms, with Hanning windowing and 9 spatial modes were used to reduce the dimensionality of the data to be inverted. To minimize the effect of local minima of the negative free energy when optimizing DCM parameters, we run 9 estimations of each model for each patient with different initial parameters and kept the solution with the best

fit. Then we performed Bayesian Model Selection (BMS) with random effects (to account for inter subjects differences) (Penny et al., 2010) on the resulting posterior probabilities of the 9 models grouped on 3 families to determine the model and the family with the highest exceedance probability. We performed a Bayesian model averaging on the most probable family and compared the posterior connections strengths from this analysis with paired t-test. Finally, we computed the source activity from the most probable family at the 6 DCM nodes by averaging on the 3 models of this family across patients the corresponding time courses (normalized by their standard deviation across conditions).

Results

Behaviour

The patients performed the task well: The mean task error rate was $3.7 \pm 7.9\%$ (mean \pm standard error of the mean: SEM) and the success rate in the STOP trials was $49.4 \pm 8.9\%$. We observed that under STN-DBS ON, the patients tended to be more impulsive with shorter reaction time in Go trials (GORT OFF: 649 ± 61 ms; GORT ON: 599 ± 41 ms; $p=0.078$ uncorrected paired t-test), GC trials (GCRT OFF: 708 ± 60 ms; GCRT ON: 655 ± 39 ms; $p=0.104$ uncorrected paired t-test) and in the GF trials (corresponding to reaction times to GO signals never followed by a Stop signal) (GFRT OFF: 565 ± 47 ms; GFRT ON: 512 ± 25 ms; $p=0.047$ uncorrected paired t-test) (Figure 2). The response errors also occurred significantly quicker under STN-DBS ON, as quantified by a shorter reaction time in unsuccessful stops (USRT OFF: 586 ± 54 ms; USRT ON: 518 ± 32 ms; $p=0.024$ uncorrected paired t-test).

Regarding inhibition performance, STN-DBS increased the SSRT (SSRT OFF: 186 ± 17 ms; SSRT ON: 239 ± 21 ms; $p=0.014$ uncorrected paired t-test). STN-DBS also decreased the SSD (SSDOFF: 430 ± 46 ms; SSDON: 348 ± 38 ms; $p=0.014$ uncorrected paired t-test). The preparation costs (PC), defined as GFRT-GORT and indicating the proactive inhibition performances (Chikazoe et al., 2009), were not modulated by the stimulation (PCOFF: 84 ± 29 ms; PCON: 94 ± 27 ms; $p=0.454$

uncorrected paired t-test). The oddball effect (OE), defined as GORT-GCRT, was not modulated by the stimulation either (OE_{OFF}: 58 ± 13 ms; OE_{ON}: 56 ± 13 ms; p=0.459).

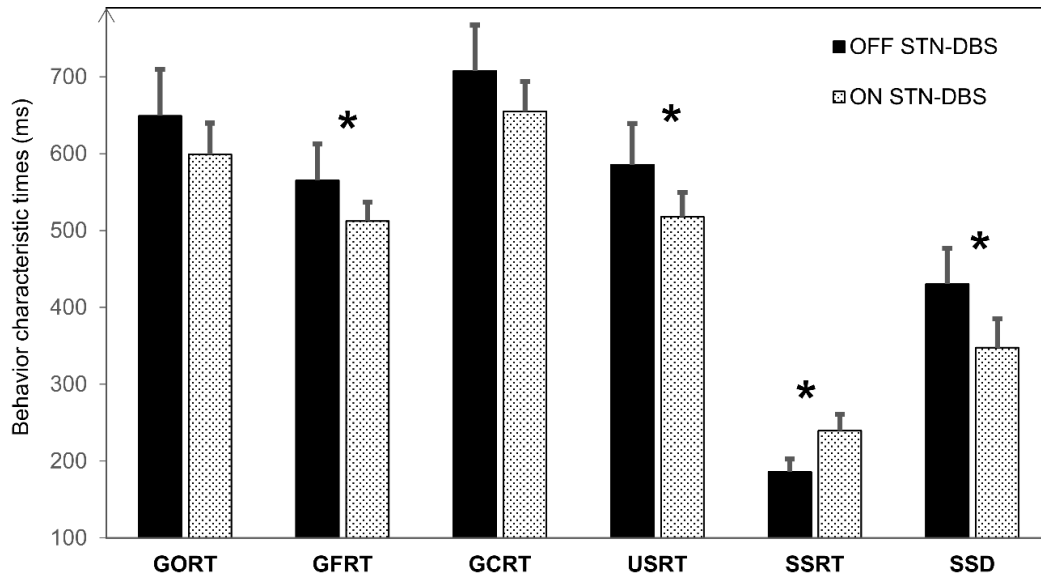


Figure 2: Behavioural results of the 12 patients in the ON and OFF STN-DBS conditions. Mean and standard error are indicated. GORT: Go Reaction Time; GFRT: Go Fast Reaction Time; GCRT: Go Certain Reaction Time; USRT: Unsuccessful Stop Reaction Time; SSRT: Stop Signal Reaction Time; SSD: Stop Signal Delay.

Scalp ERPs

For both stimulation conditions, the N200 and P300 components of the GFP had lower amplitude in the US than in the SS condition (p<0.05 for the ERP on F4), which suggests that these peaks could be linked to inhibition mechanisms (Figure 3). The GFP N200 reached its maximum at similar latencies to the SSRT (from the ERP at F4: N200 mean peak latency OFF DBS= 246 ms and ON DBS= 235 ms). It was decreased with STN-DBS in both SS and US trials (N200 mean amplitude ON DBS: 18.1 µV2 versus OFF DBS: 20.5 µV2, p=0.007 paired t-test across patients). The GFP P300 amplitude was also decreased with STN-DBS in SS and US trials (P300 mean amplitude ON DBS: 35.8 µV2 versus OFF DBS: 43.9 µV2, p=0.035 paired t-test across patients). Finally, the GFP P300 latency was significantly delayed by the stimulation in both SS and US trials

(mean latency ON DBS: 314 ms versus mean latency OFF DBS: 297 ms, $p=0.017$ paired t-test across patients).

Figure 3C shows the statistically significant ERP activity across patients for the 4 conditions of stimulation and performances, in three windows of interest corresponding to the N100, N200 and P300. The N100 was fronto-central and concomitant to an occipital positive wave. The topographies of the N200 were right lateralized and this postero-central wave was simultaneous to a positive left lateralized frontal wave, which appeared to spread over the right side for the successful stops only. Moreover, at this latency, the amplitude of the signal was statistically significant on fewer electrodes in the OFF condition than in the ON condition. The P300 seemed to be more right lateralized in the OFF condition in both SS and US conditions. It involved slightly more statistically significant electrodes in the right hemisphere in the OFF condition than in the ON condition, where more electrodes from the left hemisphere were activated significantly.

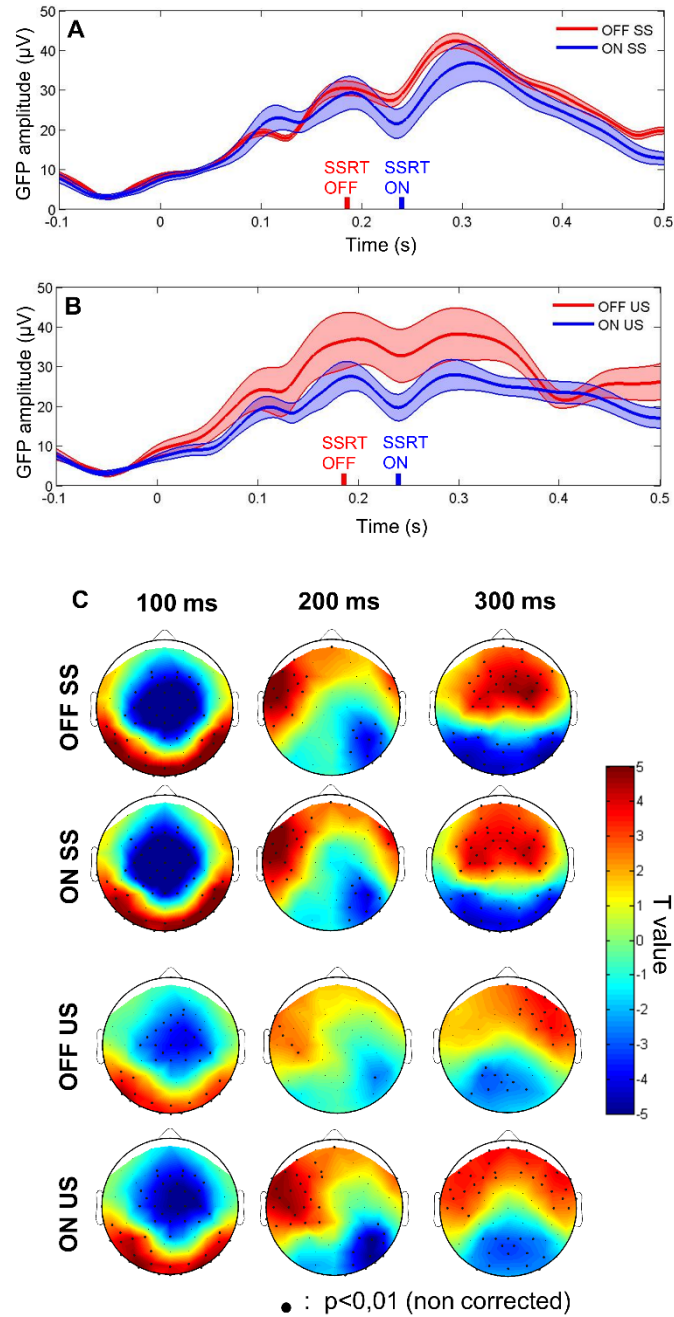


Figure 3: Grand average of the global field power (low-pass filtered at 10 Hz) (\pm SEM) for the different conditions: ON stimulation (in red) and OFF stimulation (in red) A. in the Successful Stop Trials and B. in the Unsuccessful Stop trials. C. Scalp topographies of the data in ON and OFF stimulation conditions for SS and US trials at three latencies: 100 ms (time window: 75-125 ms), 200 ms (time window: 175-225 ms) and 300 ms (time window: 275-325 ms). Significant (0.01 uncorrected) sensors are indicated by dots in bold.

Source reconstruction

Group source localization allowed clarifying the network involved in the generation of ERP components N200 and P300 for the 2 conditions of stimulation for successful stops (Figures 4A & 4B). At the latencies of the N200, activation was mainly located on the left inferior lateral occipital cortex, the posterior dorsal ACC and the pre-SMA, as well as on the right superior part of the IFG (in the OFF DBS condition). At the latency of the P300, the activity was stronger in the pre-SMA and posterior dorsal ACC, and extended frontally to the bilateral IFG (on their superior parts) and the DLPFC on the right hemisphere for the OFF DBS condition. There was also activity on the medial inferior and right lateral temporal cortex with DBS OFF.

When comparing ON and OFF DBS conditions for the successful stops (Figure 4C), the only significant effect of STN-DBS was a decrease of cortical activity in a limited number of regions. At the latency of the N200, STN-DBS decreased the activity in small parts of the right dorso-medial prefrontal cortex and the right lateral occipital cortex. At the latency of the P300, STN-DBS decreased more the activity in the right hemisphere, the superior lateral parietal cortex, the IFG, the DLPFC and the dorso-medial prefrontal cortex.

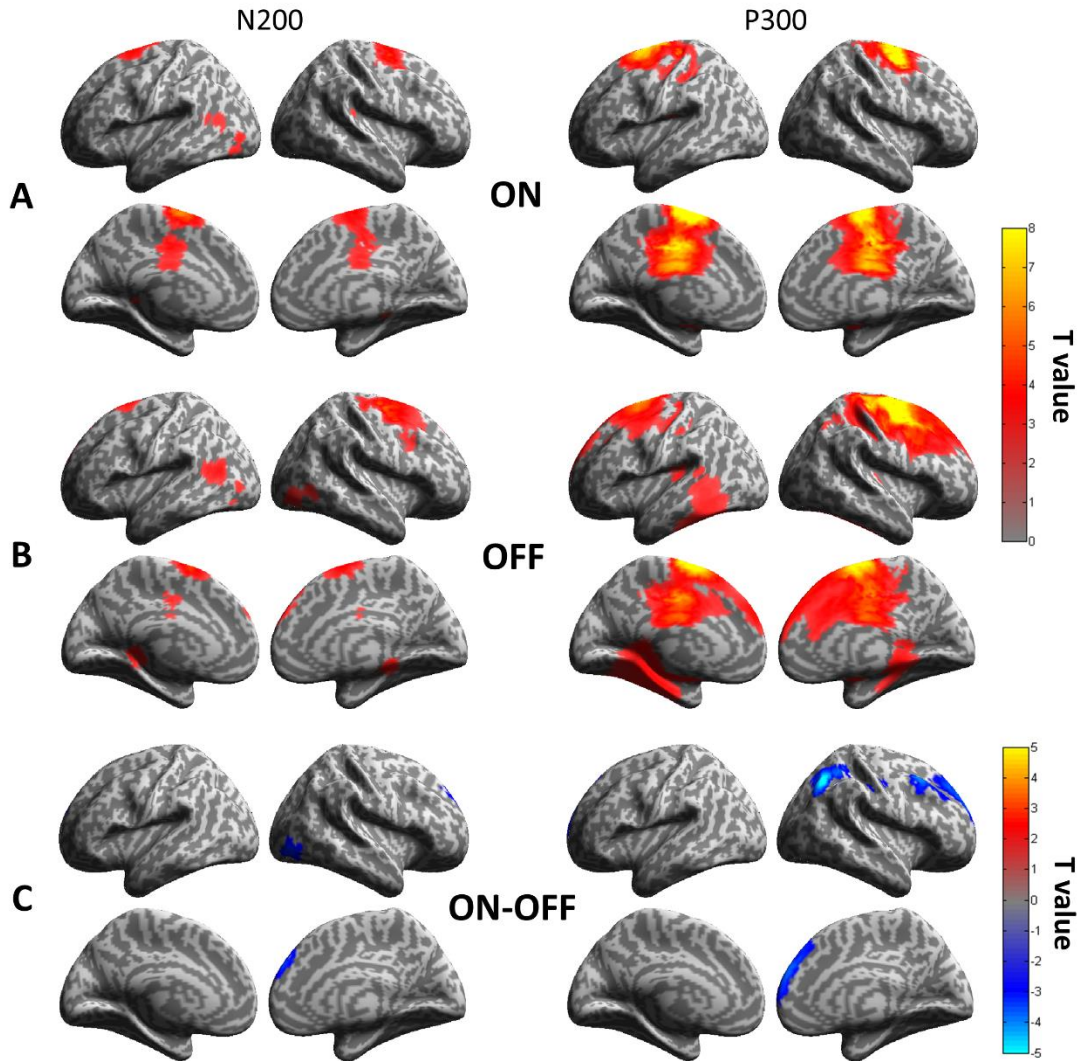


Figure 4: Source reconstruction for successful stop trials. The activated areas common to the 12 patients significantly ($p < 0.005$) are reported as T values on the cortical surface on the 2 windows of interest (N200 and P300). A. ON DBS condition. B. OFF DBS condition. C. ON-OFF DBS condition. The blue areas correspond to stronger activations in OFF than ON stimulation conditions.

DCM

The fit of ERPs corresponding to Successful Stop trials by DCM explained 78.2% of the variance (average over all the models and subjects). When comparing the 9 models using Bayesian model selection, we found that the modulation of the efferent connections from the BG could explain the data with the highest evidence (49% of exceedance probability).

The most probable family of models was the family with modulations of connections with the BG involving both the IFG and preSMA/dACC (Figure 5).

After Bayesian model averaging, the connection whose modulation by DBS was the most reproducible across patients was the efferent connection from the BG to the right IFG whose strength was decreased with DBS ($p=0.0181$, paired t-test). The source time series averaged across models of the winning family were computed (Figure 6). The N200 seemed to be produced mainly by the preSMA/dACC and was not modulated by the stimulation. At the P300 latency, the preSMA/dACC, the basal ganglia and the bilateral IFG were the most modulated by the stimulation, but significance was obtained only in the right IFG.

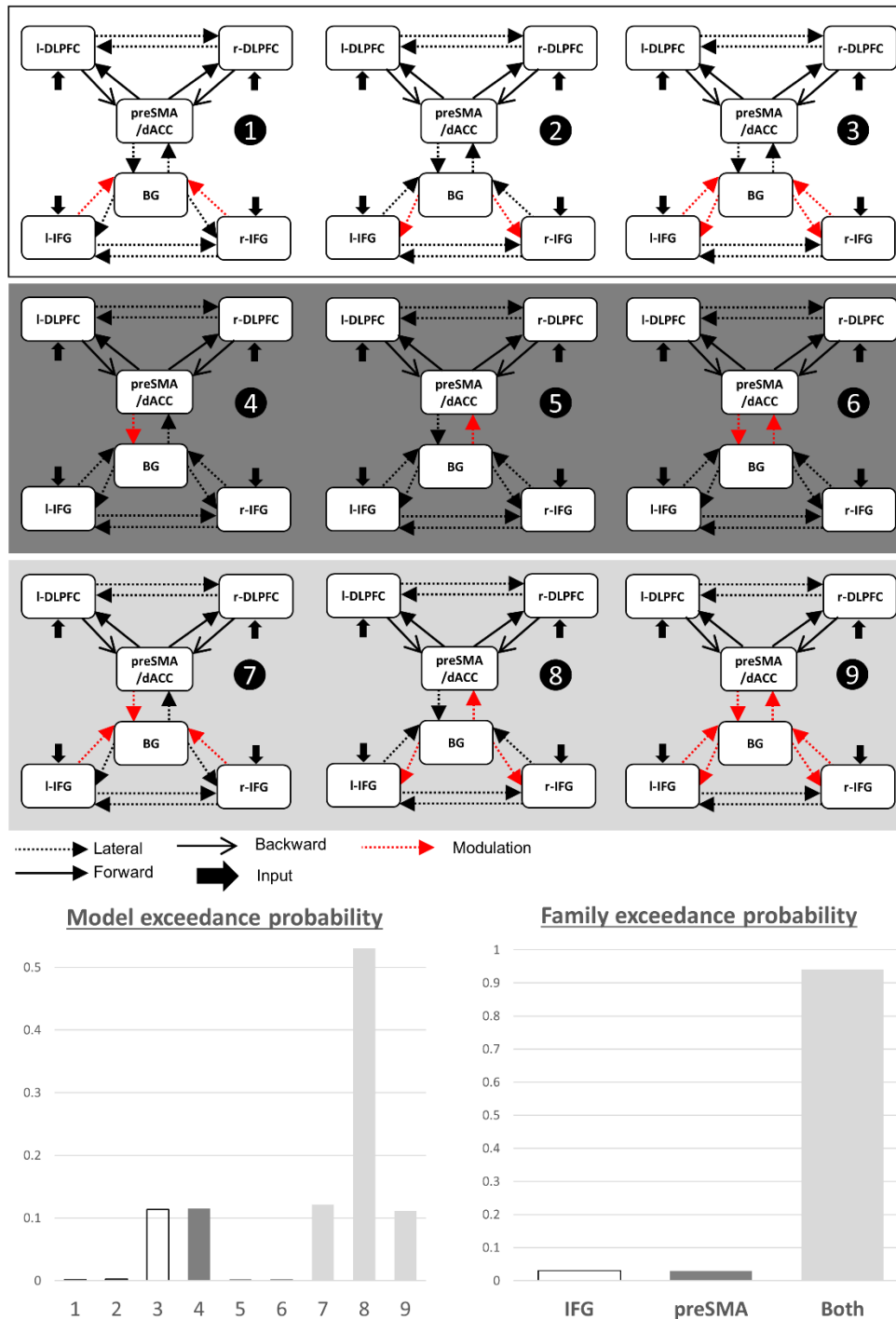


Figure 5: Models tested by DCM on the successful Stop trials for both conditions of DBS. The 9 tested models were grouped by families depending on the entry to the basal ganglia on which the modulation by DBS was tested: either the inferior frontal gyrus (IFG) or the pre-supplementary motor area (preSMA) / dorsal anterior cingulate cortex (dACC). Bayesian model selection results are displayed for each model and each family of models. DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex; BG: basal ganglia.

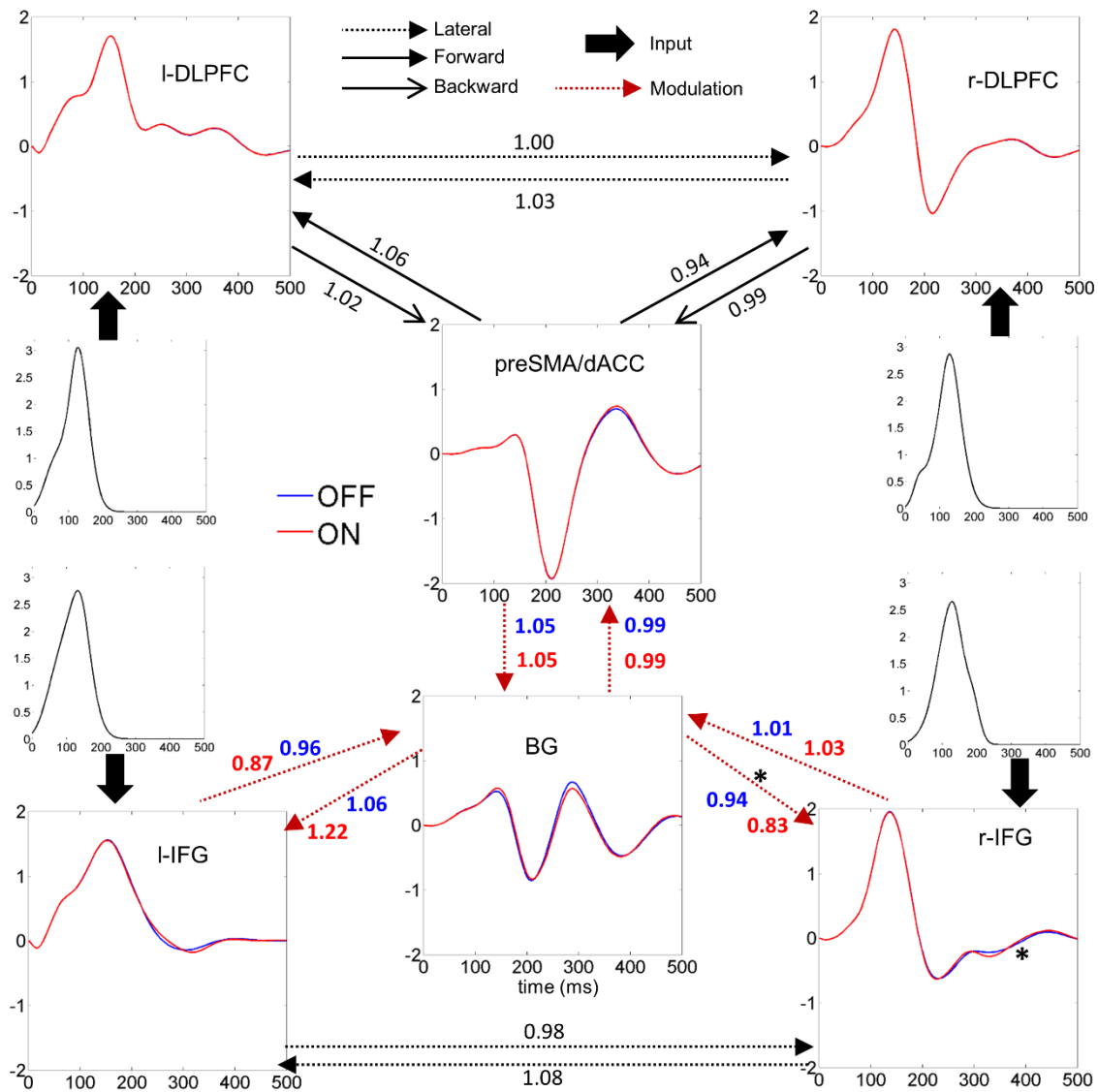


Figure 6: Group averaged DCM time series and effective connectivity on the most probable family (after Bayesian model selection), averaged over the 3 models of this family. Connectivity weights from the Bayesian model averaging posteriors are indicated on each arrow (exponential of the mean connectivity over all the patients). Asterisk stands for $p < 0.05$ in a paired t-test between stimulation conditions (on the amplitude time series and connectivity weights).

Discussion

We studied the network effects of STN-DBS in treatment resistant patients with obsessive-compulsive disorder on motor inhibition during a stop signal task. STN-DBS decreased inhibitory performances, increased impulsivity and modulated ERPs of motor inhibition. The cortical sources of ERPs had their activity modulated by STN-DBS, which could be explained by modulations of effective connectivity of the inhibition network.

Lesions of the STN were shown to shorten the reaction times to Go signals and to impair the inhibition performance in rats (Eagle et al., 2008). We obtained similar effects of STN-DBS: the reaction times and the SSD decreased, whereas the SSRT increased. The observed increase of impulsivity is consistent with a previous study where bilateral STN-DBS in Parkinsonian patients induced a shortening of the reaction times in conflict situations (Wylie et al., 2010). STN-DBS was also shown to reduce the beta band synchronization, which may control the trade-off between voluntary movement and suppression of prepotent responses, and thereby has an effect on the observed impulsivity increase (Brittain et al., 2014). However, because patients with obsessive-compulsive disorder show psychomotor slowing, as reflected in the SST with reaction times longer than in healthy subjects (Chamberlain et al., 2006; Krikorian et al., 2004; Penadés et al., 2007), it turns out that the observed increase of impulsivity could be beneficial.

Patients with obsessive-compulsive disorder are thought to have motor inhibitory performances close to healthy subjects (Ruchow et al., 2007). Here we showed that those performances were decreased with STN-DBS, but with no significant effects of STN-DBS on the oddball (conflict effect due to visualization of the rare Stop cue) and on the preparation costs that reflect proactive inhibition (results not shown). Therefore, the alteration of motor inhibition is probably due to an effect of the stimulation on the reactive inhibition alone. The lack of effect of STN-DBS on proactive control has been reported before (Mirabella et al., 2012). STN-DBS could even improve proactive inhibition in Parkinsonian patients (Obeso et al., 2013). In another recent study (Favre et al., 2013), stimulated Parkinsonian patients reacted more automatically to Go cues but they gained

back an appropriate control on their actions in the STOP trials by selectively modulating the proactive inhibition. In the interpretation of the authors of this study, the STN-DBS re-established the executive internal control on the tonic resting state proactive inhibition.

Our main observed correlate of STN-DBS effect on motor inhibition ERPs was a reduction of the P300 amplitude, which was accompanied by a delay of the P300 peak latency. In a Go/NoGo study, the NoGo P300 had a lower amplitude in highly impulsive patients (Ruchow et al., 2008) suggesting that the observed decrease of P300 amplitude could be linked to the increase of impulsivity. This amplitude modulation and the higher delay of those ERPs could explain the decrease of inhibition performances observed when stimulating the STN, the inhibition processes taking longer to complete. The N200 is probably associated to the reactive inhibition because its latency is close to the SSRT. In contrast, the latency of the P300 may be too late to have a causal role on inhibition. The P300 is thus more likely to occur during the maintenance of inhibition, its completion or the monitoring of inhibitory processes.

fMRI studies already revealed some regions activated by the Stop processes: the right IFG, the posterior temporal areas (Swann et al., 2012), the preSMA/dACC, the parietal cortex (Aron and Poldrack, 2006), the precuneus and the DLPFC (Sharp et al., 2010). The sources estimated from EEG in our study included some of those areas, with the preSMA/dACC activated at the latency of the SSRT. This result confirmed the implication of these regions in the reactive inhibition network. The DLPFC and the IFG were activated later on, suggesting that they are more involved in the maintenance and monitoring of the inhibition than in its initiation. The activity of the inhibition network was decreased by the STN-DBS mainly in the right hemisphere around the DLPFC, the superior part of the IFG and the superior lateral parietal cortex. Because the DLPFC is supposed to be hyperactive in obsessive-compulsive patients in a task requiring cognitive control (Schlösser et al., 2010), one can speculate that a mode of action of STN-DBS to decrease obsessive-compulsive symptoms could be the reduction of the feedback control of frontal areas, such as the DLPFC, in goal directed behaviours.

To interpret further the ERPs, we used DCM to model the change of effective connectivity with STN-DBS. We tested a simplified network including 6 ROI and 14 connections, according to the main assumptions of the models developed in (Aron, 2011; Chambers et al., 2009; Wiecki and Frank, 2013). We compared 9 models differing by the DBS induced modulation upon connectivity. Using Bayesian selection, we found that the more reproducible effects on inhibition network of STN-DBS may be a modulation of efferent connections from the basal ganglia to the cortex. Although DCM for EEG is not precise enough to clearly disentangle the biophysical mechanisms of action of DBS, it adds some evidence that DBS could modulate specifically orthodromic axons from the STN up to the thalamus output towards cortical areas. Disruption of the STN activity by DBS could explain the modulation of these efferent connections. The connection with the more reproducible modulation across patients was the connection from the basal ganglia to the right IFG. This region is a key node of inhibition networks, which could explain the observed decrease of performance with DBS.

In conclusion, this work was the first assessment of the impact of STN-DBS in patients with obsessive-compulsive disorder using EEG. We showed that STN-DBS had distributed effects on the network of motor inhibition, with the main effect to decrease inhibition-related responses. These new findings are very interesting to understand the neuronal correlates of motor inhibition, but cannot fully explain the clinical response to STN-DBS. To address this issue, it would be relevant in the future to apply similar methods in tasks involving obsessive-compulsive symptoms provocations or inhibition and control of intrusive thoughts. Such studies could probably relate modulation of connectivity to the reduction of symptoms by DBS, and therefore would help to better understand the pathophysiology of obsessive-compulsive disorders.

Acknowledgements

We thank Sylvain Harquel for his assistance in EEG recordings, and David Rudrauf and Pierre Deman for their help in data processing and programming.

Funding

This study was funded by “Agence Nationale pour la Recherche”, grant ANR-14-CE13-0030-01 “Physiobs”. IRMaGe and Grenoble Neurophysiology facilities were partly funded by the French program “Investissement d’Avenir” run by the “Agence Nationale pour la Recherche”; grant “Infrastructure d’avenir en Biologie Santé - ANR-11-INBS-0006”. Dr David is funded by Inserm.

Conflict of interest disclosure

Prs Polosan and Chabardès received conference fees from Medtronic. Other authors declare no conflict of interest.

References

- Aron AR, Poldrack RA. Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *Journal of Neuroscience* 2006; 26: 2424–2433.
- Aron AR. From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry* 2011; 69: e55–68.
- Ballanger B, van Eimeren T, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Boulinguez P, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann Neurol* 2009; 66: 817–824.
- Band GPH, van der Molen MW, Logan GD. Horse-race model simulations of the stop-signal procedure. *Acta Psychol (Amst)* 2003; 112: 105–142.
- Bastin J, Polosan M, Piallat B, Krack P, Bougerol T, Chabardès S, et al. Changes of oscillatory activity in the subthalamic nucleus during obsessive-compulsive disorder symptoms: Two case reports. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 2014
- Benis D, David O, Lachaux J-P, Seigneuret E, Krack P, Fraix V, et al. Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease. *NeuroImage* 2014; 91: 273–281.
- Braber den A, van 't Ent D, Cath DC, Wagner J, Boomsma DI, de Geus EJC. Brain activation during cognitive planning in twins discordant or concordant for obsessive-compulsive symptoms. *Brain* 2010; 133: 3123–3140.
- Brittain J-S, Sharott A, Brown P. The highs and lows of beta activity in cortico-basal ganglia loops. *European Journal of Neuroscience* 2014; 39: 1951–1959.

- Campbell MC, Karimi M, Weaver PM, Wu J, Perantie DC, Golchin NA, et al. Neural correlates of STN DBS-induced cognitive variability in Parkinson disease. *Neuropsychologia* 2008; 46: 3162–3169.
- Cavanagh JF, Wiecki TV, Cohen MX, Figueroa CM, Samanta J, Sherman SJ, et al. Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nat Neurosci* 2011
- Chabardès S, Polosan M, Krack P, Bastin J, Krainik A, David O, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: subthalamic nucleus target. *World Neurosurg* 2013; 80: S31.e1–8.
- Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Robbins TW, Sahakian BJ. Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *American Journal of Psychiatry* 2006; 163: 1282–1284.
- Chambers CD, Garavan H, Bellgrove MA. Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 631–646.
- Chikazoe J, Jimura K, Hirose S, Yamashita K-I, Miyashita Y, Konishi S. Preparation to inhibit a response complements response inhibition during performance of a stop-signal task. *Journal of Neuroscience* 2009; 29: 15870–15877.
- David O, Kiebel SJ, Harrison LM, Mattout J, Kilner JM, Friston KJ. Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. *NeuroImage* 2006; 30: 1255–1272.
- 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.
- Eagle DM, Baunez C, Hutcheson DM, Lehmann O, Shah AP, Robbins TW. Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cereb Cortex* 2008; 18: 178–188.
- Favre E, Ballanger B, Thobois S, Broussolle E, Boulinguez P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus, but not dopaminergic medication, improves proactive inhibitory control of movement initiation in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2013; 10: 154–167.
- Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 2007; 318: 1309–1312.
- Frank MJ. Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw* 2006; 19: 1120–1136.
- Hanes DP, Patterson WF, Schall JD. Role of frontal eye fields in countermanding saccades: visual, movement, and fixation activity. *J Neurophysiol* 1998; 79: 817–834.
- Haynes WIA, Haber SN. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *Journal of Neuroscience* 2013; 33: 4804–4814.
- Hershey T, Campbell MC, Videen TO, Lugar HM, Weaver PM, Hartlein J, et al. Mapping Go-No-Go performance within the subthalamic nucleus region. *Brain* 2010
- Huster RJ, Enriquez-Geppert S, Lavalée CF, Falkenstein M, Herrmann CS. Electroencephalography of response inhibition tasks: functional networks and cognitive contributions. *Int J Psychophysiol* 2013; 87: 217–233.
- Jahanshahi M, Ardouin CM, Brown RG, Rothwell JC, Obeso J, Albanese A, et al. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123 (Pt 6): 1142–1154.
- Jahanshahi M. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on inhibitory and executive control over prepotent responses in Parkinson's disease. *Front. Syst. Neurosci.* 2013; 7: 118.
- Koessler L, Maillard L, Benhadid A, Vignal J-P, Braun M, Vespignani H. Spatial localization of EEG electrodes. *Neurophysiol Clin* 2007; 37: 97–102.

Kok A, Ramautar JR, De Ruiter MB, Band GPH, Ridderinkhof KR. ERP components associated with successful and unsuccessful stopping in a stop-signal task. *Psychophysiology* 2004; 41: 9–20.

Krikorian R, Zimmerman ME, Fleck DE. Inhibitory control in Obsessive-Compulsive Disorder. *Brain Cogn* 2004; 54: 257–259.

Litvak V, Friston K. Electromagnetic source reconstruction for group studies. *NeuroImage* 2008; 42: 1490–1498.

Logan GD, Cowan WB. On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review* 1984; 91: 295.

Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter M-L, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008; 359: 2121–2134.

Mirabella G, Iaconelli S, Romanelli P, Modugno N, Lena F, Manfredi M, et al. Deep brain stimulation of subthalamic nuclei affects arm response inhibition in Parkinson's patients. *Cerebral Cortex* 2012; 22: 1124–1132.

Obeso I, Wilkinson L, Rodríguez-Oroz MC, Obeso JA, Jahanshahi M. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus has differential effects on reactive and proactive inhibition and conflict-induced slowing in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2013; 226: 451–462.

Penadés R, Catalán R, Rubia K, Andrés S, Salamero M, Gastó C. Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 404–410.

Penny WD, Stephan KE, Daunizeau J, Rosa MJ, Friston KJ, Schofield TM, et al. Comparing families of dynamic causal models. *PLoS Comput Biol* 2010; 6: e1000709.

Ramautar JR, Kok A, Ridderinkhof KR. Effects of stop-signal modality on the N2/P3 complex elicited in the stop-signal paradigm. *Biol Psychol* 2006; 72: 96–109.

Roth RM, Saykin AJ, Flashman LA, Pixley HS, West JD, Mamourian AC. Event-related functional magnetic resonance imaging of response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 901–909.

Ruchow M, Groen G, Kiefer M, Hermle L, Spitzer M, Falkenstein M. Impulsiveness and ERP components in a Go/Nogo task. *J Neural Transm* 2008; 115: 909–915.

Ruchow M, Reuter K, Hermle L, Ebert D, Kiefer M, Falkenstein M. Executive control in obsessive-compulsive disorder: event-related potentials in a Go/Nogo task. *J Neural Transm* 2007; 114: 1595–1601.

Schlösser RGM, Wagner G, Schachtzabel C, Peikert G, Koch K, Reichenbach JR, et al. Fronto-cingulate effective connectivity in obsessive compulsive disorder: a study with fMRI and dynamic causal modeling. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 1834–1850.

Sharp DJ, Bonnelle V, De Boissezon X, Beckmann CF, James SG, Patel MC, et al. Distinct frontal systems for response inhibition, attentional capture, and error processing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 6106–6111.

Swann NC, Cai W, Conner CR, Pieters TA, Claffey MP, George JS, et al. Roles for the pre-supplementary motor area and the right inferior frontal gyrus in stopping action: electrophysiological responses and functional and structural connectivity. *NeuroImage* 2012; 59: 2860–2870.

van den Wildenberg WPM, van Boxtel GJM, van der Molen MW, Bosch DA, Speelman JD, Brunia CHM. Stimulation of the subthalamic region facilitates the selection and inhibition of motor responses in Parkinson's disease. *J Cogn Neurosci* 2006; 18: 626–636.

Verbruggen F, Logan GD. Models of response inhibition in the stop-signal and stop-change paradigms. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 647–661.

Wiecki TV, Frank MJ. A computational model of inhibitory control in frontal cortex and basal ganglia. *Psychological Review* 2013; 120: 329–355.

Wylie SA, Ridderinkhof KR, Elias WJ, Frysinger RC, Bashore TR, Downs KE, et al. Subthalamic nucleus stimulation influences expression and suppression of impulsive behaviour in Parkinson's disease. *Brain* 2010; 133: 3611–3624.

6.3 Etude de l'effet de la SCP sur le comportement dans la TSS

Les résultats comportementaux de notre première étude peuvent paraître en contradiction avec plusieurs études antérieures qui ont montré des améliorations de l'inhibition dans une tâche de TSS avec la stimulation du NST (van den Wildenberg *et al.*, 2006), (Mirabella *et al.*, 2012), (Swann *et al.*, 2011) (voir le paragraphe 3.4 dans la partie précédente), même si quelques autres études ont trouvé un effet similaire à celui que nous avons montré (Obeso *et al.*, 2013).

6.3.1 Résumé

Pour étudier cette contradiction apparente, nous avons réalisé une méta-analyse regroupant les résultats de plusieurs publications antérieures dans la TSS chez des patients implantés dans le NST. Nous avons tenté d'approfondir la suggestion d'une étude précédente qui proposait que l'effet de la SCP du NST sur les performances dans la TSS pourrait dépendre de la performance de base des patients dans la TSS (Ray *et al.*, 2009). En comparant les effets de la SCP ON versus OFF dans toutes ces études, nous avons pu mettre en évidence une corrélation significative ($p=0.0087$) entre les performances dans ces deux états, observation qui a fait l'objet de la rédaction d'une lettre à l'éditeur (cf ci-dessous).

Cette étude montre que l'effet de la SCP du NST sur les performances à l'inhibition motrice dans la TSS serait fortement dépendant de la performance du patient sans stimulation (état OFF). Les données que nous avons acquises chez les TOC ont été nécessaires à ces conclusions afin d'avoir des patients avec des performances en OFF SCP assez éloignées de celles de patients parkinsoniens, et ainsi mieux percevoir la corrélation observée dans cet article.

Cette étude montre aussi une certaine prédictibilité des effets de la SCP chez les patients TOC et parkinsoniens. Ainsi, la TSS pourrait être utilisée comme marqueur avant l'implantation afin de déterminer les modulations qui seront induites par la SCP sur l'inhibition motrice réactive.

Cette corrélation que nous avons montrée est d'autant plus intéressante qu'elle permet de définir un effet uniforme de l'effet de la SCP du NST dans l'inhibition motrice dans deux pathologies différentes. Ainsi, la SCP du NST pourrait moduler les réseaux impliqués dans la TSS et développés au paragraphe précédent (dans l'Article 1) de manière uniforme chez des patients parkinsoniens et TOC malgré les affections différentes de ces réseaux dans ces deux pathologies et les positionnements ciblant des régions différentes du NST (ce qui pourrait par ailleurs modifier l'effet de la SCP dans l'inhibition (Hershey *et al.*, 2010)) pour ces deux pathologies. Malgré ces considérations, en condition ON, la variance entre les TRSS était plus faible que en condition OFF, suggérant une uniformisation de l'effet de la SCP sur l'inhibition dans la TSS.

On peut alors imaginer que sous SCP ON, les patients parkinsoniens et TOC ayant des performances plus uniformes, serait dans un état comportemental dans la TSS conduit et dirigé par la stimulation cérébrale et son effet sur les réseaux de l'inhibition. Cette hypothèse de modifications comportementales dirigées quasi-exclusivement par la SCP pourrait être testée par d'autres méta-analyses comportementales sur d'autres tâches, comme par exemple la tâche de contrôle cognitif de Stroop qui mettent en jeu quelques régions similaires (cf paragraphe 4.4.2 de l'Etat de l'Art).

6.3.2 Lettre à l'Editeur

STN DBS effect on Stop Signal Reaction Time in the Stop Signal Task

STN DBS effect on Stop Signal Reaction Time in the Stop Signal Task

Astrid Kibleur¹, Mircea Polosan^{1,2}, Olivier David¹

¹ EA 4617 Fonctions Cérébrales et Neuromodulation, Grenoble Institut des Neurosciences, Université Joseph Fourier, 38000 Grenoble, France

² Clinique Universitaire de Psychiatrie, Pôle Psychiatrie Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire, 38000 Grenoble, France

Motor inhibition is an important parameter to control when studying subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS). However, there is an apparent contradiction in the results reported on STN DBS effects in the stop signal task (SST) in Parkinson's disease (PD) patients (van den Wildenberg *et al.*, 2006), (Ray *et al.*, 2009), (Swann *et al.*, 2011), (Obeso *et al.*, 2013), (Mirabella *et al.*, 2012). Three studies concluded that DBS improves inhibition performances, the two others conclude the opposite.

Recently, we have found an impairment of inhibition performances in Obsessive Compulsive Disorders (OCD) patients implanted with STN DBS in the SST (in press). The main difference with PD patients is that OCD patients have better baseline performances (before electrodes implantation) in the SST.

Knowing that unilateral STN DBS effects might be linked to the patients' baseline performances (Ray *et al.*, 2009), we compared the inhibitory performances ON and OFF stimulation in those six studies.

In the SST (visual cues), inhibition performance is evaluated with the Stop Signal Reaction Time (SSRT) representing the duration of the inhibition process. In the SST used here, the delay between the presentation of the Go cue (prompting the subject to respond) and the Stop cue (to which he/she should try to withhold his movement) is updated iteratively after each trial to have a convergence of Stop trial success of 50%. The computation of the SSRT is the difference between Go reaction times and the mean of those delays.

In the studies considered here, the data reported are the ones given by the respective authors. When available, we grouped the patients' data in two groups of performance (bad SSRT versus good SSRT OFF stimulation). DBS was bilateral for all the studies except one where only unilateral stimulation were used (Ray *et al.*, 2009) and another where 2 patients were stimulated unilaterally (van den Wildenberg *et al.*, 2006). One study was not used for the linear regression (Obeso *et al.*, 2013) because it showed outlier value.

The SSRT with DBS ON across studies were significantly correlated to the values OFF stimulation (correlation coefficient of 0.81, $p=0.0087$) (Fig.1).

The STN being a functionally heterogeneous structure, differences between results could be linked to differences in implantation sites: dorsal versus ventral part of the STN. However, it has been shown that these different localizations do not change the SSRT (Mirabella *et al.*, 2012). If we hypothesize that STN DBS induces an interruption of STN activity (overactive in PD and OCD patients) and replaces it by regular bursts, inhibition could use another path to reach the thalamus and stop the motor action leading to a predictable normalization of patients behaviors in the SST.

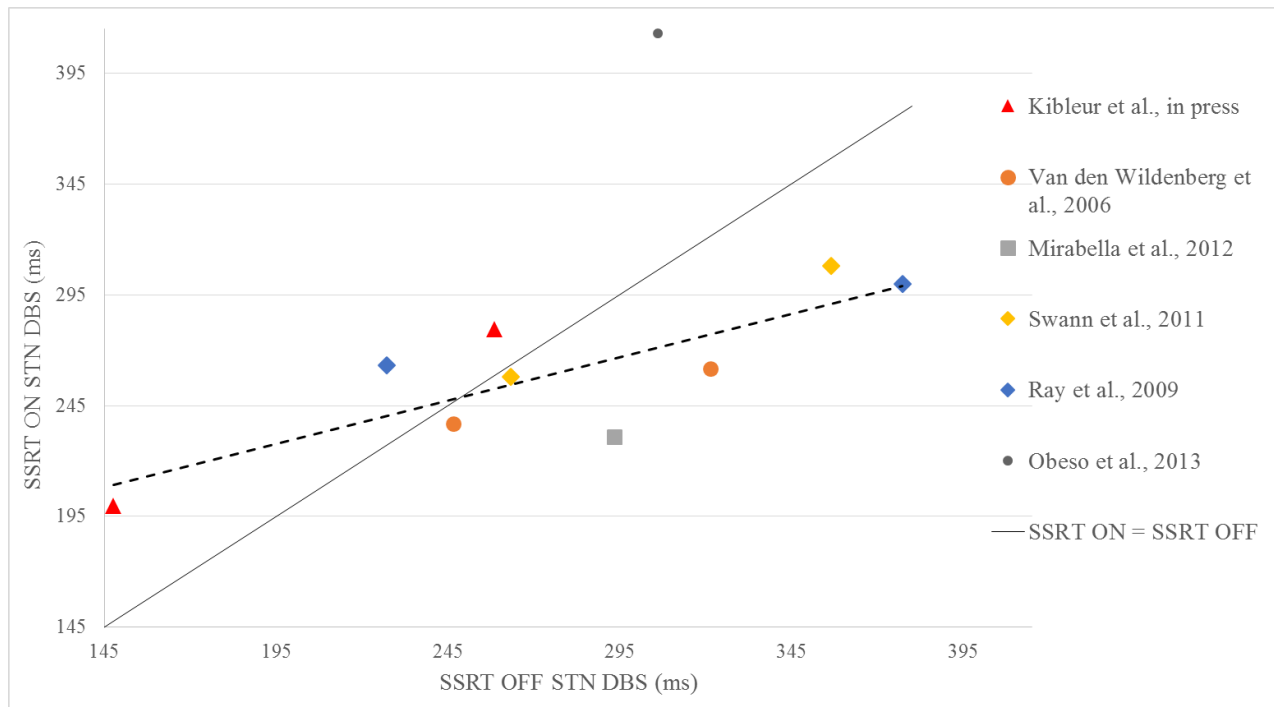


Figure 1: Stop Signal Reaction Time (SSRT) with subthalamic Deep Brain Stimulation (DBS) ON versus DBS OFF of six studies. For 4 studies, data were grouped into two groups of the same number of patients depending on the SSRT OFF DBS (short SSRT and fast SSRT groups). The last two studies only provided a group average value, therefore we could not subdivide their data.

Bibliography

1. Van den Wildenberg WPM, van Boxtel GJM, van der Molen MW, et al. Stimulation of the subthalamic region facilitates the selection and inhibition of motor responses in Parkinson's disease. *J. Cogn. Neurosci.* 2006;18(4):626–36.
2. Ray NJ, Jenkinson N, Brittain J, et al. The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: evidence from deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2009;47(13):2828–34
3. Swann N, Poizner H, Houser M, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus alters the cortical profile of response inhibition in the beta frequency band: a scalp EEG study in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 2011;31(15):5721–9.
4. Obeso I, Wilkinson L, Rodríguez-Oroz M-C, et al. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus has differential effects on reactive and proactive inhibition and conflict-induced slowing in Parkinson's disease. *Exp. brain Res.* 2013;226(3):451–62.
5. Mirabella G, Iaconelli S, Romanelli P, et al. Deep brain stimulation of subthalamic nuclei affects arm response inhibition in Parkinson's patients. *Cereb. Cortex* 2012;22(5):1124–32.

Chapitre 7

SCP et conflit émotionnel : patients DRT implantés dans l'aire CG25

La deuxième étude EEG conduite au cours de cette thèse a été centrée sur les effets de la SCP de l'aire CG25 chez des patients DRT. Les traitements conventionnels de la dépression étant limités, plus de 30% des patients y étant résistants (Rush *et al.*, 2006), la SCP du CG25 qui montre des taux de réponse de plus de 70% chez ces patients résistants (Kennedy *et al.*, 2011), pourrait représenter une solution thérapeutique. Cependant, elle reste encore très rarement utilisée dans cette pathologie (moins que pour les patients TOC étudiés précédemment) du fait des incertitudes encore grandes sur ses effets dans la dépression. Notre étude sur les effets de la SCP du CG25 sur les réseaux fonctionnels chez les patients DRT contribue à éclaircir ces points.

Connaissant le rôle central de la région CG25 dans les réseaux du conflit émotionnel (Etkin *et al.*, 2006), connaissant également l'hyperactivité des régions traitant les émotions et l'hypoactivité des régions du contrôle limbiques chez ces patients (Anand *et al.*, 2005), nous avons donc choisi une tâche cognitive de Stroop émotionnel. L'hypothèse de départ était que la stimulation de l'aire CG25 modifierait les activations cérébrales et les réseaux impliqués dans une tâche de Stroop émotionnel, et induirait alors des modifications du comportement des patients dans cette tâche. Tout en gardant à l'esprit les limites de ce protocole, et notamment la taille relativement petite de la cohorte étudiée (5 patients), cette étude a cependant permis de nombreuses observations qui pourront s'avérer très utiles à la compréhension des effets thymiques de la SCP de l'aire CG25.

7.1 Résumé

7.1.1 Méthodes

La tâche utilisée est la tâche de Stroop visages avec des blocs émotionnels où le sujet devait identifier l'émotion du visage (joie ou peur) (Etkin *et al.*, 2006) et des blocs contrôles où le sujet devait évaluer le genre du visage neutre (homme ou femme). Dans les deux types de blocs, l'effet Stroop était créé grâce à l'ajout d'un mot distracteur (joie ou peur et homme ou femme réciproquement). Ainsi les essais de la tâche étaient soit congruents (un visage d'homme avec le mot 'homme' inscrit dessus par exemple) soit incongruents (un visage effrayé avec le mot 'joie' inscrit dessus). Par contraste entre ces deux types d'essais, on peut mesurer le traitement du conflit (émotionnel et cognitif) (voir paragraphe 5.2.2). Pour cela on calcule l'effet Stroop (ES). ES est la différence de la moyenne des temps de réaction dans les essais incongruents moins celle des essais congruents.

5 patients DRT (52 ± 4 ans ; 4 femmes) implantés dans l'aire CG25 ont effectué cette tâche en conditions ON et OFF dans la même journée (l'ordre entre ces deux conditions ayant été préalablement randomisé entre les patients). L'évaluation clinique des patients a été effectuée au cours de la tâche avant la première session d'EEG, puis avant la deuxième session et, enfin, à la fin de la deuxième session, afin d'avoir une mesure de l'état émotionnel et anxieux des patients et de son évolution au cours du temps de la session EEG. L'état anxieux était évalué avec l'échelle STAI-A (Spielberger State-Trait Anxiety Inventory). Pour mesurer l'état thymique des patients et leur réactivité (ou intensité) émotionnelle, une échelle de mesure : la MATHyS a été utilisée. Cette échelle qui est divisée en 5 sous-scores est remplie par le patient lui-même et permet d'avoir une mesure de sa réaction face à un stimulus émotionnel, l'état affectif induit et sa régulation (Henry *et al.*, 2008).

Comme décrit précédemment dans la partie de méthodes générales (paragraphe 5.3) et détaillés dans l'article ci-dessous, les signaux EEG ont été prétraités sur EEGLAB, des filtres coupe-bandes individuels adaptés aux harmoniques de stimulation ont été appliqués (pour les données ON et OFF), et une décomposition en composantes indépendantes a été effectuée pour enlever le bruit dû notamment aux artéfacts oculaires. Enfin, les données ont été traitées sur SPM12.

Les potentiels évoqués (PE) d'intérêt ont été moyennés entre patients (sur des régions d'intérêt déterminée individuellement), afin d'étudier l'effet de la SCP sur ces pics (la N170 pour le traitement précoce du visage émotionnel (Luo *et al.*, 2010) et la P300 pour la résolution du conflit). Nous avons ensuite reconstruit les sources de ces PE en utilisant la méthode par a priori multiples essai à essai. Après une analyse statistique factorielle, nous avons pu évaluer les régions modulées significativement par la SCP dans cette tâche.

Enfin, nous avons testé par MCD quelles connexions du réseau modulées par la stimulation permettaient d'expliquer de manière la plus probable, les données enregistrées. Pour cela nous avons établi un modèle du réseau activé par la tâche en nous basant sur les reconstructions de sources effectuées et sur nos connaissances sur les régions activées par la tâche de Stroop et la vision de visages (O'Doherty *et al.*, 2003), (Beckmann *et al.*, 2009), (Sadeh *et al.*, 2010), (Rossion *et al.*, 2012), (Nguyen *et* Cunnington, 2014), et particulièrement celle de visages émotionnels (Breiter *et al.*, 1996). Nous avons testé trois hypothèses de la modulation de la SCP sur ces réseaux : une hypothèse expliquant cette modulation par un effet spécifiquement sur le pôle temporal, une autre l'expliquant par un effet sur le cortex médian postérieur et enfin par une modulation préférentielle du cortex orbito-frontal. Ces trois régions ont été choisies car elles sont impliquées dans les réseaux de la tâche que nous avons établis dans notre modèle et car elles sont connectées et ont des interactions avec la région subgéniale stimulée par la SCP (Johansen-Berg *et al.*, 2008).

7.1.2 Résultats

Les effets Stroop étaient significativement positifs pour chacun des patients, cependant, nous n'avons pas retrouvé d'effet significatif sur la modulation de cet effet par la SCP, mais juste la tendance d'une augmentation de l'effet Stroop avec la SCP. En étudiant les PE, nous avons observé des modulations significatives d'amplitude et de latence induites par la stimulation uniquement sur l'onde précoce N170 (diminution de l'amplitude et délai du pic) mais pas de modulation sur l'onde plus tardive P300 de résolution du conflit. Ceci pourrait également expliquer l'absence d'effet significatif sur l'ES. Contrairement à ce qu'on pourrait attendre, la SCP du CG25 ne semble pas moduler fortement la résolution du conflit dans cette tâche.

La reconstruction de sources nous a montré que les activations autour de 170 ms se situaient dans les régions du traitement des visages du cortex temporal inférieur et les régions limbiques du cortex orbito-frontal médian et du pôle temporal. Nous avons également constaté une activation du cortex cingulaire postérieur et dorsal. L'activation du CCA dorsal serait liée à la présence du conflit du Stroop (Botvinick *et al.*, 1999), (Critchley *et al.*, 2003).

Les modulations observées sur la N170 par la stimulation pourraient être dues à des diminutions d'activité dans les gyri fusiformes bilatéraux (supposés être des générateurs de ce PE), dans le cortex cingulaire postérieur et dans le pôle temporal. On observe également des modulations dans le cortex préfrontal médian, légèrement plus frontales que le CCA subgénéral, ce qui pourrait correspondre à une diminution de l'activité de la région du CG25 avec la SCP, les reconstructions de sources en EEG étant peu précises, tout particulièrement dans les régions profondes et médiales du cerveau. Enfin, la comparaison bayésienne des différents modèles de MCD testés, détaillée dans l'article, a montré que les modèles les plus probables de modulation de connectivité par la stimulation sont ceux impliquant des modulations des connexions efférentes et afférentes des pôles temporaux.

7.1.3 Discussions et Conclusion

Chez les sujets dépressifs, il est couramment observé un déséquilibre entre des régions limbiques ventrales hyperactives et des régions dorsales et frontales de contrôle hypoactives (détaillé dans le paragraphe 4.1.3 de l'Etat de l'Art), et notamment dans la tâche de Stroop émotionnel (Chechko *et al.*, 2013). Les sujets dépressifs ont donc plus de mal à contrôler les processus émotionnels, et particulièrement, face à des distracteurs émotionnels, ils pourraient donc avoir plus de difficultés à ignorer l'information émotionnelle pour rediriger leur attention sur la tâche (Davidson *et al.*, 2002). On peut supposer qu'ils auront donc une plus grande dilution émotionnelle (Fackrell *et al.*, 2013) et donc une diminution de l'effet Stroop (voir paragraphe 4.4.4 de l'Etat de l'Art). Sachant que la SCP de l'aire CG25 permettrait de normaliser les symptômes dépressifs, nous pouvons donc nous attendre à observer une augmentation de l'effet Stroop avec la SCP, cependant cet effet de la SCP sur le comportement n'était pas significatif.

L'effet Stroop est très robuste mais pourrait ne pas être très sensible, car il dépend beaucoup de la stratégie individuelle du patient par ajustement du conflit vitesse/précision par exemple. Le faible nombre de patients évalués est également peu propice à la découverte d'un effet significatif sur la modulation d'une moyenne. Les patients dépressifs auraient, par ailleurs, des effets Stroop (classiques) similaires à ceux de sujets sains (Rogers *et al.*, 2004).

Au niveau de l'étude des PE, les modulations observées avec la SCP de l'aire CG25 concernent les processus précoces de traitement des visages et des émotions et moins les processus plus tardifs de contrôle cognitif et de résolution du conflit. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les processus précoces sont liés à des activations de réseaux sous-corticaux modulés plus rapidement par l'arrêt et le redémarrage de la SCP que les réseaux plus externes de contrôle cortical (Hoyer *et al.*, 2013) responsable des PE plus tardifs (comme la P300) (Hilimire *et al.*, 2015).

Avec la reconstruction de sources, nous avons retrouvé une diminution de l'activité au niveau du cortex frontal ventro-médian avec la SCP de l'aire CG25 comme montré précédemment chez ces patients au repos dans des études en TEP (Mayberg *et al.*, 2005), (Lozano *et al.*, 2008). Cette modulation que nous avons mise en évidence était très précoce car elle apparaissait aux latences de la N170, ce qui suggérait une identification précoce du conflit émotionnel (Zhu *et al.*, 2010) et une activation des régions du contrôle limbique.

L'interférence émotionnelle avec la tâche de résolution du conflit pourrait être liée à la connectivité fonctionnelle entre le CCA dorsal et le cortex cingulaire postérieur (CCP) qui est une zone du réseau du mode par défaut (RMD). Ce réseau, comprenant également le cortex préfrontal médian et le cortex antérieur temporal, sous-tend des processus internes (par opposition aux processus en interaction avec le monde extérieur) ; il est donc désactivé lors de l'exécution d'une tâche (Raichle *et al.*, 2001). Les patients dépressifs auraient des difficultés à se désengager du traitement limbique et du repli de l'attention sur soi-même pour traiter une tâche demandée (Kaiser *et al.*, 2014). Ceci pourrait être lié à des hyperactivation des connectivités fonctionnelles incluant les régions du RMD chez les patients DRT (Favre *et al.*, 2015), (Hamilton *et al.*, 2015). Ceci se traduit notamment dans une tâche de Stroop émotionnel par une hyperactivation du CCP, normalisée par la prise d'un antidépresseur (Fu *et al.*, 2015).

Ainsi, la diminution de l'activité du CCP avec la SCP de l'aire CG25 que nous avons pu observer dans nos reconstructions de sources, pourrait être directement liée à l'amélioration clinique des patients, par diminution de l'hyperactivation de la connexion de l'aire CG25 vers le CCP.

Le pôle temporal est une source de nos modèles de MCD qui regroupe (pour des raisons de résolution spatiale limitée de l'EEG) les activations temporelles antérieures et médiales et les activations de l'amygdale. Le cortex cingulaire rostral et subgénéral possède des connexions fonctionnelles avec cette région jouant un rôle clé dans la résolution du conflit émotionnel dans la tâche étudiée ici (Egner *et al.*, 2008). Nous avons donc testé entre autres, l'hypothèse d'une modulation spécifique de cette région antérieure du cortex temporal par la stimulation de l'aire CG25, et c'est cette hypothèse qui s'est avérée la plus probable. Plus particulièrement, la force de la connectivité effective du pôle temporal au gyrus fusiforme, qui pourrait s'appuyer structurellement sur le faisceau fronto-occipital inférieur (Forkel *et al.*, 2012). Cette connectivité a été diminuée par la SCP ce qui pourrait indiquer une diminution de la modulation émotionnelle de la région inféro-temporale par les régions limbiques (Sabatinelli *et al.*, 2005). Ainsi, la SCP de l'aire CG25 pourrait induire une régulation des feedbacks limbiques (qui modulent l'attention notamment (Vuilleumier, 2005)). La SCP du CG25 chez 9 patients dépressifs, n'a pas montré d'effet sur la reconnaissance des émotions, mais plutôt une diminution de la sur-implication empathique des patients avec les images à valence émotionnelle négative (Merkl *et al.*, 2015). La diminution des feedbacks limbiques par la SCP que nous avons rapportée dans notre étude pourrait donc induire également ce phénomène de diminution de l'empathie par la stimulation.

La SCP est également efficace chez les patients DRT dans d'autres régions (Morishita, Sarah M. Fayad, *et al.*, 2014), la similitude des effets de la SCP entre ces différentes cibles de stimulation pourraient être due à son action sur le MFB (Coenen *et al.*, 2012) et plus largement les réseaux de la récompense (voir le paragraphe 4.1.2 de l'Etat de l'Art). Pour vérifier ces hypothèses, nous pourrions utiliser des méthodes similaires à celles présentées dans cette étude, avec par exemple une tâche activant les réseaux de la récompense.

7.2 Article 3

Stimulation of subgenual cingulate area decreases limbic top-down control on ventral visual stream

Short title: Top-down effect of Cg25 DBS

Astrid Kibleur ¹, Mircea Polosan ^{1,2}, Pauline Favre ^{3,+}, David Rudrauf ¹, Thierry Bougerol ², Stéphan Chabardès ^{1,4}, Olivier David ^{1,*}

¹ EA 4617 Fonctions Cérébrales et Neuromodulation, Grenoble Institut des Neurosciences, Université Joseph Fourier, Grenoble, France

² Clinique Universitaire de Psychiatrie, Pôle Psychiatrie Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France

³ Univ. Grenoble Alpes, Laboratoire Psychologie et NeuroCognition, CNRS UMR 5105, F-38040, Grenoble, France

⁴ Clinique Universitaire de Neurochirurgie, Pôle Tête et Cou, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France

*Corresponding author:

Olivier David, PhD

Grenoble Institut des Neurosciences – Chemin Fortuné Ferrini – Bât EJ Safra – CHU

38700 La Tronche, France

Email: Olivier.David@inserm.fr

Tel: +33 4 56 52 05 86 Fax: +33 4 56 52 05 98

+Current address: Department of Social Neuroscience, Max Planck Institute for Human Cognition and Brain Science, Leipzig, Germany

Abstract

Deep brain stimulation (DBS) of the subgenual cingulate gyrus (area CG25) is beneficial in treatment resistant depression. Though the mechanisms of action of Cg25 DBS remain largely unknown, it is commonly believed that Cg25 DBS modulates limbic activity of large networks to achieve thymic regulation of patients. To investigate how emotional attention is influenced by Cg25 DBS, we assessed behavioural and electroencephalographic responses to an emotional Stroop task in 5 patients during ON and OFF stimulation conditions. We found that the main effect of DBS was a reduction of neuronal responses in limbic regions (temporal pole, medial prefrontal and posterior cingulate cortices) and in ventral visual areas involved in face processing. Using dynamic causal modeling, we showed this remote action of DBS could be explained by a reduced top-down effective connectivity from the amygdalo-temporo-polar complex. Overall, our results indicate that CG25 DBS during the emotional Stroop task causes a decrease of top-down limbic influence on the ventral visual stream itself, rather than a modulation of prefrontal cognitive processes only. Tuning down limbic excitability in relation to sensory processing might be one of the biological mechanisms through which CG25 DBS produces positive clinical outcome in the treatment of resistant depression.

Keywords: Deep brain stimulation; depression; EEG; Stroop effect; anterior cingulate cortex

Introduction

Treatments for major depression are sparse and limited, only 67% of patients achieving remission after up to 4 therapeutic steps (Rush et al. 2006). For very severe patients resistant to conventional treatments, deep brain stimulation (DBS) of targets along the medial forebrain bundle (Coenen et al. 2012), such as the nucleus accumbens, the anterior limb of the internal capsule and the subgenual cingulate gyrus (area CG25), is being evaluated (Morishita et al. 2014). In particular, CG25 DBS shows high response rates (up to 75%) (Kennedy et al. 2011). Depression is associated with hyperactive limbic areas, including the subgenual region due to impaired down-regulating control from prefrontal areas (Anand *et al.* 2005). CG25 DBS has been shown to induce a reduction in resting cerebral blood flow in the subgenual region and in the medial prefrontal areas (Mayberg et al. 2005; Lozano et al. 2008). Given the observed clinical effects in TDR patients, DBS may mitigate an abnormally weak down-regulation of the excitability of limbic circuits by frontal control systems.

An emotional Stroop paradigm is a good candidate to specifically activate prefrontal-limbic circuits (Etkin et al. 2006) and further assess the mechanisms of action of DBS in those patients. Emotional Stroop consists in inducing a conflict between a task goal of emotion recognition from facial expressions and a simultaneously presented prepotent distractor word. For example, when faces showing happy or angry emotions are presented with an emotional word overlapped ('happy' or 'angry'), the automatic and unconscious reading of the word induces a conflict when its emotional valence is opposite to the one expressed by the face and slowing down the response. Conflict would be first detected in the posterior medial frontal cortex (pmMFC) notably the dorsal anterior cingulate cortex (Botvinick et al. 1999; Critchley et al. 2003). Conflict would then be resolved through the inhibitory action of the rostral ACC (rACC) and the subgenual ACC on autonomic limbic processing of the emotional distractor (particularly in the amygdala) (Egner et al. 2008). These limbic regions are implicated in shaping in real-time the routing and traffic of information (and corresponding attentional biases) within the ventral visual stream. Indeed, these structures have been consistently shown to mediate, in the context of visual processing of emotionally loaded information, an ongoing tuning of activity in striate and extrastriate visual regions, specifically for

faces in the lateral occipital cortex (LOC), the fusiform gyrus (FG) and the superior temporal sulcus (STS) (Nguyen and Cunnington 2014). Critically, feedforward and backward interactions take place between the ventral visual areas and the anterior affective system for emotional processing of faces and emotional words (Breiter et al. 1996; Sabatinelli et al. 2005).

Concurrent measurement of event-related potentials (ERP) can serve to quantify and analyze the impact of CG25 DBS on underlying neural processing within the targeted circuits. ERP recorded during the emotional Stroop task (Zhu et al. 2010) feature several components: (i) the P100, an early occipital wave possibly originating from the LOC (Sadeh et al. 2010); (ii) the N170, an occipito-temporal wave from the FG and STS (Nguyen and Cunnington 2014); and (iii) the P300 probably generated by the medial orbitofrontal cortex (OFC) (O'doherty et al. 2003) and ACC (Beckmann et al. 2009). On this basis, we hypothesized that studying ERP modulation by CG25 DBS during the Stroop task would be relevant to investigate, on the one hand how CG25 DBS may alleviate depressive symptoms and thus functionally regulate the limbic system, and on the other hand whether emotional conflict may depend on a modulation of the limbic system per se. To that end, we acquired behavioural and electroencephalographic (EEG) responses in 5 TRD patients treated with CG25 DBS, while they performed an emotional and a control Stroop tasks in conditions of DBS turned ON versus OFF. A recent fMRI study on a similar task in TRD patients concluded that further work was necessary to investigate the involved networks between amygdala, lateral frontal cortex and extrastriate visual region (Chechko et al. 2013). With EEG we could go forward and look at effective connections between these areas, using standard behavioural and ERP analysis across conditions, and refining analyses for selected conditions to study the modulation by CG25 DBS of cortical current densities and effective connectivity. Overall, our results put forward a decrease by CG25 DBS of limbic top-down influence on high-level visual ventral areas, rather than a modulation limited to prefrontal cognitive processes. This is a potential biological underpinning through which CG25 DBS produces clinical outcome in TRD.

Materials and Methods

Patients

Five unipolar TRD patients took part in the study (4 female, 1 male, 4 right handed, mean age at the time of the experiment: 52 ± 4 yo). They were treated by DBS in the subgenual cingulate cortex (CG25) (ClinicalTrials.gov number, NCT01834560) according to a published protocol (Mayberg et al. 2005). The stimulation frequency was 130 Hz, and the amplitude and contacts of stimulation were tuned during several months to have the best clinical effects for every patient (Table 1). The parameters of stimulation were either specified in current intensity (8 mA and pulse width of 125 μ s; 4 mA and pulse width of 234 μ s) or in voltage (5 V and pulse width of 120 μ s; 5 V and 60 μ s; 4.5 V and 120 μ s).

The EEG research protocol was approved by the Ethics Committee of Grenoble University Hospital (N° ID RCB: 2012-A00490-43). All the patients volunteered to participate in the study, gave written informed consent and received no financial support. The patients performed the task with DBS ON and OFF, in a randomized and double-blind order. The beginning of EEG recordings starting one hour after the setting of the stimulation parameters (either ON or OFF) in order to allow some washout of DBS effects. Patients' anxiety was evaluated before each EEG session with the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI-A), and the emotional reactivity with the Multidimensional Assessment of Thymic State (MATHyS) (Henry et al. 2008). STAI-A scores ON and OFF DBS were not significantly different (ON DBS: 31 ± 9 ; OFF DBS: 32 ± 9 ; $p=0.6$, paired sampled t-test). There was no acute changes on mood between the ON and OFF condition, as attested by no subjective perception of mood change. In terms of emotional reactivity (MATHyS), there was no significant change, neither (ON DBS: 116 ± 35 ; OFF DBS: 104 ± 12 ; $p=0.37$ paired sampled t-test).

	HDRS-17 at baseline	HDRS-17 at the study moment	Improvement at the time of the study (%)	DBS duration before EEG session (mo)	RT in ICG trials (ms)		RT in CG trials (ms)	
					OFF	ON	OFF	ON
<i>Patient 1</i>	21	0	100%	72	669	723	594	598
<i>Patient 2</i>	22	7	68%	71	625	668	608	635
<i>Patient 3</i>	31	4	87%	70	753	568	723	532
<i>Patient 4</i>	23	5	78%	39	820	698	692	608
<i>Patient 5</i>	22	9	59%	9	1052	1130	996	1037

Clinical assessment of CG25 stimulation effects on depression in the 5 patients and behavioural assessment of reaction times (RT) in incongruent (ICG) and congruent (CG) trials from the emotional blocks for ON et OFF DBS conditions

HDRS-17: Hamilton Depressive Rating Scale (with 17 items) (the baseline being before DBS implantation)
 DBS: Deep Brain Stimulation; mo: months

Table 1: Clinical and behavioural assessment of CG25 stimulation effects in the patients. Behaviour values reported are the reaction times (RT) in incongruent (ICG) and congruent (CG) trials from the emotional blocks for ON et OFF DBS conditions

Cognitive Task

We used an emotional Stroop task with faces (Figure 1) (Etkin et al. 2006). The pictures of faces (neutral, fearful and happy) were drawn from the Karolinska database (Lundqvist et al. n.d.) and converted into grey scale with normalized histograms. We added an ellipse on the faces to remove the hair and external environment. We added a red word in upper case Arial, size 60 in the center of each picture. The paradigm was split into two emotional blocks followed by two control blocks. The stimuli of the control condition were neutral faces with the French words “FEMME” (WOMAN) and “HOMME” (MAN) written in red as distractors. The goal was to identify the gender of the face. The stimuli of the emotional condition were fearful and happy faces with the French words “JOIE” (HAPPINESS) and “PEUR” (FEAR). The goal was to identify the emotional expression of the face. The stimuli were either congruent (CG: the face and the word had the same valence), or incongruent (ICG: the face and the word had opposite valence). The task was run on E-Prime 2.0 software (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA). Each block was composed of 200 stimuli presented for 1000 ms and then replaced by a centred black fixation cross which appeared for a random time (from 1 to 2 seconds). The stimuli were ordered in a pseudo random order with as many CG as ICG trials. To limit repetition effects, two following trials had two different face identities. The subjects were comfortably seated 74 cm in front of a computer screen

(visual angle of around 20°) and they were asked to answer as quickly and accurately as possible by clicking with their leading hand on a mouse button with left click for male faces (control condition) and happy faces (emotional condition), and right click for female faces (control condition) and fearful faces (emotional condition). Between each block, we allowed the subjects a short break of a few minutes. Before EEG recordings, the patients were trained to the task with a control block (with neutral faces with different identities than the one used in the task).

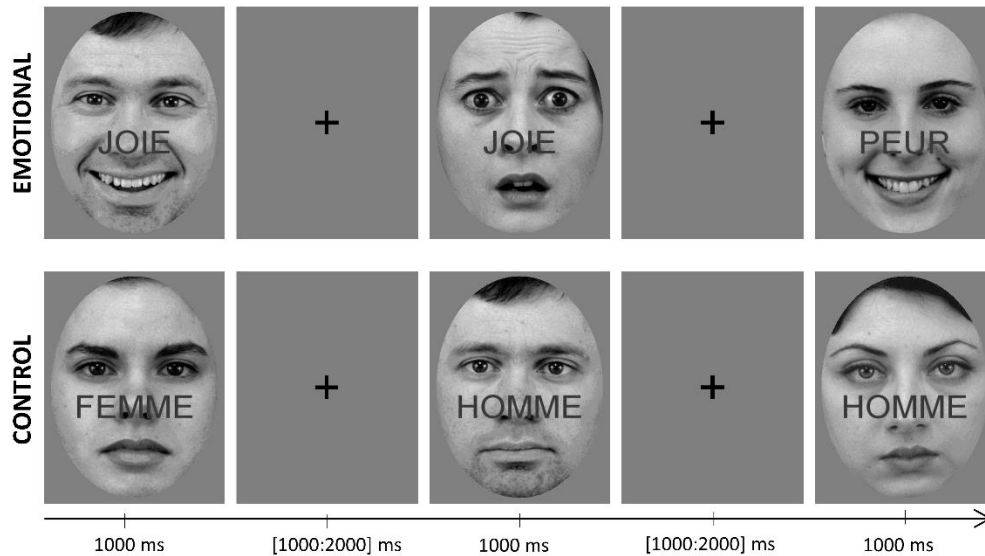


Figure 1: Emotional Stroop task. Example of the stimuli and timeline used in the emotional and in the control tasks: incongruent (opposite valence for the distractor and the face) and congruent (same valence for the distractor and the face) examples of stimuli for both tasks. In each trial, patients had to recognize the type of the face (either woman or man in the control subtask or happy or angry in the emotional subtask) and to click accordingly on the right or left button of a computer mouse. Words were written in red.

Behaviour

The Stroop effect (SE) is based on the fact that in the incongruent trials, the level of cognitive conflict is higher than in the congruent trials because of the opposition between the task relevant stimulus and the distractor word. The Stroop effect is quantified by the difference between the mean reaction time (RT) in the congruent trials and the mean reaction time in the incongruent trials.

To study the effect of DBS on the Stroop effect, we performed an intra-subject analysis on the reaction times in both congruent and incongruent trials. Trials containing errors and omission to respond were removed from EEG and behavioural analyses.

EEG acquisition

EEG activity was recorded using 96 active electrodes embedded in a flexible cap (Acticap, Brain Products, Germany) (sampling rate: 2500 Hz). Two additional electrodes were positioned on the patient forehead to measure the vertical electrooculogram (EOG), and two other electrodes were placed on the neck close to the stimulation leads to measure the artifact of stimulation. The 96 electrode positions on each patient head relative to three fiducial points (nasion, left and right tragus) were manually measured with callipers using an adhoc procedure derived from (Koessler et al. 2007). The positions of the three fiducials and of six well-spaced electrodes (Fp1, Fp2, P3, P4, Cz, Oz) were used to infer the positions of all electrodes after the computation of the affine transform that best fitted onto the head of each subject the canonical EEG cap provided in the Statistical Parametric Mapping software (SPM12, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, www.fil.ion.ucl.ac.uk/software/spm12/). Reference and ground were taken at FCz (midline, central frontal) and AFz (midline, anterior frontal), respectively.

ERP processing

EEG recordings were processed similarly for ON and OFF DBS conditions. EEG signals were band-pass filtered between 0.6 and 40 Hz. Then, four notch filters centred on the harmonics of the stimulation artefact (1 Hz bandwidth) were used to clean the data. Bad channels were visually detected and removed from further analysis. Using EEGLAB software (Delorme and Makeig 2004), EEG time series were downsampled at 250 Hz and two successive independent component analyses (ICA) on the EEG and EOG were performed in order to identify and remove the ocular and muscular artefacts. EEG signals were finally low-pass filtered below 30 Hz, epoched and baseline corrected using the 500 ms before stimulus onset.

The trials were reviewed visually one by one to remove those still showing significant artefacts. The EEG signals were then averaged to obtain the condition-specific ERPs using a common average reference.

We focused the ERP analysis on two components of interest, the N170 (posterior-occipital negative wave associated with face perception peaking around 170 ms) and the P300 (frontal-central positive wave occurring around 440 ms and associated with high level processes of cognitive control). For each trial, the ERP amplitude (β) was estimated using a linear regression of the ERP waveform averaged across conditions on each single trial response (EEGtr):

$$EEGtr(t) = \beta * ERP(t) + \varepsilon(t) \Rightarrow \beta = EEGtr(t) * ERP(t)^T * (ERP(t) * ERP(t)^T)^{-1} \quad (1)$$

where t is peri-stimulus time and ε is an error term of null expectation. For each subject, we entered the β parameters estimated for each trial into two sampled t-tests statistics to compare their values across conditions for congruent and incongruent trials. We could then obtain p-values for each contrast of interest, and find the effects which were significant across patients.

Source reconstruction of ERP

Source reconstruction of ERP was performed on the time interval [-300 600] ms using SPM12 software. We used a group inversion with multiple sparse priors (López et al. 2014) on the single-trials from the 5 patients to have common spatial priors on our cohort (Litvak and Friston 2008). For the computation of the forward model, we used the boundary element method with meshes of the scalp, skull and cortex derived from patients' T1-weighted anatomical MRI. The cortical meshes included the regions of the amygdala and hippocampus with 7861 nodes for the source space (Dumas et al. 2013). To keep on with the intra subject analysis, we computed the inversion for every trial at the latency of the N170 (140-210 ms). Then, the resulting images of sources were created at an isotropic voxel size of 2 mm and smoothed with an isotropic kernel of 8 mm. They were entered into a statistical analysis with the conditions of the task and the patients as the two

factors (equivalent to a fixed effect group analysis). Two resulting T values images were computed: one for the global activation across conditions and subjects, the other with the contrast ON minus OFF condition across subjects for the 2 congruency and emotional/control conditions. The threshold used for the resulting images was $p=0.05$ with family wise error correction.

Dynamical causal modelling

We run a dynamic causal modelling (DCM) analysis (David et al. 2006), where we assumed that CG25 DBS had a structural effect on the network involved by the task, by modifying effective connectivity. To test explicitly this hypothesis, we selected the incongruent emotional condition, which is supposed to engage the network the most because of simultaneous emotional and conflict processing. We modelled the difference of ERPs between the OFF and ON DBS condition by some specific inter-regional connectivity weights. We used the ERP spatial model (as proposed in SPM DCM toolbox) on the [0 600] ms time period, using a Hanning windowing and 11 spatial modes to reduce the dimensionality of the data.

Knowing the identified sources in the emotional blocks and the literature on face perception and Stroop processing, we selected eleven nodes (some nodes were medial, others were bilateral) to model the network involved in the incongruent trials from the emotional blocks. The seven selected regions were localized using MNI coordinates {X;Y;Z} as follows: the primary visual area (V1) {0;-93;0}, the lateral occipital cortex (LOC) {±53;-77;0}, the fusiform gyrus (FG) {±37;-48;-15}, the posterior cingulate cortex (pCC) {0;-46;27}, the temporal pole (TP) {±25;0;-36}, the posterior medial frontal cortex (pmMFC) {0;25;31} and the lateral orbital frontal cortex (OFC) {±50;24;0}. The extrinsic input was applied to V1 because of the visual nature of stimuli.

CG25 being anatomically connected to three nodes of the DCM structure (pmMFC, OFC and TP) (Johansen-Berg et al. 2008), we built nine DCMs decomposed into three families to test which of those areas was the most functionally impacted. The first model of each family considered that CG25 DBS would modulate only the afferent connections to the key area (pmMFC in the first family,

OFC in the second one and TP in the last one). The second model of each family applied the modulation to efferent connections from these areas and the last model considered that DBS modulated both types of connections involving the key area. After parameter optimization, we performed Bayesian model selection on the resulting posterior probabilities (Penny et al. 2010).

Results

Behaviour

The error rate on all conditions was low: $7\% \pm 5\%$ (mean \pm standard deviation). Across emotional and control conditions, the Stroop effect was positive ($p < 0.01$, t-test): SE = 71 ± 37 ms; ICG RT = 768 ± 166 ms; CG RT = 697 ± 169 ms. The effect of CG25 DBS on SE was not significant across patients. However, we observed a tendency towards an increase of SE for the emotional condition with DBS ON for 4 patients out of 5 patients (Table 1): SE OFF = 44 ± 26 ms and SE ON = 73 ± 46 ms. The remaining patient had a SE OFF = 149 ms and a SE ON = 87 ms.

Event-related potentials

We focused the ERP analysis on two time windows in which the two main processes involved in the task were expected to unfold (Figure 2): (i) the early emotional face processing occurring in temporal-posterior regions around 170 ms post stimulus onset; (ii) the later conflict monitoring processing occurring in central and prefrontal regions around 300 ms post stimulus onset. No significant difference was found on those ERP between congruent and incongruent trials. Between 140 and 240 ms, we found the amplitude of the N170 to be significantly reduced across trials with DBS ON vs. OFF ($p < 0.05$, two-sample t-test) for the average of ICG and CG trials and for both emotional and control tasks. No significant effect of CG25 DBS was found on the amplitude of the P300 component. Still, there was a tendency towards a significantly higher P300 amplitude in the OFF versus ON condition for the control condition, this effect being significant in 3 out of the 5

patients ($p < 0.01$, two sample t-test). We focused our further analyses on the N170 because it showed the most significant modulation by CG25 DBS.

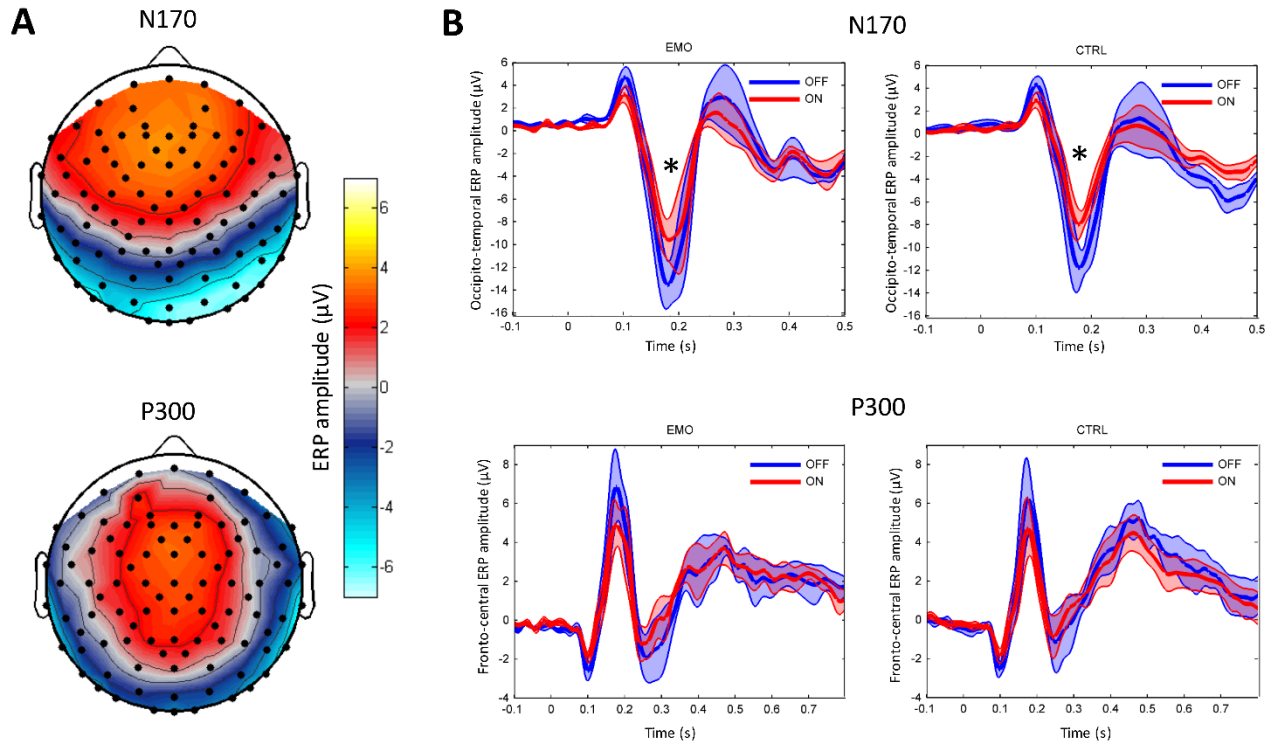


Figure 2: Group event related potentials. A. Scalp topographies of the grand average ERP on all patients and all conditions for the N170 (time window: 140-240 ms) and the P300 (time window: 340-540 ms). B. ERP time series in emotional (EMO) and control (CTRL) conditions with CG25 DBS ON and OFF. N170 ERP are plotted from the temporo-occipital electrodes (the 14 occipital electrodes showing the more negative values on the time interval [140 ms – 240 ms] for every patient) and P300 ERP are plotted from the fronto-central electrodes (the 15 central electrodes showing the more positive values on the time interval [340 ms – 540 ms] for every patient). Asterisk indicates significant ($p < 0.05$) amplitude modulation of the ERPs across patients.

Source reconstruction

We estimated the cortical distribution of current densities for the N170 component for every condition in order to identify the involved network and characterize its modulation by CG25-DBS (Figure 3). The significant activity across all conditions (Figure 3A) encompassed bilaterally: the lateral occipital cortex, extrastriate visual cortices, mostly concentrated on the fusiform gyrus, the

superior temporal sulcus (in particular on the left), the temporal pole (TP) and peri-amygdala regions and the posterior cingulate cortex. Significant activity was also found in prefrontal and limbic cortices, the dorsal anterior cingulate cortex and the medial orbitofrontal cortex. A significantly weaker activity during ON versus OFF CG25 DBS conditions was found in the left and right fusiform gyri, temporal pole (mostly on the right) and posterior cingulate cortex. In addition, CG25 DBS increased the activity of the lateral prefrontal regions and in the right inferior temporal gyrus (Figure 3B).

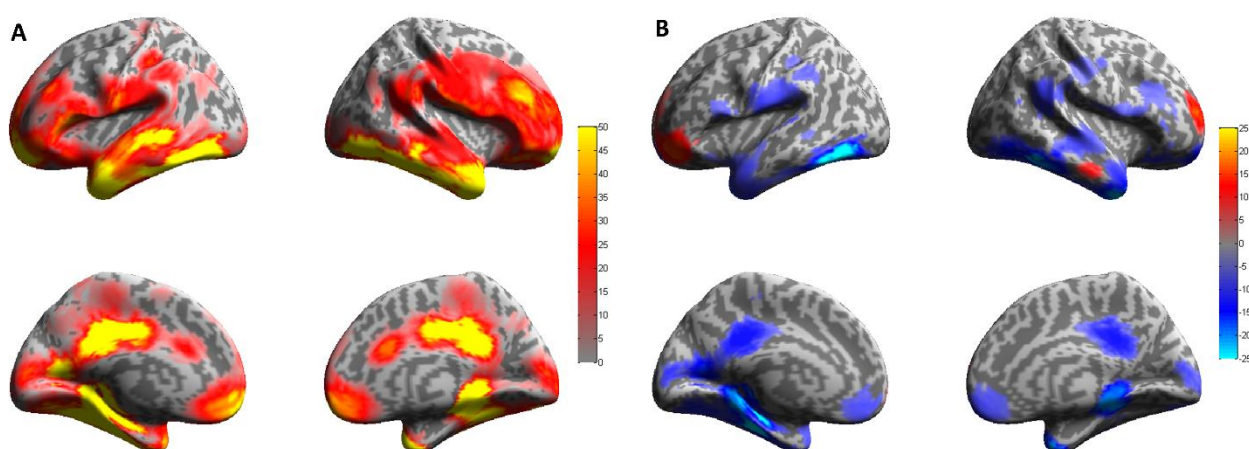


Figure 3: T maps of the group source reconstruction of the N170 (140-210 ms time interval). A. Source power common to all task conditions and subjects ($p < 0.05$ FWE). B. Contrast between ON and OFF conditions. Regions with less/more activity with DBS ON are shown in blue/red, respectively.

Dynamical causal modelling

Because of limited possibility of the standard DCM implementation in SPM12 to model explicitly the DBS action between different cognitive conditions, we focused the DCM analysis on the emotional ICG condition, involving both conflict and limbic processes and thus likely to activate the most widespread network (Figure 4). Because evidence suggests that CG25 DBS mainly affects prefrontal fiber tracts (Bhatia et al. 2012), our functional hypothesis was that CG25 DBS would induce a change of efferent or afferent effective connectivity of the main limbic structure targeted by CG25 DBS (posterior medial frontal cortex: pmFC; orbito-frontal cortex: OFC; temporal pole:

TP). After parameter optimization, the goodness of fit of the data was excellent: $89 \pm 6\%$ on average over all models and patients. Using Bayesian model selection on families of models (Penny et al. 2010) defined according to the region with modulated connectivity, we found clear evidence for a prominent modulation of the temporo-polar region (exceedance probability of 86.91%), including both efferent and afferent connectivity to TP but with a preference towards efferent TP connectivity (modulation of efferent connectivity alone was more likely than modulation of afferent connectivity alone: 38.6% of exceedance probability versus 1.3% respectively). The source time series averaged over patients for the most probable model (Figure 5) suggested that the reduced N170 amplitude during the CG25 DBS ON condition was mostly related to decreased activity in the posterior cingulate cortex and in the fusiform gyrus, especially on the right side. The feedback connection from the right temporal pole to the right fusiform gyrus model was significantly modulated ON DBS versus OFF DBS. The late component (around 300 ms) in the pCC and pMFC was also smaller in the ON condition.

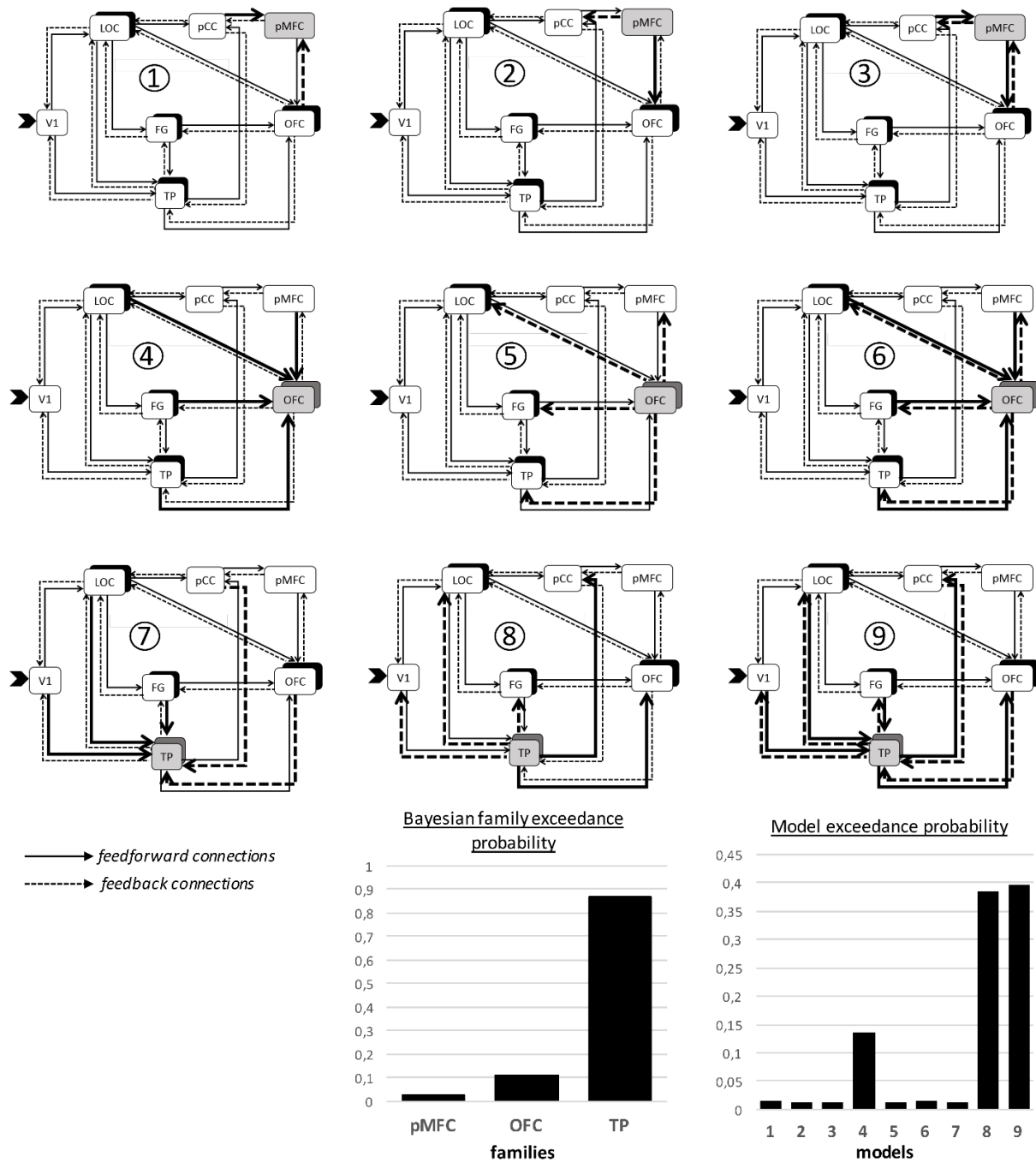


Figure 4: Dynamical causal modelling of the CG25 DBS effect in the emotional incongruent condition. The nine models are grouped into three families according to the modulated region (grey shaded). Bayesian model selection (bottom) showed evidence for the TP family, highly weighted by models 8 and 9. The LOC, the OFC, the FG and the TP are bilateral areas connected together with lateral connections. The modulated connections by the stimulation in each model are represented in bolded lines. V1: primary visual area, LOC: Lateral Occipital Cortex, FG: Fusiform Gyrus, TP: Temporal Pole, OFC: Occipital Frontal Cortex, pCC: posterior Cingulate Cortex, pMFC: posterior Medical Frontal Cortex.

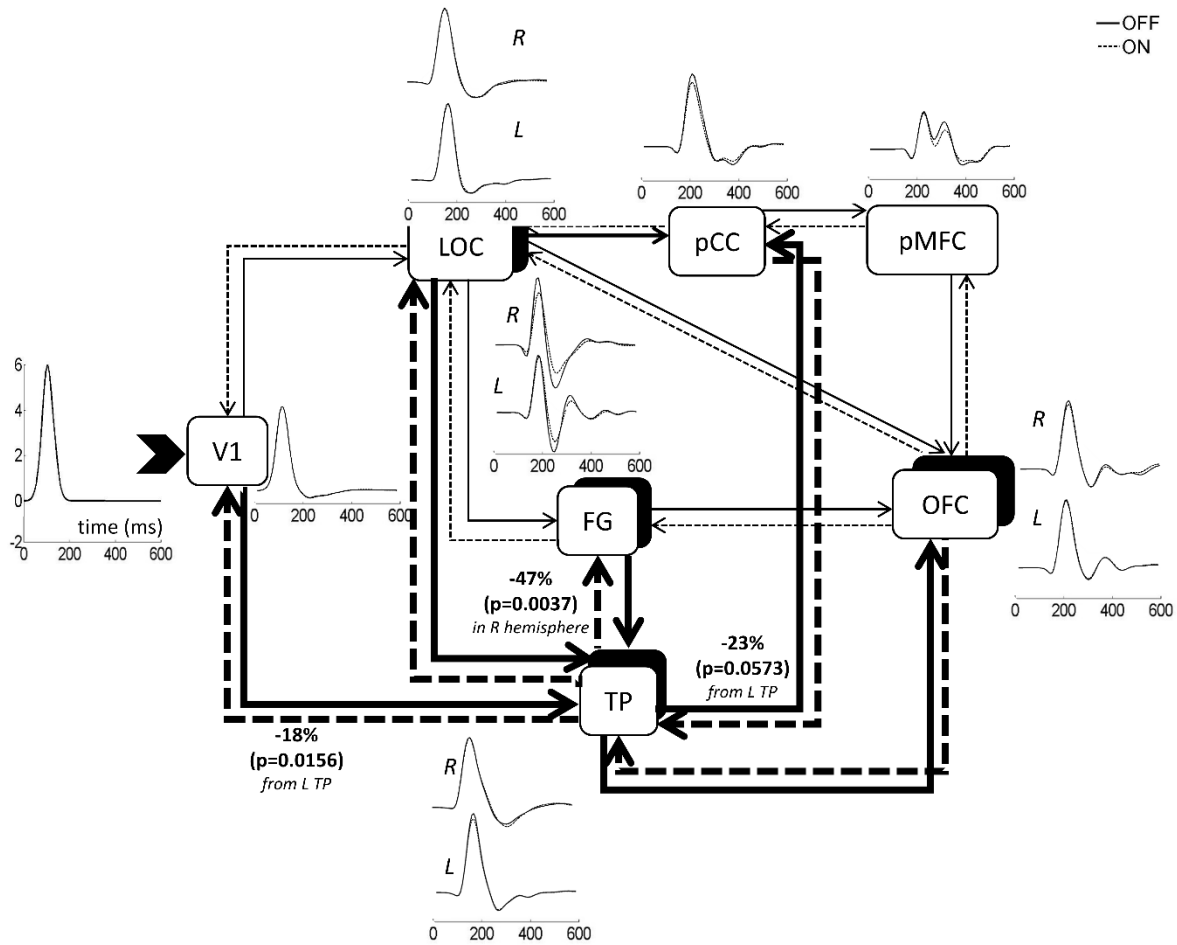


Figure 5: Time series and effective connectivity of the most plausible DCM (model 9). The fitted time series for each patient were normalized by their standard deviation and averaged across patients. The connections whose modulation by CG25 DBS is significant across subjects are labelled with the relative change of effective connectivity with DBS ON. L: left; R: right.

Discussion

CG25 DBS represents a highly promising technique for the treatment of severe TRD. The number of implanted patients in clinical centers developing this approach is still very small. Therefore, we could only perform our study in a short sample of patients, which limits the generalizability of the findings. Yet, the large scale electrophysiological effects of CG25 DBS appeared reproducible. Bearing in mind these limitations, our findings provide specific information regarding the causal role of the limbic system in the emotional Stroop and on the possible mechanisms of action of

CG25 DBS mediated antidepressant effects. We demonstrated that CG25 DBS modulates early ERP components reflecting activity both in the sensory processing pathways and in the limbic system. We then demonstrated a down-regulation of effective connectivity during DBS ON at the level of the feedback connection from the anterior affective regions (temporo-polar and amygdala complex) towards posterior regions along the ventral visual stream. This finding suggested a prominent role for such feedback in the emotion-related modulation of the processing of visual features (e.g. faces) which could possibly underlie normal and pathological attentional biases and expectations towards information of specific salience types and emotional valence. This was behaviourally translated into increased Stroop effect with CG25 DBS ON though this later effect failed to reach significance. Likewise, we found that late activity was specifically modulated by CG25 DBS in frontal regions only and we reasoned that such modulation could contribute to modulation of cognitive conflict resolution by CG25 and explain the observed tendency of an increase of SE.

In the emotional Stroop task, the conflict induced by the emotional distractor-word is resolved through a top-down inhibitory control of the distractor related processing exerted by the rostral anterior cingulate cortex (ACC), including CG25 (Etkin et al. 2006). CG25 DBS is expected to reduce limbic influences in this task and the corresponding automatic attentional biases they induce towards distractor word because of its semantic valence. However, we could not demonstrate a significant effect of CG25 DBS on corresponding behavioural measures, which could have been expected because it was already found that there was no difference between the SE of depressive patients and control subjects in a similar task (Chechko et al. 2013). This negative finding could be due to the possibility that chronic CG25 DBS might have induced rewiring of prefrontal networks and made the process of conflict resolution bypass the chronically stimulated CG25.

We observed a tendency for a selective increase of the Stroop effect in the emotional condition during DBS ON in 4 out of 5 patients. In the emotional condition, we could expect the Stroop effect to be reduced because of the overall additional demand on processing emotional information which can induce the so-called phenomenon of Stroop emotional dilution (Fackrell et al. 2013). Stroop dilution may be modulated by the individual capacity to disengage from emotional valence in order

to focus on conflict resolution. TRD patients might thus have stronger emotional dilution because their limbic system could more easily be engaged by emotional stimuli (Davidson et al. 2002). The observed tendency of SE increase might be due to an emotional disengagement which would increase the difference of processing duration between congruent and incongruent trials.

For both the emotional and the control conditions, CG25 DBS significantly reduced the amplitude of the N170, reliably associated with face processing (Luo et al. 2010). It is thus likely that CG25 DBS had an impact on information processing along the ventral visual stream. On the contrary, the later P300 was not associated with any significant effect of CG25 DBS. It is thus likely that CG25 DBS had a minimal impact on late control processes (associated with conflict resolution). The lack of strong effect of DBS on behavioural measures and on late ERP components may suggest that clinical effects of CG25 DBS on depression may rely on plastic reconfigurations of the limbic loops after several months of treatment (Hoyer et al. 2013). Therefore, such reconfigurations could persist during the EEG session and would take longer to come back to a pre-DBS state, minimizing the contrast between ON and OFF conditions. In support to this hypothesis, a similar differential effect on early and late potentials was already described in an EEG study of CG25 DBS in TRD patients in a self-referential task (Hilimire et al. 2015). The authors reported that DBS had an effect on cognitive control mechanisms (measured from the P3 ERP) later in the treatment course (at 6 months after DBS) than the effect on automatic attentional processing which happened quicker after DBS treatment onset (Hilimire et al. 2015). In our study, DCM showed a modulation of the late ERP components in the posterior medial frontal cortex. Therefore, one cannot exclude that CG25 DBS had an effect on prefrontal regions, though seemingly weaker than its effect on temporo-occipital areas during the Stroop task.

Source reconstruction of the N170 indicated that posterior cortices were deactivated by DBS, particularly in the fusiform gyrus and in the lateral occipital cortex on the left hemisphere. Both of these regions were shown to be involved in face processing (Rossion et al. 2012). Interestingly, the superior temporal cortex, which is also believed to be a generator of the N170 and a key node for faces processing (Nguyen and Cunnington 2014), was not modulated by DBS. This finding suggests that CG25 DBS preferentially modulates regions along the ventral visual stream, possibly

directly via the inferior fronto-occipital fasciculus (Forkel et al. 2014). The activity in the right temporal pole and amygdala was also decreased during CG25 DBS ON versus OFF. The amygdala is known to exert a modulatory influence on processing and routing of signals along the ventral visual stream, including the fusiform gyrus. Emotionally arousing stimuli trigger responses from the amygdala that play a critical role in enhancing emotional attention (Sabatinelli et al. 2005) (for review see (Vuilleumier 2005)). Similarly, we found the posterior cingulate cortex (pCC) to be significantly activated, consistently with previous fMRI findings where pCC activation during the emotional Stroop task was correlated to depression severity and was hypothesized to reallocate attention internally in the event of negative emotion interference (Kaiser et al. 2015). Here, we found that the pCC response was reduced during CG25 DBS, suggesting that CG25 DBS might normalize pCC hyperactivity in depression. The pCC is a region of the default mode network which presents increased connectivity in depression (Favre et al. 2015), its disengagement with the stimulation could relate to a decrease of rumination and self-focused attention associated with this network. Finally, CG25 DBS reduced the amplitude of ERPs generated from the medial orbitofrontal cortex. This is consistent with previously reported rest O15 PET data showing reduced blood flow during CG25 DBS in TRD patients (Lozano et al. 2008). The decrease of ERP amplitudes associated with the OFC in our results during CG25 DBS, was concomitant to a small increase of ERP amplitudes in the dorsolateral prefrontal cortex and the ventral temporal cortex in the right hemisphere, which could be due to compensatory mechanism following reduced responses in the medial orbitofrontal cortex and temporal pole.

The Bayesian comparison between families of models indicated that one plausible mechanism of action of CG25 DBS was the decrease of effective connectivity with the temporo-polar amygdala complex. Amygdala is thought to be overactive in depressed patients, particularly when presented with pictures of negative valence (as compared to neutral pictures) (Anand et al. 2005). The observed reduction of efferent connectivity from the temporal pole could thus reflect a mechanism limiting the hyperactivity in the limbic system. The group-average time series from the most likely DCM reproduced the main finding from source reconstruction: at the N170 latency, CG25 DBS decreased the activity in the fusiform gyrus and in the posterior cingulate cortex bilaterally. This effect was essentially driven by the reduced feedback connections from temporo-polar regions.

From a clinical standpoint, we could speculate that the emotional feedback from the temporal pole, which would activate the pCC making the depressed patient enter a self-rumination state, is decreased here. Finally, the posterior medial frontal and prefrontal medial cortices, including the rostral anterior cingulate cortex, was activated later during the task and its modulation by CG25 DBS did not appear before 300 ms, suggesting that this activation was more related to conflict resolution. This might suggest a possible modulatory role for limbic regions on the pMFC during conflict resolution.

To conclude, we showed that CG25 DBS had a clear causal influence on the limbic top-down tuning of visual ventral areas during processing of emotional information. In contrast, and maybe less intuitively, the effect of CG25 DBS on emotional conflict resolution was subtler. Our findings thus suggest alternative pathways for embedding conflict resolution and invite to design new experiments to validate models of cognitive conflict resolution.

Acknowledgments

This work was partly funded by “Agence Nationale pour la Recherche”; grant ANR-14-CE13-0030-01 PHYSIOBS. This work was partly funded by France Life Imaging, grant “ANR-11-INBS-0006”. AK was partly funded by “Fondation pour la Recherche Médicale”.

The authors declare no conflict of interest.

Address of the corresponding author:

Olivier David, PhD

Grenoble Institut des Neurosciences – Chemin Fortuné Ferrini – Bât EJ Safra – CHU

38700 La Tronche, France

References

- Anand A, Li Y, Wang Y, Wu J, Gao S, Bukhari L, Mathews VP, Kalnin A, Lowe MJ. 2005. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry*. 57:1079–1088.
- Beckmann M, Johansen-Berg H, Rushworth MFS. 2009. Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *Journal of Neuroscience*. 29:1175–1190.
- Bhatia KD, Henderson L, Ramsey-Stewart G, May J. 2012. Diffusion tensor imaging to aid subgenual cingulum target selection for deep brain stimulation in depression. *Stereotact Funct Neurosurg*. 90:225–232.
- Botvinick M, Nystrom LE, Fissell K, Carter CS, Cohen JD. 1999. Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature*. 402:179–181.
- Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, Strauss MM, Hyman SE, Rosen BR. 1996. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron*. 17:875–887.
- Chechko N, Augustin M, Zvyagintsev M, Schneider F, Habel U, Kellermann T. 2013. Brain circuitries involved in emotional interference task in major depression disorder. *J Affect Disord*. 149:136–145.
- Coenen VA, Panksepp J, Hurwitz TA, Urbach H, Mädler B. 2012. Human medial forebrain bundle (MFB) and anterior thalamic radiation (ATR): imaging of two major subcortical pathways and the dynamic balance of opposite affects in understanding depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 24:223–236.
- Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, O'Doherty J, Zanini S, Dewar B-K, Cipolotti L, Shallice T, Dolan RJ. 2003. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain*. 126:2139–2152.
- David O, Kiebel SJ, Harrison LM, Mattout J, Kilner JM, Friston KJ. 2006. Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. *NeuroImage*. 30:1255–1272.
- Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. 2002. Depression: Perspectives from Affective Neuroscience - Annual Review of Psychology, 53(1):545. *Annu Rev Psychol*. 53:545–574.
- 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.
- Dumas T, Dubal S, Attal Y, Chupin M, Jouvent R, Morel S, George N. 2013. MEG evidence for dynamic amygdala modulations by gaze and facial emotions. *PLoS ONE*. 8:e74145.
- Egner T, Etkin A, Gale S, Hirsch J. 2008. Dissociable neural systems resolve conflict from emotional versus nonemotional distracters. *Cerebral Cortex*. 18:1475–1484.
- Etkin A, Egner T, Peraza DM, Kandel ER, Hirsch J. 2006. Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. *Neuron*. 51:871–882.
- Fackrell K, Edmondson-Jones M, Hall DA. 2013. A controlled approach to the emotional dilution of the Stroop effect. *PLoS ONE*. 8:e80141.
- Favre P, Polosan M, Pichat C, Bougerol T, Baciuc M. 2015. Cerebral Correlates of Abnormal Emotion Conflict Processing in Euthymic Bipolar Patients: A Functional MRI Study. *PLoS ONE*. 10:e0134961.
- Forkel SJ, Thiebaut de Schotten M, Kawadler JM, Dell'Acqua F, Danek A, Catani M. 2014. The anatomy of fronto-occipital connections from early blunt dissections to contemporary tractography. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 56:73–84.

- Henry C, M'Bailara K, Mathieu F, Poinot R, Falissard B. 2008. Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders: MATHyS (Multidimensional Assessment of Thymic States). *BMC Psychiatry* 2002 2:1. 8:82.
- Hilimire MR, Mayberg HS, Holtzheimer PE, Broadway JM, Parks NA, DeVlyder JE, Corballis PM. 2015. Effects of subcallosal cingulate deep brain stimulation on negative self-bias in patients with treatment-resistant depression. *Brain Stimulation*. 8:185–191.
- Hoyer C, Sartorius A, Lecourtier L, Kiening KL, Meyer-Lindenberg A, Gass P. 2013. One ring to rule them all? - Temporospatial specificity of deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Medical Hypotheses*.
- Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TEJ, Matthews PM, Rushworth MFS, Katz E, Lozano AM, Mayberg HS. 2008. Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cerebral Cortex*. 18:1374–1383.
- Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Spielberg JM, Warren SL, Sutton BP, Miller GA, Heller W, Banich MT. 2015. Distracted and down: neural mechanisms of affective interference in subclinical depression. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 10:654–663.
- Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, Placenza FM, Nishikawa Y, Mayberg HS, Lozano AM. 2011. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry*. 168:502–510.
- Koessler L, Maillard L, Benhadid A, Vignal J-P, Braun M, Vespignani H. 2007. Spatial localization of EEG electrodes. *Neurophysiol Clin*. 37:97–102.
- Litvak V, Friston K. 2008. Electromagnetic source reconstruction for group studies. *NeuroImage*. 42:1490–1498.
- Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. 2008. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 64:461–467.
- López JD, Litvak V, Espinosa JJ, Friston K, Barnes GR. 2014. Algorithmic procedures for Bayesian MEG/EEG source reconstruction in SPM. *NeuroImage*. 84:476–487.
- Lundqvist D, Flykt A, Öhman A. n.d. The Karolinska Directed Emotional Faces - KDEF. emotionlab.se.
- Luo W, Feng W, He W, Wang N-Y, Luo Y-J. 2010. Three stages of facial expression processing: ERP study with rapid serial visual presentation. *NeuroImage*. 49:1857–1867.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH. 2005. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*. 45:651–660.
- Morishita T, Fayad SM, Higuchi M-A, Nestor KA, Foote KD. 2014. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: systematic review of clinical outcomes. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 11:475–484.
- Nguyen VT, Cunnington R. 2014. The superior temporal sulcus and the N170 during face processing: single trial analysis of concurrent EEG-fMRI. *NeuroImage*. 86:492–502.
- O'doherty J, Winston J, Critchley H, Perrett D, Burt DM, Dolan RJ. 2003. Beauty in a smile: the role of medial orbitofrontal cortex in facial attractiveness. *Neuropsychologia*. 41:147–155.
- Penny WD, Stephan KE, Daunizeau J, Rosa MJ, Friston KJ, Schofield TM, Leff AP. 2010. Comparing families of dynamic causal models. *PLoS Comput Biol*. 6:e1000709.
- Rossion B, Hanseeuw B, Dricot L. 2012. Defining face perception areas in the human brain: a large-scale factorial fMRI face localizer analysis. *Brain Cogn*. 79:138–157.

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. 2006. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*. 163:1905–1917.

Sabatinelli D, Bradley MM, Fitzsimmons JR, Lang PJ. 2005. Parallel amygdala and inferotemporal activation reflect emotional intensity and fear relevance. *NeuroImage*. 24:1265–1270.

Sadeh B, Podlipsky I, Zhdanov A, Yovel G. 2010. Event-related potential and functional MRI measures of face-selectivity are highly correlated: a simultaneous ERP-fMRI investigation. *Hum Brain Mapp*. 31:1490–1501.

Vuilleumier P. 2005. How brains beware: neural mechanisms of emotional attention. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)*. 9:585–594.

Zhu X-R, Zhang H-J, Wu T-T, Luo W-B, Luo Y-J. 2010. Emotional conflict occurs at an early stage: Evidence from the emotional face-word Stroop task. *Neurosci Lett*. 478:1–4.

7.3 SCP de l'aire cingulaire subgénuaire et régulation du système nerveux autonome

7.3.1 Contexte

Le système nerveux autonome (SNA) est contrôlé par le système nerveux central via deux voies : les systèmes sympathique et parasympathique (ou système vagal). Ces deux faisceaux nerveux ont des actions antagonistes dont l'équilibre assure notamment la régulation viscéromotrice (mouvements et sécrétions intestinales) ainsi que celle des battements cardiaques (ses accélérations par le système nerveux sympathique et ralentissements par le système nerveux parasympathique) (Appelhans *et* Luecken, 2006). La variabilité de la fréquence cardiaque (HRV) permet d'étudier le SNA à travers les variations de son influence sur le rythme cardiaque.

Les propriétés de la HRV sont des marqueurs efficaces de la régulation émotionnelle qui est un processus central de notre étude sur les patients DRT. Particulièrement, le système parasympathique aurait un rôle central dans cette régulation notamment au niveau des émotions négatives (Appelhans *et* Luecken, 2006).

Le cortex préfrontal médian est impliqué dans la régulation du SNA, ainsi que la région CG25 stimulée chez nos patients qui est fortement connectée aux aires sous corticales limbiques et à l'amygdale. La SCP appliquée à certaines cibles cérébrales pourrait permettre de moduler le SNA. Ainsi, par exemple, il a été montré chez une patiente TOC stimulée dans la capsule interne, une réduction de son syndrome de l'intestin irritable, syndrome fortement lié au fonctionnement du SNA (Langguth *et al.*, 2015). Dans la dépression, une étude de cas a montré que la stimulation de la matière grise sous-callosale entraînait une hypotension et que la SCP du cortex cingulaire subgénuaire droit (versus gauche) diminuait significativement l'équilibre sympatho-vagal (Guinjoan *et al.*, 2010).

Pour toutes ces raisons, nous avons donc décidé d'utiliser nos enregistrements EEG afin d'étudier les effets de la stimulation du CG25 sur la régulation du SNA via les modulations du HRV. Notre hypothèse de départ étant que la SCP du CG25 modulerait le SNA chez les patients DRT.

7.3.2 Méthodes

Lors des sessions d'enregistrement EEG pendant la tâche de Stroop émotionnel visages, deux électrodes externes étaient placées sur le cou de part et d'autre du câble sous-cutané reliant le stimulateur (implanté sous la clavicule droite) aux électrodes de SCP. Ces électrodes étaient donc placées à proximité de l'artère carotide et donc elles ont enregistré l'activité cardiaque. En filtrant ce signal (différence de potentiel entre ces deux électrodes), nous avons pu retrouver les pics R (qui correspondent à la contraction des ventricules) des battements cardiaques chez 4 patients DRT (les signaux du 5^{ème} patient sur ces électrodes étant trop parasités pour retrouver les pics cardiaques).

Le signal brut (échantillonnage à 2500 Hz) a été filtré sur SPM entre 2 Hz (avec un filtre butterworth passe-haut d'ordre 30) et 30 Hz (avec un filtre butterworth passe-bas d'ordre 5). Ces filtres permettent de diminuer fortement le bruit du signal et notamment les artéfacts de la stimulation et de retrouver les pics cardiaques. Puis, à l'aide de la boîte à outils Matlab « ImaGIN » développée au laboratoire, nous avons détecté automatiquement les battements cardiaques (par détection et marquage du pic principal R) (Figure 7.3.a) pour chaque bloc (deux blocs émotionnels et deux blocs contrôles par patient) et ceci sur des périodes de 500 s (8'20).

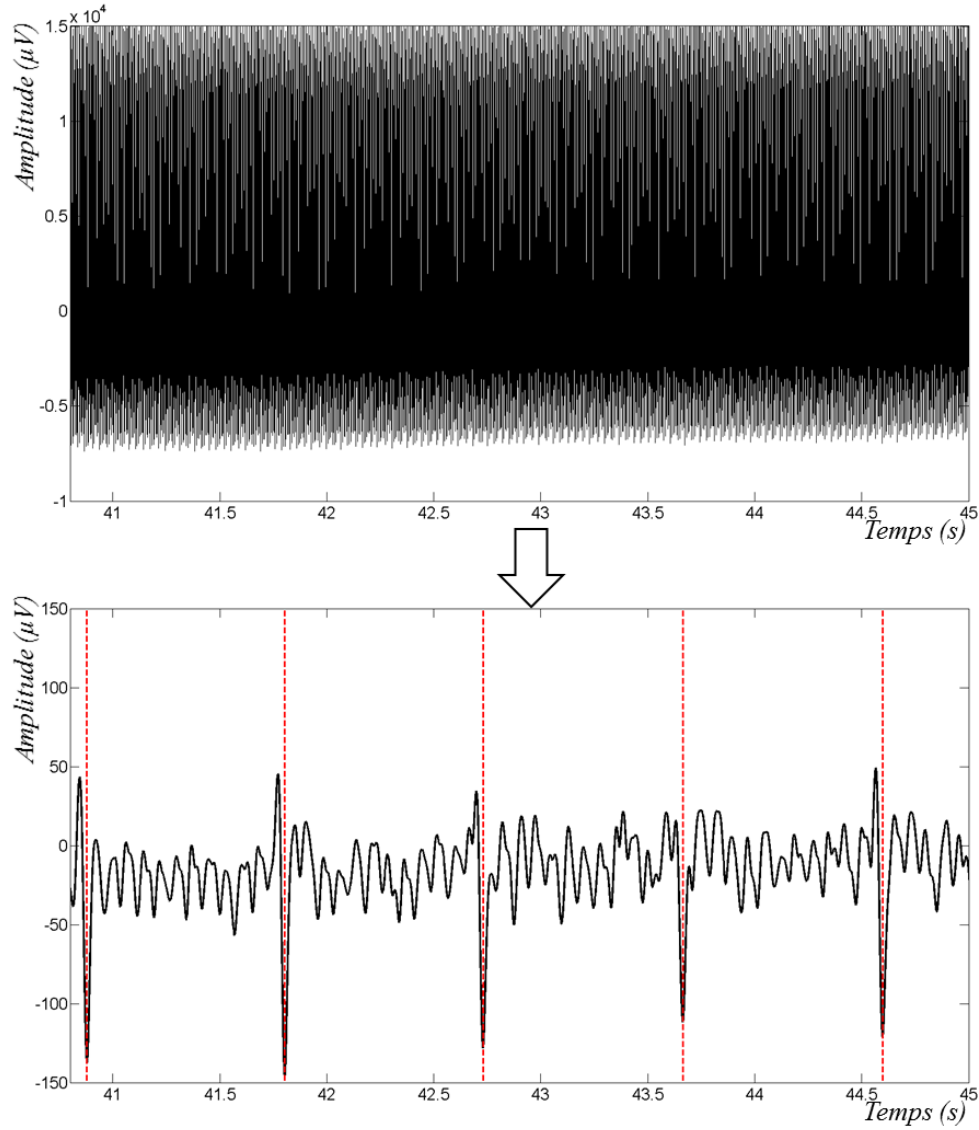


Figure 7.3.a: Exemple de détection de pics cardiaques, chez un patient dans un bloc de tâche émotionnel, en condition SCP ON. Au-dessus, le signal avant filtrage, en dessous, après les deux filtres et en rouge, les triggers détectés automatiquement sur le signal filtré par ImaGIN.

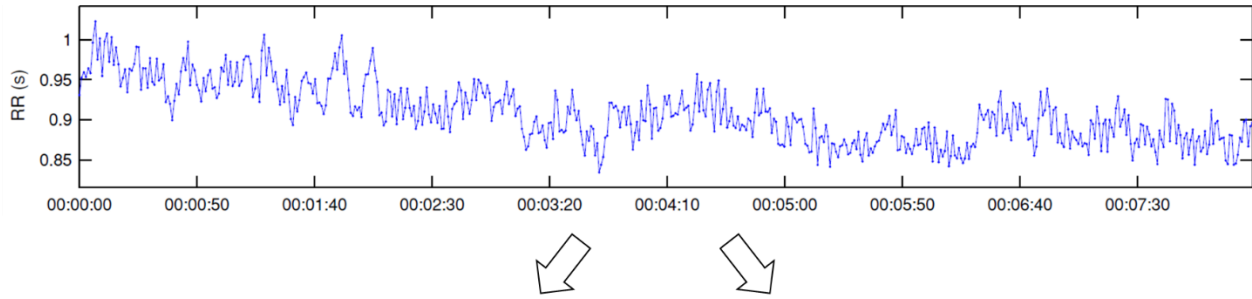
Par inspection visuelle pic à pic, nous avons vérifié, et corrigé si nécessaire, la position de chaque trigger. Enfin, pour calculer la variabilité de la fréquence cardiaque, les intervalles de temps entre chaque pic ont été calculés. C'est l'évolution temporelle de ces intervalles, appelée le tachogramme qui est utilisée pour calculer la variabilité de fréquence cardiaque (European Society of Cardiology and Electrophysiology, 1996).

Ce tachogramme a été analysé à l'aide du logiciel Kubios HRV (Figure 7.3.b), qui permet, après avoir appliqué une correction pour s'affranchir des arythmies cardiaques notamment, de réaliser trois types d'analyses de la HRV : une analyse temporelle (incluant le rythme cardiaque en battements par minutes), une analyse en calculant le spectre du tachogramme, et une analyse des variations non-linéaires (moins sensible aux anomalies du tachogramme qui n'auraient pas été entièrement corrigées).

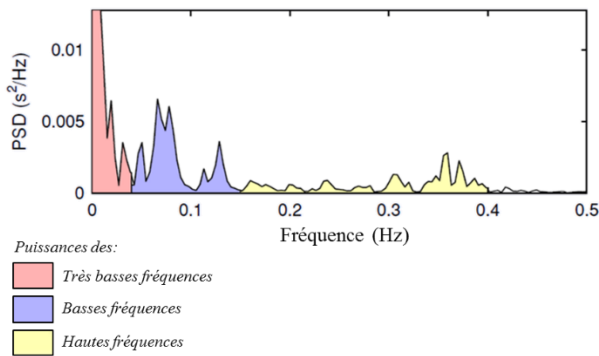
A partir des spectres du tachogramme, on peut déterminer des puissances spectrales (correspondants aux aires sous la courbe spectrale en ms^2/Hz) (voir la Figure 7.3.b) dans des bandes de fréquences données, qui correspondent à des activités différentes du SNA. Ainsi, les très basses fréquences du tachogramme (sous 0.04 Hz) seraient liées aux variations hormonales, les basses fréquences (entre 0.04 et 0.15 Hz) seraient liées principalement à l'activité sympathique mais également un peu à l'activité parasympathique. Enfin, les hautes fréquences (entre 0.15 et 0.4 Hz), dont le pic coïncide avec la fréquence respiratoire principale, seraient liées à l'activité parasympathique (Pagani *et al.*, 1986).

L'analyse non-linéaire effectuée par Kubios HRV inclut une analyse des fluctuations qui permet de calculer des indices de corrélation temporelle des intervalles entre les battements cardiaques (intervalles RR) (Figure 7.3.b). En étudiant les variations des fluctuations avec la durée, on peut mesurer des pentes de corrélation α_1 et α_2 qui sont des indices de l'intensité des fluctuations à court-terme et à long-terme respectivement, leur calcul est détaillé dans le manuel d'utilisation de Kubios (Tarvainen *et Niskanen*, 2012).

Tachogramme



Analyse spectrale



Analyse non-linéaire des fluctuations

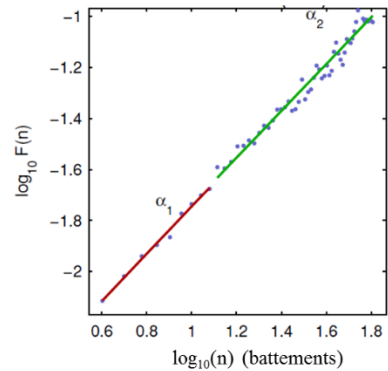


Figure 7.3.b: Exemple des analyses spectrales et non-linéaires effectuées par le logiciel Kubios. $F(n)$ étant un indice des fluctuations du tachogramme, avec n la durée d'intervalles, F dépend donc du nombre de battements considérés.

Nous avons comparé les puissances spectrales du tachogramme entre les conditions de stimulation OFF et ON chez nos 4 patients pour les blocs de tâche émotionnels et contrôles. Nous avons également comparé les indices non linéaires de la variabilité cardiaque.

7.3.3 Résultats

De manière reproductible chez ces 4 patients, nous avons mis en évidence une augmentation (tendance) de la puissance des hautes fréquences pendant la tâche émotionnelle avec la SCP (Figure 7.3.c).

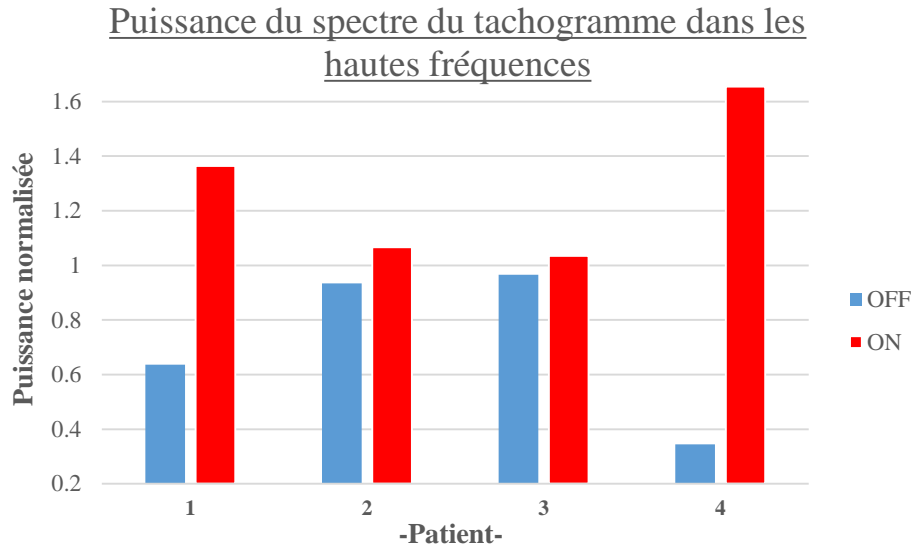


Figure 7.3.c : Puissances du spectre de variabilité cardiaque (pour les blocs émotionnels de la tâche) dans les hautes fréquences (0.15-0.4 Hz), normalisées par les moyennes individuelles entre les deux conditions de SCP (OFF et ON), pour les 4 patients.

Les hautes fréquences du tachogramme, augmentées par la SCP de l'aire CG25, sont générées principalement par l'activité parasympathique (Pomeranz *et al.*, 1985). On peut donc supposer une augmentation de cette activité dans un contexte émotionnel par la stimulation du CG25 chez les patients DRT.

C'est également dans les blocs émotionnels que nous avons trouvé une différence reproductible entre les deux états de stimulation, sur la pente de fluctuations à long terme α_2 de l'analyse de tendances de fluctuations (analyse non-linéaire du tachogramme) : α_2 OFF=0.84±0.03, α_2 ON=0.70±0.07 ; p=0.050, t-test appariés.

Dans les blocs contrôles, l'effet de la SCP sur les hautes fréquences de la variabilité cardiaque est corrélé significativement (coefficient de corrélation de 0.993, p=0.007, test de corrélation) à l'effet de la SCP sur la section émotion de l'échelle clinique de l'état thymique des patients (MATHyS) au cours la session EEG. Plus la SCP du CG25 augmente la puissance spectrale de la HRV dans les hautes fréquences, plus elle augmente le score thymique émotionnel, et donc va dans le sens d'une amélioration de l'humeur des patients.

7.3.4 Discussion et conclusion

Le fonctionnement normal du cœur sain repose sur l'existence d'une grande variabilité de la fréquence cardiaque, assurant une adaptabilité efficace à l'environnement, et sur une activité parasympathique élevée (Bigger *et al.*, 1988). Il est connu que les patients DRT ont des puissances dans les hautes fréquences du HRV plus faibles que les sujets sains (Kemp *et al.*, 2009), et donc un tonus vagal plus faible, ce qui serait lié à de plus grands risques de développer des maladies cardio-vasculaires, et donc de mortalité chez ces patients (Nahshoni *et al.*, 2004). Par ailleurs, les antidépresseurs pharmaceutiques ne moduleraient pas la HRV et donc seraient dénués d'effet cardio-protecteur chez ces patients à risque (les antidépresseurs tricycliques auraient même pour effet de diminuer le tonus vagal chez ces patients) (Kemp *et al.*, 2009).

Ici, nous avons trouvé que lors de l'exécution d'une tâche émotionnelle, la SCP du CG25 augmentait la puissance du spectre de la HRV dans les hautes fréquences des 4 patients testés. Nous avons également montré une diminution de la pente de fluctuations à long terme de la HRV. Or, une étude effectuée chez plus de 50 patients dépressifs a montré que cette pente est plus grande chez les patients dépressifs sans médication que chez des sujets sains au repos (l'effet n'était cependant pas significatif à $p < 0.01$) (Schulz *et al.*, 2010). Cette même étude a trouvé que les sujets dépressifs avaient des pentes des fluctuations à court terme du HRV et des fluctuations à long terme des variations de pression sanguine significativement plus grandes que chez les sujets sains, suggérant une diminution de la complexité de la dynamique du HRV chez ces patients (Schulz *et al.*, 2010). Ainsi, nos résultats pourraient suggérer une augmentation de cette complexité grâce à la SCP (par diminution des corrélations de la variabilité cardiaque à long terme) lors de l'exécution d'une tâche émotionnelle.

Les effets trouvés dans notre étude suggèrent un avantage certain de la SCP du CG25 par rapport aux traitements médicamenteux pour les patients DRT qui doit être considéré lors de l'évaluation des bénéfices de ce traitement. Cependant, il faudrait étendre ces mesures à un plus grand nombre de patients dépressifs implantés afin de confirmer nos résultats. Il pourrait être aussi très instructif d'observer ces effets de la stimulation au repos.

Chapitre 8

Parkinson, dopamine, SCP du NST et conflit émotionnel

8.1 Introduction

Les effets non-moteurs liés à la maladie de Parkinson ainsi que leur modulation par les traitements dopaminergiques et par la SCP du NST commencent à être étudiés car ils représentent une piste supplémentaire pour améliorer la qualité de vie de ces patients. Nous avons étudié la réponse de ces patients à la tâche de Stroop émotionnel visages que nous avons développée pour l'étude de la SCP du CG25 chez les patients DRT. L'objectif était de définir les effets de la SCP du NST ainsi que ceux de la dopamine sur le traitement limbique impliqué dans cette tâche chez le patient parkinsonien.

La tâche de Stroop émotionnel visages a déjà été utilisée chez les patients parkinsoniens (Fleury *et al.*, 2014). Cette étude a montré que la prise de dopamine permet de normaliser la sous-activation du CCA pré-génual. L'hypoactivité du CCA pré-génual chez les patients non médicalisés serait reliée à une diminution de l'effet Stroop pour les stimuli négatifs, suggérant un déficit du traitement du conflit manifesté par une absence de différence entre les stimuli incongruents et les congruents (Fleury *et al.*, 2014).

Dans ce travail de thèse, nous avons étendu ces travaux en comparant les effets de la dopa-thérapie à ceux de la SCP du NST. Nous avons comparé les électroencéphalogrammes de patients implantés dans quatre conditions lors d'une tâche de Stroop émotionnel : SCP OFF / dopamine OFF, SCP ON / dopamine OFF, SCP OFF /dopamine ON et SCP ON / dopamine ON. En contrôle, nous avons fait passer le même protocole cognitif à une cohorte de sujets sains.

8.2 Méthodes et traitement des données

8.2.1 Session d'EEG

Nous avons effectué le protocole EEG de Stroop émotionnel chez 16 patients parkinsoniens implantés dans le NST, dans 4 conditions expérimentales et chez 16 sujets sains appariés en âge et sexe avec les patients (59 ± 10 ans ; 9 femmes par groupe). Les 4 conditions expérimentales (Figure 8.2) pour les patients étaient : chez le patient sevré de médication dopaminergique (depuis la veille) et sans stimulation, puis, en allumant la stimulation (condition ON). Enfin, nous avons donné un traitement dopaminergique au patient et une fois le ON dopamine constaté par quelques tests moteurs effectués par le neurologue (Dr Martinez), nous avons effectué à nouveau deux fois la tâche dans les conditions ON et OFF de stimulation.

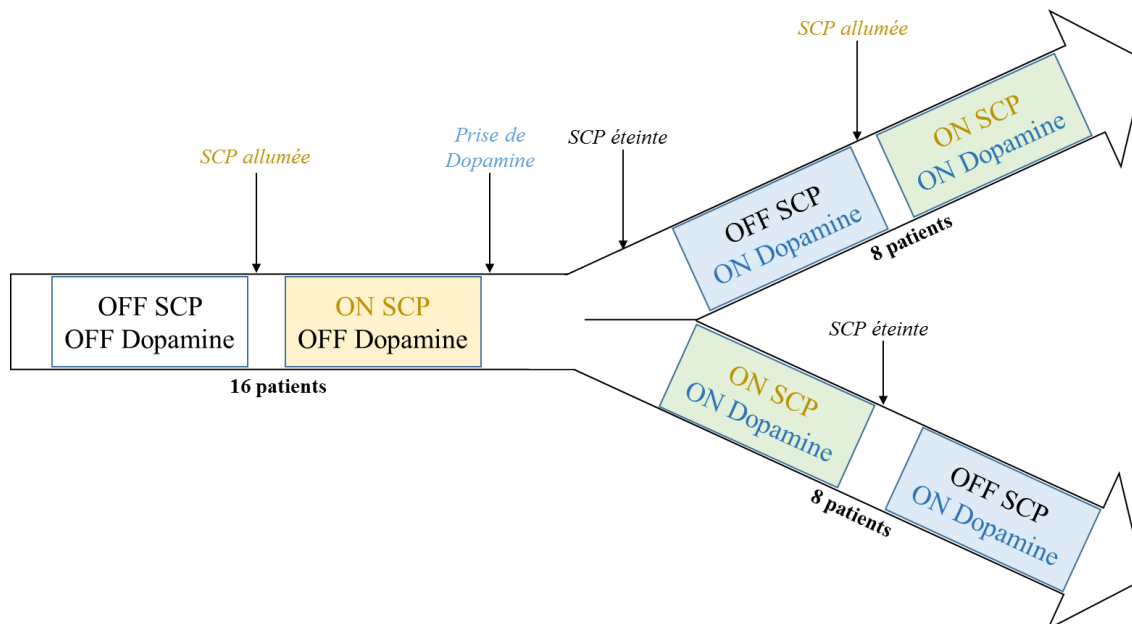


Figure 8.2 : Déroulement de la journée d'expériences EEG chez les patients parkinsoniens. Chaque session EEG est indiquée d'une couleur différente en fonction des conditions expérimentales correspondantes.

Les deux premières conditions ont toujours été effectuées dans le même ordre (Figure 8.2) (OFF SCP/OFF dopamine puis ON SCP/OFF dopamine) pour optimiser le confort du patient et maintenir sa motivation, la première condition étant la plus désagréable. La session EEG se voulait donc être de plus en plus confortable pour compenser la diminution de motivation pour la tâche avec le temps.

Les deux dernières conditions expérimentales étaient randomisées entre les patients afin d'avoir 8 patients effectuant pour la 3^{ème} fois la tâche en ON SCP/ON dopamine puis OFF SCP/ON dopamine et 8 patients effectuant d'abord OFF SCP/ON dopamine puis ON SCP/ON dopamine.

Les EEG ont été enregistrés sur la plateforme IRMaGe au CHU de Grenoble comme décrit précédemment (paragraphe 5.1). La tâche était présentée sur le logiciel E-prime. Afin d'habituer le sujet à la vitesse de présentation des stimuli et aux instructions de la tâche un bloc d'entraînement comportant des visages neutres avec des identités différentes de celles utilisées ensuite dans la tâche était effectué en début de session.

L'ordre de présentation des blocs de tâche contrôles et émotionnels était randomisé entre patients afin d'avoir 8 patients effectuant le bloc émotionnel suivi du bloc contrôle pour chacune des 4 conditions expérimentales. Les 8 autres patients ont effectué d'abord le bloc contrôle puis le bloc émotionnel. Les sujets témoins ne réalisant la tâche que dans une seule condition expérimentale (pas de médication), nous avons donc, chez eux, doublé le nombre de blocs afin d'avoir une modulation de la motivation au cours de la tâche plus proche de celle des patients (toute tâche cognitive entraînant en effet une augmentation progressive du désengagement de l'attention par diminution de la motivation). Ainsi, 8 sujets sains ont effectué deux blocs émotionnels suivis de deux blocs contrôle et les 8 autres ont effectué les deux blocs contrôle d'abord puis les deux blocs émotionnels. Pour les patients et les témoins, une pause, de quelques minutes (en fonction du besoin) était accordée entre chaque bloc. Enfin, pour les patients, lors du changement de la SCP, une demi-heure de repos était accordée et lors de la prise du médicament, une heure de repos environ était accordée jusqu'à ce que le neurologue confirme l'état ON dopaminergique du patient.

8.2.2 Traitement des EEG

Après prétraitements des données, nous avons tracé le PE N170 évoqué par la tâche dans les blocs émotionnels. Pour cela, pour chaque sujet et chaque condition expérimentale, nous avons déterminé les 15 électrodes occipitales comportant le signal le plus négatif sur la période [120 220] ms. Puis nous avons moyenné ces signaux sur ces électrodes et les différents essais et nous avons effectué des analyses statistiques sur leur latence et leur amplitude entre conditions.

Enfin, nous avons reconstruit les sources activées par la tâche. Dans cette partie, nous nous sommes focalisés sur les blocs de tâche émotionnels, ces blocs étant ceux qui impliquaient le plus les processus limbiques que nous voulions étudier. Pour reconstruire les sources évoquées des données enregistrées pour les blocs émotionnels, nous avons utilisé la méthode des a priori multiples parcimonieux décrite dans l'introduction (au paragraphe 2.1 de l'Etat de l'Art). Afin d'accroître la précision de la localisation des sources, nous avons effectué une reconstruction de groupe sur les 16 patients et les 15 sujets témoins. Un sujet témoin a été retiré de l'étude car lors de la session EEG ce sujet n'avait pas mis ses lunettes qu'il portait habituellement, conduisant à des temps de réaction plus grand que les autres sujets sains (1067 ms contre 729 ms en moyenne pour tous les autres sujets sains).

Les images des sources évoquées résultantes pour chaque sujet et chaque condition expérimentale ont été réalisées sur quatre fenêtres d'intérêt : 20-120 ms pour les processus précoces de détection émotionnelle, 120-220 ms pour les processus rapides de traitement des visages, 220-320 ms pour les premiers traitements du conflit de Stroop, 320-420 ms pour le traitement du conflit et 420-520 ms pour la résolution du conflit avant la réponse motrice. Puis ces images ont été entrées dans une analyse factorielle statistique (ANOVA) (sur SPM12) $5 \times 2 \times 2$ avec les conditions expérimentales (les 4 conditions de traitement et les témoins) comme premier facteur, la valence émotionnelle du visage (positive ou négative) comme second facteur et enfin, la congruence comme dernier facteur. Pour les contrastes entre conditions de traitement, nous avons ajouté des covariables reliant chaque image chez un même patient (4 conditions de traitement et 4 conditions de tâche soit 16 images en tout par patient et par latence), afin de corriger la variance inter-patient. Enfin, nous avons établi les cartes statistiques seuillées des activations des contrastes d'intérêt, sur SPM12.

8.3 Résultats

Par convention, pour les 4 conditions expérimentales chez les patients, nous notons en premier l'état de la SCP et en deuxième l'état dopaminergique, ainsi par exemple la notation : OFF/ON indiquera l'état OFF SCP/ON dopamine.

Les graphiques sont donnés avec l'erreur standard de la moyenne en barre d'erreur. Les astérisques indiquent les comparaisons statistiquement significatives avec des valeurs $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$ et $p < 0.0001$ (une, deux, trois et quatre astérisques respectivement) dans les tests de comparaison (t-test appariés pour les tests intra-patients ou intra-sujets sains et t-test pour les tests entre les patients et les sujets sains).

8.3.1 Comportement

Les sujets ont tous effectué la tâche correctement, avec des pourcentages de succès moyens variant entre 85.5 ± 2.3 % (pour les blocs émotionnels dans la condition OFF/OFF) et 94.9 ± 0.9 % (pour les blocs contrôles chez les témoins). Les variations de ces pourcentages sont indiquées sur la Figure 8.3.a. Les sujets témoins ont de meilleurs pourcentages de réponses correctes pour les deux types de tâche par rapport aux patients dans les états OFF/OFF ou OFF/ON. La différence entre les témoins et les patients en ON/ON est proche de la significativité dans les blocs contrôles ($p = 0.0611$). Par contre, le pourcentage de réponse correcte ne diffère pas entre les sujets sains et les patients dans la condition avec la stimulation seule ON/OFF ($p = 0.44$ et $p = 0.11$ pour contrôle et émotionnel respectivement).

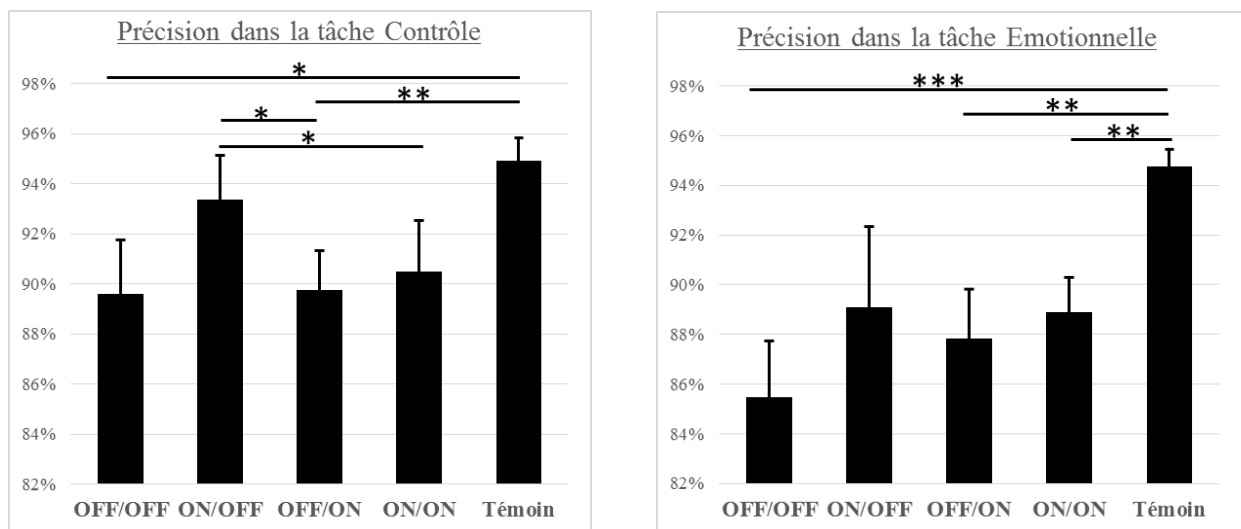


Figure 8.3.a : Pourcentage de réussite dans les deux types de tâche utilisés : la tâche Contrôle et la tâche Emotionnelle pour les 4 conditions expérimentales de stimulation et de dopamine, et pour les sujets témoins.

Dans les comparaisons intra-patient, aucune différence significative n'a été observée pour la tâche émotionnelle. Pour la tâche contrôle en revanche, il a été observé que l'état de stimulation seule comportait significativement plus de réponses correctes que la condition de stimulation avec la dopamine et que la dopamine seule (Figure 8.3.a). Enfin, quand on compare les blocs émotionnels et contrôles, on constate que le pourcentage de réponses correctes n'est différent que dans l'état OFF/OFF, où le nombre d'erreurs dans la tâche émotionnelle est significativement plus élevé ($p < 0.05$) que dans la tâche contrôle.

Au niveau des temps de réaction, les différences observées s'obtiennent principalement entre la condition OFF/OFF d'une part et les trois autres conditions d'autre part ainsi que entre les sujets parkinsoniens (en OFF/OFF) et les sujets sains (Figure 8.3.b).

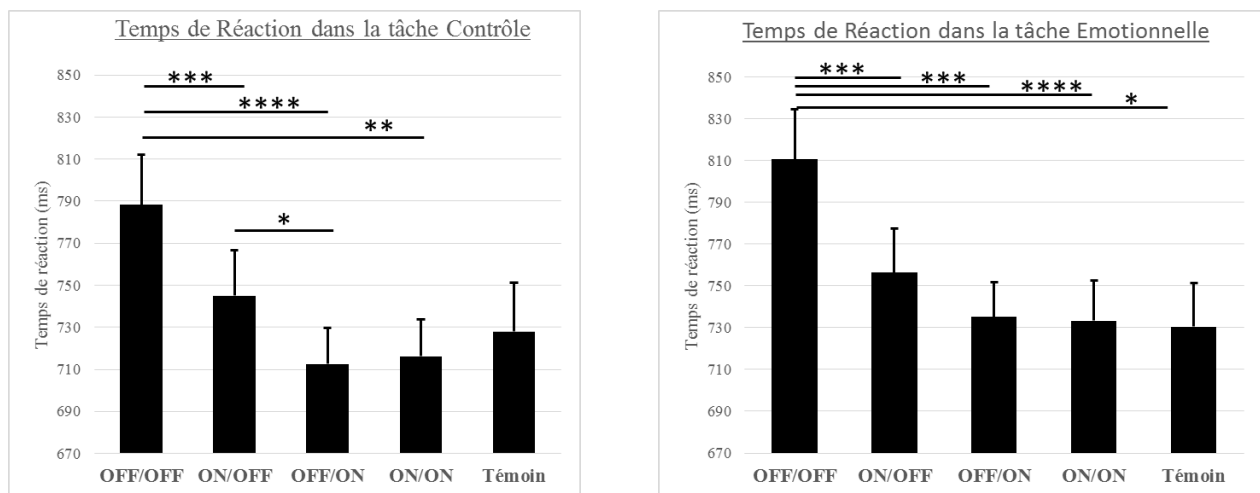


Figure 8.3.b : Temps de réaction dans les blocs émotionnels et contrôles pour les 4 conditions expérimentales de stimulation et de dopamine, et pour les sujets témoins.

Dans la tâche contrôle, les patients sont plus lents en OFF/OFF que en ON/OFF OFF/ON et ON/ON (788 ± 24 ms ; 745 ± 22 ms ; 713 ± 17 ms ; 716 ± 18 ms, respectivement). Dans la tâche émotionnelle, ils sont plus lents en OFF/OFF que dans les trois autres conditions expérimentales et que les sujets témoins (811 ± 24 ms ; 756 ± 21 ms ; 735 ± 17 ms ; 733 ± 19 ms ; 730 ± 21 ms, respectivement).

Les autres conditions expérimentales (autres que OFF/OFF) n'ont pas montré de différences de temps de réaction entre elles ni entre les patients et les témoins, mis à part les temps de réaction en stimulation seule qui sont significativement plus grands que ceux sous dopamine seule dans la tâche contrôle.

En détaillant la tâche émotionnelle afin d'étudier si les effets observés sont spécifiques à une émotion particulière, nous avons trouvé que la différence de temps de réaction entre l'état OFF/OFF des patients et les témoins n'est significative que pour les émotions négatives ($p=0.0072$).

Enfin, on peut observer que les émotions négatives et positives (les émotions négatives entraînant des temps de réactions plus lents que les émotions positives) sont reconnues avec des temps significativement différents uniquement pour les 3 conditions sous médicament et stimulation chez les patients et pas dans la condition OFF/OFF ni chez les sujets sains (Figure 8.3.c).

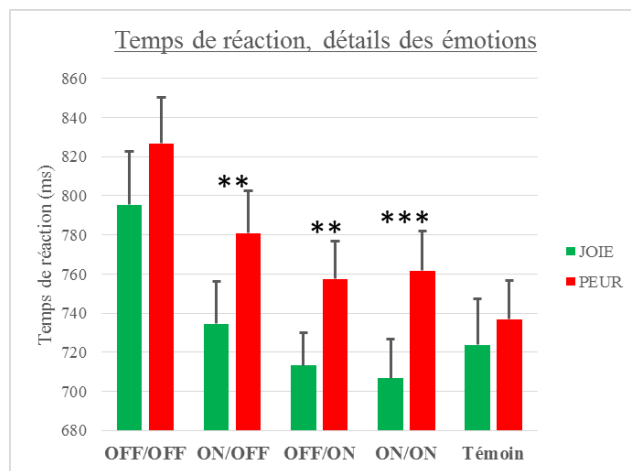


Figure 8.3.c : Temps de réaction dans la tâche émotionnelle, détail des différences intra-conditions (4 conditions pour les patients et 1 seule pour les témoins).

Les patients et les sujets sains ont montré des temps de réaction face aux stimuli incongruents plus grands que face aux stimuli congruents et donc un effet Stroop significatif positif (avec $p < 0.001$) pour chaque condition expérimentale. Au niveau des différences entre les effets Stroop (ES), aucune différence significative n'a été trouvée ni dans la tâche contrôle ni dans la tâche émotionnelle. Cependant, dans la tâche émotionnelle, l'ES tend à être plus grand sous dopamine seule que sous stimulation seule (ES ON/OFF = 45.4 ± 10.7 ms ; ES OFF/ON = 80.2 ± 13.4 ms ; $p = 0.0547$). En détaillant les deux types d'émotions, nous avons trouvé que cette différence est due à l'ES dans la condition avec des visages négatifs qui est significativement plus grand en OFF/ON que en ON/OFF (85.9 ± 14.3 ms versus 44.1 ± 12.4 ms ; $p = 0.0243$).

8.3.2 EEG

Les résultats comportementaux ayant montré de plus amples différences entre conditions pour la tâche émotionnelle, nous avons focalisé nos analyses des électroencéphalogrammes sur ces blocs. Pour l'étude des potentiels évoqués, nous nous sommes focalisés sur la N170 et sa modulation par les deux traitements (SCP du NST et dopamine) chez les patients. Les principales différences significatives entre les amplitudes de la N170 étant entre la condition de stimulation seule (ON/OFF) et la condition de dopamine seule (OFF/ON), nous nous sommes limités ici à présenter la N170 dans ces deux conditions, afin de déterminer si les différences (significatives) observées dans l'étude comportementale entre ces deux conditions avaient des corrélats électroencéphalographiques au niveau de ce PE (Figure 8.3.d).

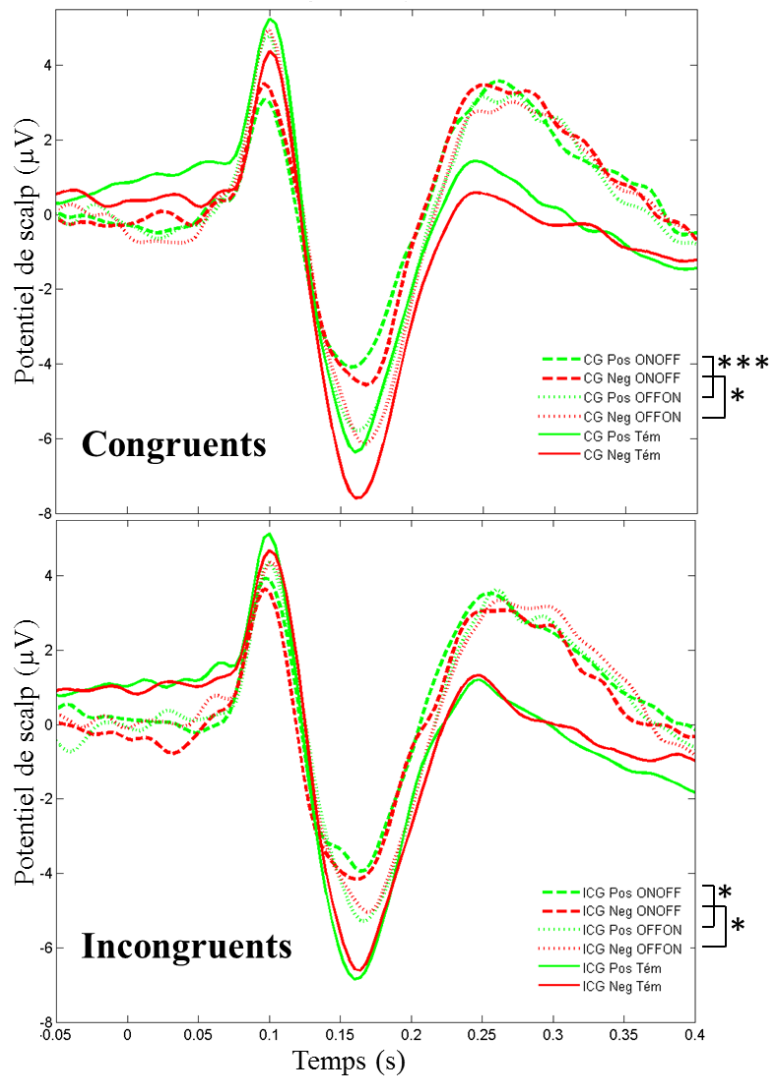


Figure 8.3.d : Moyenne des N170 sur les électrodes occipitales pour les conditions stimulation seule (ON/OFF) et dopamine seule (OFF/ON) et chez les sujets témoins pour les stimuli à émotions positive (Pos) en vert et négatives (Neg) en rouge. Les essais congruents (CG) et incongruents (ICG) sont représentés de haut en bas. Les amplitudes du pic négatif (N170) qui sont significativement différentes sont indiquées par des astérisques (selon les règles usuelles rappelées au début de la section 8.3).

La Figure 8.3.d nous permet d'effectuer plusieurs observations qualitatives sur l'influence de la dopamine et de la SCP sur la N170. On peut déjà remarquer que l'amplitude de ce PE semble n'être modulée par la valence émotionnelle (positive et négative) que dans les cas congruents, où les visages joyeux induisent des N170 moins puissantes que les visages apeurés.

La N170 chez les sujets parkinsoniens par rapport aux sujets témoins a une amplitude plus faible dans les deux cas de valence émotionnelle et semble atteindre son pic pour des latences plus tardives. Enfin, dans les cas congruents ou incongruents et pour les deux valences émotionnelles considérées, on peut constater que la stimulation seule induit des diminutions de l'amplitude de la N170 significativement moins importantes que la dopamine seule (par rapport aux sujets sains).

Grâce aux reconstructions de sources, nous avons pu déterminer le réseau activé par la tâche émotionnelle. Pour cela nous avons reconstruit les cartes statistiques du réseau global activé chez les sujets contrôles : le 'réseau contrôle'.

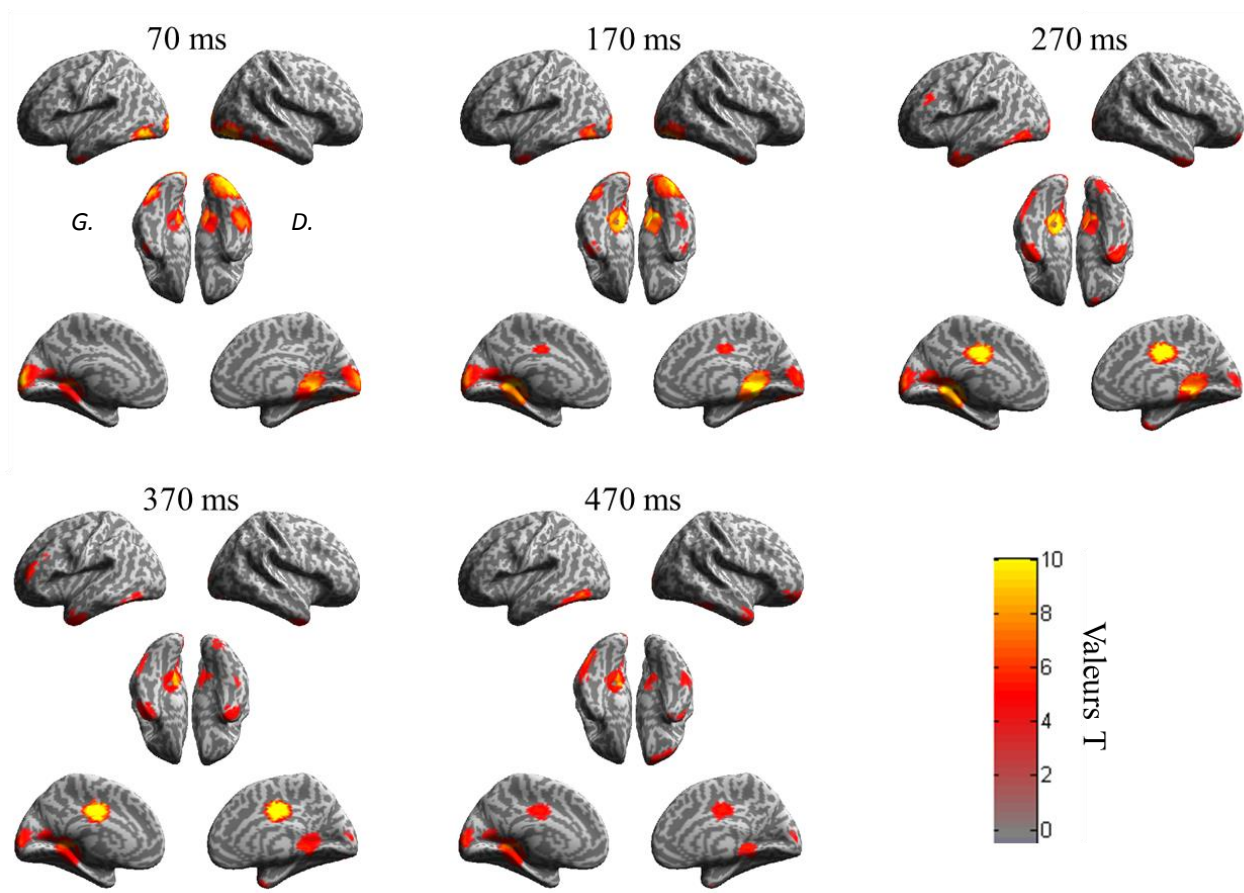


Figure 8.3.e : 'Réseau contrôle' : cartes statistiques des sources évoquées reconstruites par AMP et de leur évolution au cours du temps (sur des fenêtres temporelles de 100 ms) après présentation du stimulus (dans les blocs émotionnels) pour les sujets témoins. Le seuil statistique est fixé à $p < 0.05$ FWE. (G. : hémisphère gauche, D. : hémisphère droit).

Ainsi, le réseau global de la tâche émotionnelle nous montre l'évolution des activations au cours du temps (Figure 8.3.e). Les premières sources activées (autours de 70 ms) se situent principalement au niveau de l'aire visuelle primaire, de l'aire occipitale latérale (région impliquée dans le processus précoce de vision des visages). On peut également constater une activation dans le gyrus fusiforme qui peut sembler très précoce, cependant nos fenêtres d'inversion étaient de 100 ms ainsi, cette activation pourrait correspondre à des signaux de la fin de cette fenêtre (vers 110 ms après présentation du stimulus). Puis, à la latence de la N170, le pic d'activité se déplace au gyrus fusiforme droit (principalement) et gauche. Enfin, vers 270 ms, le pic d'activité se situe dans le CCA postérieur et le cortex cingulaire postérieur, l'activité est également forte au niveau des pôles temporaux et l'activité est toujours forte au niveau des gyri fusiformes. Autour de 370 ms, les activités temporeales inférieures diminuent, l'activité dans le cortex cingulaire (impliquée dans la résolution du conflit) diminue quant-à-elle plus tardivement, vers 470 ms.

Le contraste montrant les effets sur l'amplitude de la N170, observés dans l'étude des PE, entre les états ON/OFF et OFF/ON indique que cette différence d'amplitude pourrait être causée en partie par une diminution de l'activation du gyrus fusiforme (particulièrement dans l'hémisphère droit) en ON/OFF par rapport à OFF/ON (Figure 8.3.f).

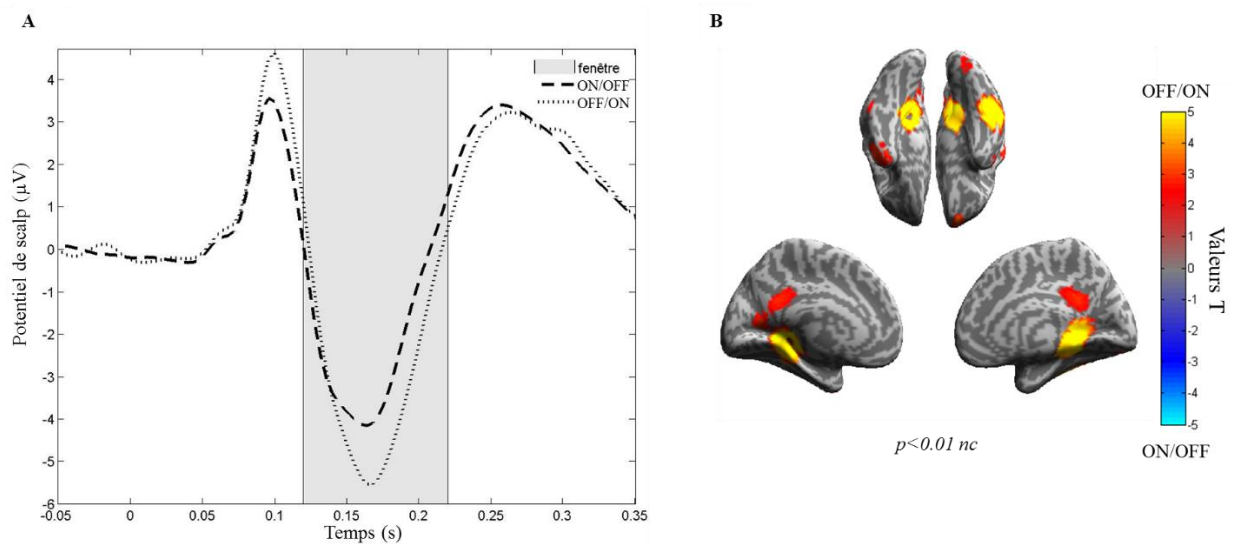


Figure 8.3.f : A. N170 moyenne entre les 4 conditions de la tâche émotionnelle (deux conditions de valences émotionnelles et deux conditions de congruence) pour les 16 patients dans les conditions ON/OFF et OFF/ON. La fenêtre temporelle utilisée pour réaliser l'image de contraste des sources est indiquée en gris. B. Carte statistique du contraste des images de reconstruction de sources en vues ventrale et médiales : OFF/ON – ON/OFF. (Seuil à $p < 0.01$)

Cette figure montre que la diminution de l'amplitude de la N170 par la stimulation seule par rapport à la Dopamine seule, serait due à une augmentation significative de l'activité dans le gyrus fusiforme droit entre 120 et 220 ms spécifique du traitement dopaminergique. Cette augmentation s'accompagne d'une augmentation significative dans le gyrus cingulaire postérieur et du précuneus dans cette condition par rapport au traitement par SCP seule.

Enfin, pour étudier les effets spécifiques de la dopamine et de la SCP ainsi que de la combinaison des deux traitements sur les réseaux activés par la tâche, nous avons comparé les effets des 3 conditions de traitement et les régions activées chez les sujets sains aux régions activées chez le patient parkinsonien sans aucun traitement (condition OFF/OFF).

Nous nous sommes focalisés sur deux latences d'intérêt : 170 ms, correspondant à la latence de la N170 et donc la latence du traitement des visages, et 370 ms, correspondant à la latence du traitement du conflit de Stroop (Figure 8.3.g).

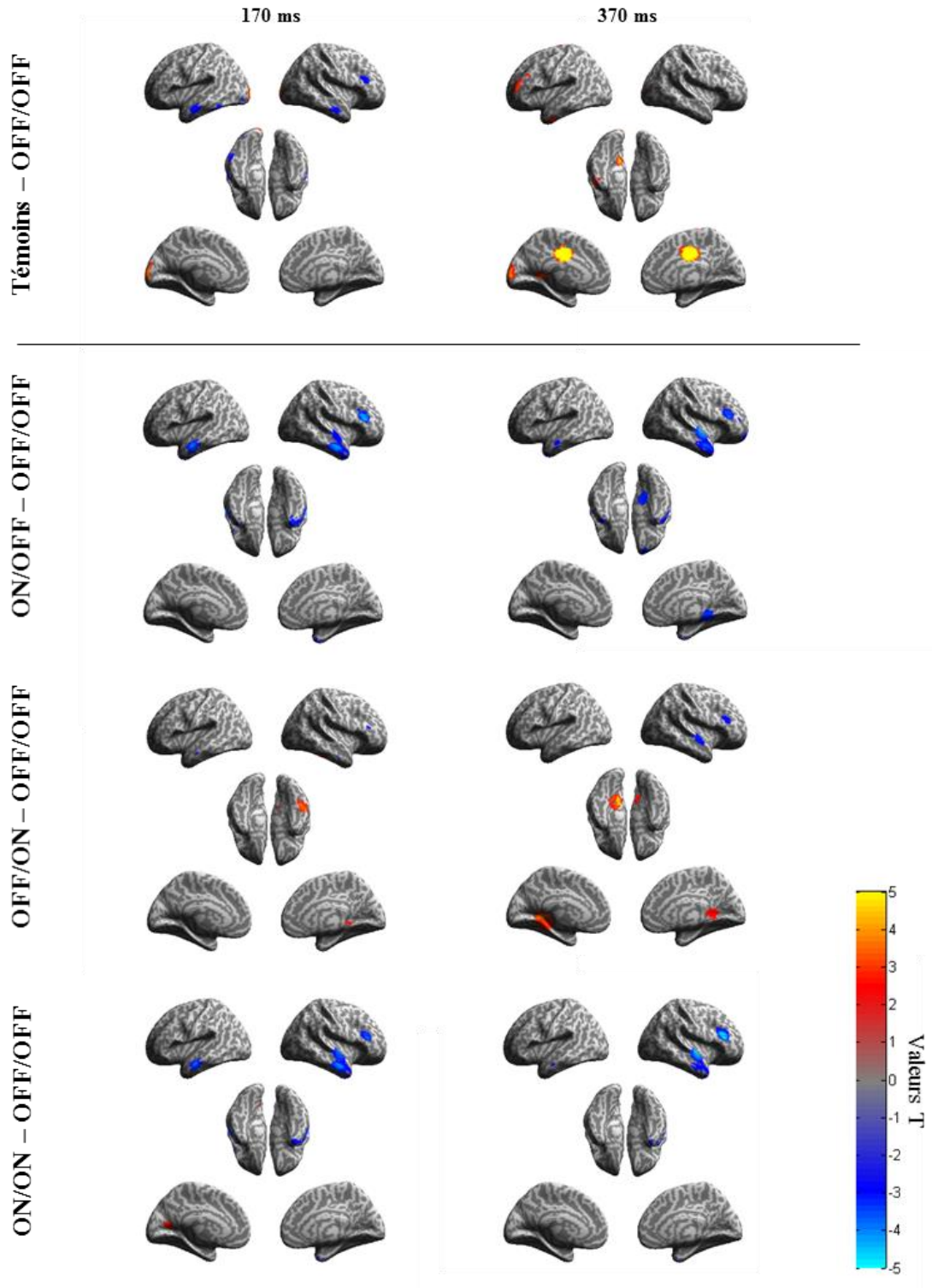


Figure 8.3.g: Cartes T des contrastes entre les images de reconstruction pour les sujets sains et les patients OFF/OFF et entre les 3 conditions de traitement et les patients OFF/OFF, pour deux latences d'intérêt : 170 ms et 370 ms. ($p < 0.01$)

Tout d'abord, autour des latences de la N170, on constate que les patients en condition OFF/OFF ont des hypoactivations dans le cortex visuel primaire et des hyperactivations dans le cortex temporal antérieur bilatéral et dans le GFI droit par rapport aux sujets sains. On retrouve ces hyperactivations par rapport à la condition en SCP seule. La condition sous dopamine seule, montre des augmentations d'activité dans le gyrus fusiforme droit par rapport à la condition OFF/OFF. Enfin, lors de la combinaison des deux traitements, les effets de la SCP sur les hyperactivités du GFI droit et du cortex latéral temporal sont encore significatives, mais l'effet de la dopamine sur le fusiforme n'est plus significatif par rapport à l'état OFF/OFF.

Autour de 370 ms, les activations des sujets témoins sont plus grandes que celles chez les patients sans traitement, notamment dans les régions du CCA dorsal, du CDLPF droit et du cortex temporal inférieur gauche. La SCP seule induit des diminutions d'activité dans le GFI droit, le pôle temporal droit et la région du gyrus parahippocampique droit par rapport à la condition OFF/OFF. La dopamine seule, induit des augmentations d'activité dans le précuneus droit et le cortex temporal inférieur médian gauche, et des diminutions de l'activité dans le GFI droit et le cortex temporal antérieur droit. Enfin, la combinaison des deux traitements supprime l'effet sur le précuneus droit (diminution avec la SCP et augmentation avec la dopamine), par contre les effets de diminution d'activité sur le GFI droit et le pôle temporal droit de la SCP et la dopamine semblent s'additionner dans cette condition ON/ON par rapport à OFF/OFF.

8.4 Discussion et conclusion

Les patients parkinsoniens en condition OFF/OFF ont effectué significativement plus d'erreurs dans les blocs émotionnels que contrôles (cette différence entre les deux types de blocs n'étant significative que pour les patients en OFF/OFF), ce constat suggérerait donc une détérioration de la résolution du conflit émotionnel spécifiquement, dans la maladie de Parkinson. Ce constat confirmerait donc l'existence de troubles du traitement des émotions liés à la maladie seule (évoqués dans le paragraphe 4.2 de l'Etat de l'Art). Cet effet pourrait être particulièrement marqué pour les émotions négatives, car les patients en OFF/OFF étaient ralentis par rapport aux témoins uniquement pour les visages exprimant la peur (et pas ceux exprimant la joie).

Ces patients avaient donc besoin de plus de temps pour identifier les émotions négatives des visages que les sujets sains.

Au niveau comportemental, les patients ont significativement plus d'erreur dans les blocs émotionnels que les sujets sains pour toutes les conditions expérimentales sauf, la condition en SCP seule. De plus, dans les blocs contrôles, cette différence entre patients et sujets sains est plus grande dans toutes les conditions en SCP OFF. Ceci suggère qu'utilisée seule, la SCP permet aux patients d'augmenter leur nombre de réponses correctes, notamment dans les blocs émotionnels de la tâche de Stroop et donc la SCP pourrait permettre d'améliorer la résolution du conflit dans cette tâche.

De plus, dans les blocs contrôles, sous dopamine seule, les patients étaient significativement plus rapides et faisaient plus d'erreurs que sous stimulation seule. Ce phénomène pourrait être lié à la balance vitesse/précision qui spécifie que plus un sujet est rapide, plus il est imprécis et réciproquement. Ainsi, sous dopamine seule (avec une dose supralaminaire), les patients semblent être plus impulsifs, faisant plus d'erreurs et répondant plus vite à la tâche qu'en stimulation seule.

Enfin, c'est dans les blocs émotionnels, pour les visages à émotion négative (de peur) que l'effet Stroop est significativement modulé par les conditions expérimentales. En effet, il est significativement plus grand en condition de dopamine seule qu'en condition de SCP seule dans ces conditions. Ainsi, ces deux traitements pourraient bien avoir des effets opposés dans la tâche de Stroop émotionnel chez les patients parkinsoniens.

En comparant les amplitudes des N170, PE correspondant au traitement des visages et qui est modulé par la valence émotionnelle des visages (voir paragraphe 4.3 de l'Etat de l'Art), cette étude n'a permis de définir des différences significatives que dans la comparaison entre l'état en dopamine seule versus en SCP seule. En SCP seule, et dans les deux conditions de valence émotionnelle et de congruence des essais, cette amplitude était plus faible que sous dopamine seule. On retrouve donc bien l'effet différent de ces deux traitements évoqué dans les résultats comportementaux.

Les comparaisons des activations entre les témoins et les patients sans traitement ainsi qu'entre les patients dans les différentes conditions de traitement et les patients sans traitement, nous donnent de nombreuses informations sur les actions de la SCP et de la dopamine sur les régions impliquées dans la tâche sur le traitement des visages émotionnels (latences autour de 170 ms) et sur le traitement du conflit de Stroop (latence autour de 370 ms)

Tout d'abord, le contraste des activités des sources des enregistrements a suggéré que la SCP permettrait de diminuer des hyperactivités (par rapport aux sujets sains) précoces chez les patients parkinsoniens dans le cortex temporal antérieur et le GFI droit. Cette normalisation des activités précoces n'est pas présente dans la condition sous dopamine seule. L'augmentation de l'activité précoce dans le gyrus fusiforme sous dopamine seule est diminuée dans la condition ON/ON suggérant une interaction entre la SCP et la réactivation dopaminergique de cette région. Nous avons pu constater d'autres effets opposés de ces deux traitements, vers 370 ms au niveau du gyrus parahippocampique réactivé par la dopamine mais désactivé par la SCP. Dans la condition ON/ON, l'activité de cette région n'apparaît pas modulée significativement. Enfin, à ces latences, la dopamine et la SCP induisent des diminutions d'activité dans le GFI droit et le cortex temporal antérieur. Dans l'état ON/ON, cet effet similaire mène à une diminution encore plus importante de l'activité (par rapport à ON/OFF et OFF/ON) dans ces deux régions.

Toutes ces observations nous ont montré que la SCP du NST et la dopamine auraient des effets principalement opposés sur les réseaux corticaux de la tâche de Stroop émotionnel. Pour compléter cette étude, nous pourrions effectuer des modélisations dynamiques causales, en utilisant les réseaux déjà établis dans l'étude sur l'effet de la SCP du CG25 dans cette même tâche. Ces modélisations nous permettront de voir si l'on retrouve des différences significatives entre les traitements dopaminergiques et par SCP du NST sur les forces des connectivités effectives de ces réseaux.

Troisième partie

Discussion générale et
Conclusion

Cette thèse avait pour objectif de mieux comprendre les effets de la stimulation cérébrale profonde sur le cerveau en fonctionnement. La SCP chronique est efficace cliniquement chez tous les patients étudiés dans ces études. Ces patients sont réfractaires à une série de traitements conventionnels, le fait qu'ils répondent à la SCP s'appuie donc probablement sur des modifications importantes des circuits neuronaux dysfonctionnels associés à leur maladie. A travers des exemples variés de pathologies traitées par SCP (TOC, dépression et Parkinson) avec des cibles de SCP spécifiques (NST et aire CG25) et des tâches fonctionnelles différentes impliquant des réseaux neuronaux étendus (inhibition motrice et conflit émotionnel), nous avons apporté un ensemble de preuves que ce traitement modifie le comportement des patients en modulant des régions et des réseaux cérébraux étendus.

Nous allons tout d'abord résumer les résultats trouvés dans les trois études EEG de cette thèse, avant de développer les perspectives générales de ce travail et de suggérer plusieurs pistes de développement de la SCP qui ouvriront probablement la voie à des raffinements de la compréhension du cerveau et de ces réseaux.

La SCP du NST chez les patients TOC a induit une augmentation des temps caractéristiques de l'inhibition dans la tâche de Signal Stop et une augmentation de la vitesse des réponses, l'ensemble suggérant une augmentation de l'impulsivité des réponses motrices. Les compulsions dont souffrent les patients TOC sont définies par la difficulté à inhiber un comportement spécifique et répétitif même lorsqu'il n'est plus approprié. Ici, une augmentation d'impulsivité ne suggère pas une augmentation des compulsions car cette impulsivité est mesurée chez le patient en réponse à une action demandée par l'environnement extérieur (répondre aux signaux Go), et sa réalisation nécessite plutôt une diminution du contrôle interne (celui-là même régissant la production des compulsions). L'effet observé pourrait donc être associé à un effet thérapeutique direct de la SCP. Cette étude nous a également montré les effets sur les réseaux de l'inhibition expliquant ces baisses de performances avec la stimulation.

Les résultats obtenus par localisation de sources ont été confirmés par les résultats obtenus après MCD, appuyant l'utilisation de ces deux techniques complémentaires, et parfois controversées (notamment à cause de la sous-détermination du problème direct pour l'inversion des sources et à cause du caractère déterministe et simplificateur de la modélisation), pour l'étude des effets de la SCP. Ces deux analyses ont montré les réseaux activés par la tâche de manière générale chez ces patients, leur modulation par la SCP et la modification dynamique des connexions effectives entre les nœuds de ce réseau. Ainsi, nous avons trouvé que la SCP pourrait entraîner une diminution de la force de la connexion des ganglions de la base vers le GFI droit, induisant une diminution de l'activité de ce gyrus.

La seconde étude de cette thèse sur les patients DRT stimulés dans l'aire CG25 n'a pas permis de mettre en évidence d'effet comportemental significatif de la stimulation, cependant, une tendance d'augmentation de l'effet Stroop avec la SCP a été notée. Les reconstructions de sources ont permis de visualiser l'activité de sources profondes qui étaient attendues dans cette tâche comme le gyrus fusiforme, ce qui supporte l'efficacité de l'utilisation de la méthode des a priori multiples pour la reconstruction de sources non périphériques. De plus, les résultats de MCD ont à nouveau confirmé les résultats de reconstruction de sources, avec des effets localisés principalement au niveau du gyrus fusiforme, appuyant l'utilisation de ces deux techniques en parallèle pour l'étude par EEG des effets de la SCP. Le résultat principal de cette étude était que chez les patients DRT, la SCP du CG25 induisait une diminution du feedback du pôle temporal vers le fusiforme dans la tâche de Stroop émotionnel. Ce résultat suggérait une diminution du feedback limbique vers les aires de traitement des visages avec la SCP qui pourrait être lié directement à l'effet clinique de la SCP chez ces patients ayant des hyperactivations limbiques. Nous avons également mis en évidence un effet de la SCP de l'aire CG25 sur le système parasympathique qui irait dans le sens d'un effet cardioprotecteur de ce traitement dans la dépression.

Enfin, chez les patients parkinsoniens, la SCP du NST et la dopamine auraient des effets différents sur les régions impliquées dans la tâche de Stroop émotionnel. La dopamine permettrait d'augmenter le traitement des visages émotionnels en amplifiant les activations des régions du gyrus fusiforme notamment par rapport à la SCP seule.

Cette différence pourrait être à l'origine des difficultés présentées par les patients parkinsoniens stimulés dans le NST à reconnaître des visages apeurés (nous avons trouvé effectivement des temps de réaction significativement plus courts pour les visages joyeux par rapport aux visages apeurés) (Drapier *et al.*, 2008). On peut donc supposer, que sous dopamine seule, ces patients pourraient présenter moins de difficultés à identifier des émotions faciales. Nos résultats comportementaux ne confirment pas cette hypothèse dans le cas émotionnel, par contre cette différence est présente au niveau des temps de réaction et réponses correctes pour les visages neutres.

Ces désactivations lors du traitement émotionnel par la SCP suggèrent que la SCP pourrait moduler les régions limbiques, malgré sa cible dans les aires dorso-latérales motrice du NST. De par la petite taille de ce noyau, et les réseaux denses de fibres proches, on peut donc supposer un effet supplémentaire de la SCP sur les régions ventrales limbiques du NST et sur le réseau limbique sous-cortical.

A travers ces trois études, cette thèse a montré que la stimulation cérébrale profonde induit des modulations étendues de l'activité et des connexions entre régions lors de la réalisation de tâche cognitives. La méthodologie que nous avons utilisée pour étudier ces modulations repose sur des enregistrements électroencéphalographiques de scalp. Cette imagerie non-invasive est limitée notamment à cause de la sous-détermination du problème inverse de la reconstruction de sources (comme détaillé dans le paragraphe 2.1 de l'Etat de l'Art) et de la sensibilité des mesures. Les potentiels enregistrés étant de l'ordre du microvolt, ils sont facilement bruités, notamment par les mouvements du sujet. Cependant, les techniques de traitement du signal que nous avons mises en pratique pour augmenter le RSB de nos signaux, se sont avérées efficaces pour reconstruire les potentiels évoqués, même lorsque la SCP était en état ON. L'utilisation de la méthode de reconstruction par a priori multiples, a par ailleurs, permis de reconstruire le réseau attendu lors de la visualisation de visages, notamment les régions médiales et du cortex inférieur de ce réseau.

Dans les travaux de cette thèse, nous avons également utilisé des méthodes de modèles dynamiques sur nos données en SCP ON et OFF en double aveugle, ce qui nous a permis d'étudier la modulation de la SCP sur la connectique de réseaux neuronaux activés par des tâches cognitives. Cette technique de MCD sur nos données EEG s'est avérée efficace dans nos études, car les résultats trouvés après comparaison des modèles et reconstructions des sources, permettait de retrouver les corrélats des résultats des reconstructions de sources et de définir des hypothèses plausibles de l'effet de la SCP sur les réseaux de connectivités effectives.

Ces modifications du cerveau en fonctionnement pourraient expliquer la normalisation de symptômes des maladies étudiées ici. Globalement, la SCP aurait plutôt un effet inhibiteur sur les régions corticales. La SCP étant ciblée sur des régions de contrôle qui ont elle-même des effets inhibiteurs sur les aires qu'elles contrôlent (les régions ventro-limbiques pour le CG25 et le cortex moteur pour le NST). L'effet observé pourrait donc être dû à une activation renforcée des zones ciblées et de leurs connexions efférentes ou afférentes excitatrices, avec la SCP.

Les trois études objet de la présente thèse montrent des effets de la SCP sur les réseaux fonctionnels lors de la réalisation des tâches considérées. Pour compléter ces conclusions, nous pourrions utiliser d'autres méthodes d'imagerie sur des protocoles similaires. Chez des patients implantés, l'IRM fonctionnelle n'est pas idéale car elle peut provoquer un échauffement local au niveau des électrodes métalliques. La TEP est utilisée chez ces patients afin d'étudier les modifications du métabolisme et du débit sanguin cérébral induit par la SCP (par exemple chez les patients dépressifs implantés dans l'aire CG25 (Lozano *et al.*, 2008). Cependant, la TEP reste un traitement coûteux et invasif, avec une injection intraveineuse d'agent de contraste. De ce fait elle n'est pas réalisable chez tous les patients et présente un certain nombre de contre-indications. Une alternative que nous allons utiliser chez ces patients très prochainement est la spectroscopie proche infra-rouge (NIRS) qui permet d'étudier les modulations corticales périphériques du métabolisme (Jobsis, 1997). Ces informations seront complémentaires de celles que nous avons obtenues. Nos connaissances acquises notamment en méthodologie sur la MCD seront mises à profit dans ce projet car cette technique est actuellement en train d'être adaptée aux études en spectroscopie proche infra-rouge (Tak *et al.*, 2015).

Les améliorations cliniques observées pourraient également avoir été induites par d'autres phénomènes encore peu connus, notamment la neurogénèse induite par la stimulation au niveau de l'hippocampe. Il a été montré chez des modèles animaux que la SCP du noyau antérieur du thalamus et du cortex entorhinal induisait et stimulait une neurogénèse hippocampale avec en conséquence une facilitation de la mémorisation spatiale (Hamani *et al.*, 2011), (Stone *et al.*, 2011). Cette augmentation de la neurogénèse au niveau des cellules dentées et leur intégration dans les réseaux cérébraux est un processus qui prend plusieurs semaines. La SCP provoque donc des changements plastiques du cerveau.

Les traitements antidépresseurs pourraient avoir également un effet d'augmentation de la neurogénèse dans ces régions (Fu *et al.*, 2015). Etudier ce phénomène et sa dynamique temporelle chez des patients dépressifs implantés en SCP pourrait permettre de mieux comprendre son effet thérapeutique dans cette pathologie. La SCP est utilisée dans de nombreuses autres pathologies dont les symptômes et corrélats cérébraux sont très différents de ceux étudiés ici. Il s'agit par exemple les travaux sur Alzheimer qui ont montré notamment que la SCP renforcerait les connectivités cérébrales fonctionnelles affectées par cette maladie (Smith *et al.*, 2012).

Les développements de la SCP en cours tendent à la rendre encore plus personnalisable grâce à des systèmes en 'boucle fermée' qui utilisent des mesures des fréquences bêta chez les parkinsoniens et thêta chez les patients DRT afin de permettre une adaptation en temps réel de la stimulation grâce à une boucle de feedback sur l'électrode de stimulation (Schiff, 2010). Cette technique a pour objectifs de réduire la consommation énergétique et donc la fréquence des opérations nécessaires pour changer le stimulateur, et de diminuer les effets d'habituation à la SCP.

Ainsi, chez un modèle parkinsonien de primate non humain, la SCP du globus pallidus en boucle fermée a permis d'obtenir de meilleurs effets sur les symptômes moteurs que la SCP classique en diminuant plus fortement les oscillations des neurones de la cible de stimulation et de l'aire motrice primaire (Rosin *et al.*, 2011). Cela a été confirmé récemment chez des patients parkinsoniens implantés en SCP du NST chez qui l'enregistrement des potentiels de champs locaux du NST ont été utilisés pour identifier les périodes où l'activité bêta était synchronisée de manière pathologique et utiliser cet événement pour déclencher la stimulation (Little *et al.*, 2015).

Une autre manière d'optimiser la consommation énergétique du stimulateur pourrait être d'adapter en temps réel la tension efficace délivrée, la durée des pulses de stimulation ainsi que leur forme (la forme triangulaire permettant une réduction de l'énergie consommée par rapport à la forme standard rectangulaire) (Foutz *et al.*, 2012).

Pour aller plus loin et concevoir de nouveaux protocoles d'étude des effets de la SCP sur les réseaux fonctionnels cérébraux, nous pouvons imaginer inclure également des analyses en MTA afin d'identifier les faisceaux physiquement activés par la stimulation et ainsi de renseigner ces informations en a priori des modèles de MCD par exemple. Dans ce sens, nous avons commencé à utiliser une boîte à outils Matlab DBS Lead, permettant de faire de la MTA, afin de pouvoir utiliser ces informations comme des a priori par exemple lors du test des différents modèles de MCD. Cette boîte à outils permet en outre de visualiser les régions activées par la SCP même sans images de tractographie du patient grâce à un template MNI de connexions (un connectome), formé à partir des images de tractographie d'une centaine de sujets sains (Horn *et* Blankenburg, 2016).

Bibliographie

Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24: 2175–2186.

Alegre M, Lopez-Azcarate J, Obeso I, Wilkinson L, Rodriguez-Oroz MC, Valencia M, et al. The subthalamic nucleus is involved in successful inhibition in the stop-signal task: a local field potential study in Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2013; 239: 1–12.

Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression : therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer. Adherence* 2012; 6: 369–388.

Alonso P, Cuadras D, Gabriëls L, Denys D, Goodman W, Greenberg BD, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response. *PLoS One* 2015; 10: e0133591.

Anand A, Li Y, Wang Y, Wu J, Gao S, Bukhari L, et al. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 1079–88.

Anderson CJ, Sheppard DT, Huynh R, Nesterovich Anderson D, Polar CA, Dorval AD, et al. Subthalamic deep brain stimulation reduces pathological information transmission to the thalamus in a rat model of parkinsonism. *Front. Neural Circuits* 2015; 9: 1–11.

Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog. Neurobiol.* 2004; 72: 195–221.

Appelhans BM, Luecken LJ. Heart rate variability as an index of regulated emotional responding. *Rev. Gen. Psychol.* 2006; 10: 229–240.

Aron AR, Behrens TE, Smith S, Frank MJ, Poldrack R. Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *J. Neurosci.* 2007; 27: 3743–52.

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

Aron AR, Poldrack R. Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J. Neurosci.* 2006; 26: 2424–33.

Aron AR, Robbins TW, Poldrack R. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn. Sci.* 2004; 8: 170–7.

Aron AR, Robbins TW, Poldrack R. Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends Cogn. Sci.* 2014: 1–9.

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

Ashby P, Paradiso G, Saint-Cyr J, Chen R, Lang E, Lozano M. Potentials recorded at the scalp by stimulation near the human subthalamic nucleus. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112: 431–7.

Baillet S, Mosher JC, Leahy RM. Electromagnetic Brain Mapping. *IEEE Signal Processing Magazine* 2001.

Ballanger B, van Eimeren T, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Boulinguez P, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann. Neurol* 2009; 66: 817–24.

Band GPH, van der Molen MW, Logan GD. Horse-race model simulations of the stop-signal procedure. *Acta Psychol* 2003; 112: 105–42.

Bastin J, Polosan M, Benis D, Goetz L, Bhattacharjee M, Piallat B, et al. Inhibitory control and error monitoring by human subthalamic neurons. *Transl. Psychiatry* 2014; 4: e439.

Beckmann M, Johansen-Berg H, Rushworth MFS. Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *J. Neurosci.* 2009; 29: 1175–90.

Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337: 403–6.

Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson ' s disease. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 67–81.

Benabid AL, Koudsie A, Benazzouz A. Imaging of Subthalamic Nucleus and Ventralis Intermedius of the Thalamus. *Mov Disorder* 2002; 17(3):123-9.

Benis D, David O, Lachaux J-P, Seigneuret E, Krack P, Fraix V, et al. Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage* 2014; 91: 273–81.

Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436–1438.

Bernal-Pacheco O, Oyama G, Foote KD, Dai YE, Wu SS, Jacobson CE, et al. Taking a Better History for Behavioral Issues Pre- and Post-Deep Brain Stimulation: Issues Missed by Standardized Scales. *Neuromodulation Technol. Neural Interface* 2013; 16: 35–40.

Bigger JT, Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Miller JP. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1988; 61: 208–215.

Birdno MJ, Grill WM. Mechanisms of deep brain stimulation in movement disorders as revealed by changes in stimulus frequency. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 14–25.

Bishop S, Duncan J, Brett M, Lawrence AD. Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nat. Neurosci.* 2004; 7: 184–8.

Bohne A, Savage CR, Deckersbach T, Keuthen NJ, Wilhelm S. Motor inhibition in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2008; 42: 141–50.

Botvinick M, Nystrom LE, Fissell K, Carter CS, Cohen JD. Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* 1999; 402: 179–81.

Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn. Sci.* 2004; 8: 539–46.

Bourne SK, Eckhardt C, Sheth S, Eskandar EN. Mechanisms of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: effects upon cells and circuits. *Front. Integr. Neurosci.* 2012; 6: 1–14.

den Braber A, van 't Ent D, Cath DC, Wagner J, Boomsma DI, de Geus EJC. Brain activation during cognitive planning in twins discordant or concordant for obsessive-compulsive symptoms. *Brain* 2010; 133: 3123–40.

Breit S, LeBas J-F, Koudsie A, Schulz J, Benazzouz A, Pollak P, et al. Pretargeting for the implantation of stimulation electrodes into the subthalamic nucleus: a comparative study of magnetic resonance imaging and ventriculography. *Neurosurgery* 2006; 58: ONS83–95.

Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy W, Rauch SL, Buckner RL, et al. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 1996; 17: 875–87.

Brittain J-S, Sharott A, Brown P. The highs and lows of beta activity in cortico-basal ganglia loops. *Eur. J. Neurosci.* 2014; 39: 1951–9.

Brittain J-S, Watkins KE, Joundi RA, Ray NJ, Holland P, Green AL, et al. A Role for the Subthalamic Nucleus in Response Inhibition during Conflict. *J. Neurosci.* 2012; 32: 13396–13401.

Brown SD, Heathcote A. The simplest complete model of choice response time: linear ballistic accumulation. *Cogn. Psychol.* 2008; 57: 153–78.

Bush G, Luu P, Posner M. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn. Sci.* 2000; 4: 215–222.

Campbell MC, Karimi M, Weaver PM, Wu J, Perantie DC, Golchin N, et al. Neural correlates of STN DBS-induced cognitive variability in Parkinson disease. *Neuropsychologia* 2008; 46: 3162–9.

Carlson JD, Cleary DR, Cetas JS, Heinricher MM, Burchiel KJ. Deep brain stimulation does not silence neurons in subthalamic nucleus in Parkinson's patients. *J. Neurophysiol.* 2010; 103: 962–967.

Cases C, Salines E. Statistiques en psychiatrie en France : données de cadrage. *Rev. Fr. Aff. Soc.* 2004: 181–204.

Castrioto A, Lhommée E, Moro E, Krack P. Mood and behavioral effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2014; 13:287-305.

Catani M, Jones DK, Donato R, Ffytche DH. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain* 2003; 126: 2093–2107.

Cavanagh JF, Wiecki T V, Cohen MX, Figueroa CM, Samanta J, Sherman SJ, et al. Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nat. Neurosci.* 2011; 14: 1462–7.

Cavedini P, Gorini A, Bellodi L. Understanding obsessive-compulsive disorder: focus on decision making. *Neuropsychol. Rev.* 2006; 16: 3–15.

Chabardès S, Polosan M, Krack P, Bastin J, Krainik A, David O, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: subthalamic nucleus target. *World Neurosurg.* 2013; 80: S31.e1–8.

Chajut E, Schupak A, Algom D. Emotional dilution of the Stroop effect: a new tool for assessing attention under emotion. *Emotion* 2010; 10: 944–948.

Chamberlain SR, Fineberg N, Blackwell AD, Robbins TW, Sahakian BJ. Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 1282–4.

Chambers CD, Garavan H, Bellgrove M. Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009; 33: 631–46.

Chaturvedi A, Lujan JL, McIntyre CC. Artificial neural network based characterization of the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *J Neural Eng.* 2013; 10: 157–162.

Chechko N, Augustin M, Zvyagintsev M, Schneider F, Habel U, Kellermann T. Brain circuitries involved in emotional interference task in major depression disorder. *J. Affect. Disord.* 2013; 149: 136–145.

Chikazoe J, Jimura K, Hirose S, Yamashita K, Miyashita Y, Konishi S. Preparation to inhibit a response complements response inhibition during performance of a stop-signal task. *J. Neurosci.* 2009; 29: 15870–7.

Cleary DR, Ozpinar A, Raslan AM, Ko AL. Deep brain stimulation for psychiatric disorders: where we are now. *Neurosurg Focus* 2015; 38: 1–24.

Coenen VA, Panksepp J, Hurwitz TA, Urbach H, Mädler B. Human Medial Forebrain Bundle (MFB) and Anterior Thalamic Radiation (ATR): Imaging of Two Major Subcortical Pathways and the Dynamic Balance of Opposite Affects in Understanding Depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24: 223–236.

Coenen VA, Schlaepfer TE, Allert N, Mädler B. Diffusion Tensor Imaging and Neuromodulation. DTI as Key Technology for Deep Brain Stimulation. *Int. Rev. Neurobiol.* 2012; 107: 207–234.

Cohen MX, Ridderinkhof KR, Haupt S, Elger CE, Fell J. Medial frontal cortex and response conflict: Evidence from human intracranial EEG and medial frontal cortex lesion. *Brain Res.* 2008; 1238: 127–142.

Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 201–215.

Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, O’Doherty J, Zanini S, Dewar B-K, et al. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain* 2003; 126: 2139–52.

Cullen KR, Klimes-Dougan B, Muetzel R, Mueller BA, Camchong J, Houry A, et al. Altered White Matter Microstructure in Adolescents with Major Depression: A Preliminary Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 49: 173–83.

Dannlowski U, Ohrmann P, Konrad C, Domschke K, Bauer J, Kugel H, et al. Reduced amygdala-prefrontal coupling in major depression: association with MAOA genotype and illness severity. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009; 12: 11–22.

David O, Harrison L, Friston K. Modelling event-related responses in the brain. *Neuroimage* 2005; 25: 756–770.

David O, Kiebel SJ, Harrison LM, Mattout J, Kilner JM, Friston K. Dynamic causal modeling of evoked responses in EEG and MEG. *Neuroimage* 2006; 30: 1255–72.

David O, Kilner JM, Friston K. Mechanisms of evoked and induced responses in MEG/EEG. *Neuroimage* 2006; 31: 1580–91.

Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu. Rev. Psychol.* 2002; 53: 545–74.

Delaloye S, Holtzheimer PE. Deep brain stimulation in the treatment of depression. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2014; 16: 333–341.

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.

Dennis T, Chen CC. Emotional face processing and attention performance in three domains: neurophysiological mechanisms and moderating effects of trait anxiety. *Int. J. Psychophysiol.* 2007; 65: 10–9.

Domenech P, Dreher J-C. Decision threshold modulation in the human brain. *J. Neurosci.* 2010; 30: 14305–17.

Dorval AD, Grill WM. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reestablishes neuronal information transmission in the 6-OHDA rat model of parkinsonism. *J. Neurophysiol.* 2014; 111: 1949–59.

Dorval AD, Kuncel AM, Birdno MJ, Turner D, Grill WM. Deep brain stimulation alleviates parkinsonian bradykinesia by regularizing pallidal activity. *J. Neurophysiol.* 2010; 104: 911–921.

Drapier D, Péron J, Leray E, Sauleau P, Biseul I, Drapier S, et al. Emotion recognition impairment and apathy after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease have separate neural substrates. *Neuropsychologia* 2008; 46: 2796–2801.

Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008; 213: 93–118.

Dumas T, Dubal S, Attal Y, Chupin M, Jouvent R, Morel S, et al. MEG evidence for dynamic amygdala modulations by gaze and facial emotions. *PLoS One* 2013; 8: e74145.

Eagle DM, Baunez C, Hutcheson DM, Lehmann O, Shah AP, Robbins TW. Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cereb. Cortex* 2008; 18: 178–88.

Eggington S, Brandt A, Reimer Rasmussen E, Grifi M, Nyberg J. Cost-Effectiveness Of Deep Brain Stimulation (Dbs) In The Management Of Advanced Parkinson's Disease: A Swedish Payer Perspective Value Heal. 2015; 18: A352.

Egner T, Etkin A, Gale S, Hirsch J. Dissociable neural systems resolve conflict from emotional versus nonemotional distracters. *Cereb. Cortex* 2008; 18: 1475–84.

Egner T, Hirsch J. Cognitive control mechanisms resolve conflict through cortical amplification of task-relevant information. *Nat. Neurosci.* 2005; 8: 1784–90.

Ehlis A. C, Herrmann MJ, Wagener A., Fallgatter J. Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials. *Biol. Psychol.* 2005; 69: 315–331.

Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex *Trends Cogn. Sci.* 2011; 15: 85–93.

Etkin A, Egner T, Peraza DM, Kandel ER, Hirsch J. Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. *Neuron* 2006; 51: 871–82.

Etkin A, Klemenhagen KC, Dudman JT, Rogan MT, Hen R, Kandel ER, et al. Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces. *Neuron* 2004; 44: 1043–55.

European Society of Cardiology TF of TES of C and TN, Electrophysiology S of P and E. Heart rate variability. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 354–381.

Eusebio A, Cagnan H, Brown P. Does suppression of oscillatory synchronisation mediate some of the therapeutic effects of DBS in patients with Parkinson's disease? *Front. Integr. Neurosci.* 2012; 6: 1–9.

Fackrell K, Edmondson-Jones M, Hall D. A controlled approach to the emotional dilution of the Stroop effect. *PLoS One* 2013; 8: e80141.

Favre E, Ballanger B, Thobois S, Broussolle E, Boulinguez P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus, but not dopaminergic medication, improves proactive inhibitory control of movement initiation in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics* 2013; 10: 154–67.

Favre P, Polosan M, Pichat C, Bougerol T, Baciuc M. Cerebral Correlates of Abnormal Emotion Conflict Processing in Euthymic Bipolar Patients: A Functional MRI Study. *PLoS One* 2015; 10: e0134961.

Figeo M, de Koning P, Klaassen S, Vulink N, Mantione M, van den Munckhof P, et al. Deep brain stimulation induces striatal dopamine release in obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 2014; 75: 647–52.

Figeo M, Luigjes J, Smolders R, Valencia-Alfonso C-E, van Wingen G, de Kwaasteniet B, et al. Deep brain stimulation restores frontostriatal network activity in obsessive-compulsive disorder. *Nat. Neurosci.* 2013; 16: 386–7.

Filali M, Hutchison WD, Palter VN, Lozano AM, Dostrovsky JO. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp. brain Res.* 2004; 156: 274–81.

Fitzgerald D, Angstadt M, Jelsone LM, Nathan PJ, Phan KL. Beyond threat: amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. *Neuroimage* 2006; 30: 1441–8.

Fleury V, Cousin E, Czernecki V, Schmitt E, Lhommée E, Poncet A, et al. Dopaminergic modulation of emotional conflict in parkinson's disease. *Front. Aging Neurosci.* 2014; 6: 1–31.

Forkel SJ, Thiebaut de Schotten M, Kawadler JM, Dell'Acqua F, Danek A, Catani M. The anatomy of fronto-occipital connections from early blunt dissections to contemporary tractography. *Cortex* 2012; 56: 73–84.

Foutz TJ, Ackermann Jr. DM, Kilgore KL, McIntyre CC. Energy Efficient Neural Stimulation: Coupling Circuit Design and Membrane Biophysics. *PLoS One* 2012; 7: e51901.

Fraix V, Pollak P, Vercueil L, Benabid A-L, Mauguière F. Effects of subthalamic nucleus stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease. *Clin. Neurophysiol.* 2008; 119: 2513–2518.

Frank MJ, Samanta J, Moustafa A, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 2007; 318: 1309–12.

Frank MJ. Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw.* 2006; 19: 1120–36.

Friston K, Mattout J, Trujillo-Barreto N, Ashburner J, Penny W. Variational free energy and the Laplace approximation. *Neuroimage* 2007; 34: 220–234.

Friston K, Moran R, Seth AK. Analysing connectivity with Granger causality and dynamic causal modelling *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013; 23: 172–178.

Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *Neuroimage* 2003; 19: 1273–1302.

Fu CH, Costafreda SG, Sankar A, Adams TM, Rasenick MM, Liu P, et al. Multimodal functional and structural neuroimaging investigation of major depressive disorder following treatment with duloxetine *BMC Psychiatry* 2015; 15: 1–11.

Garcia L, D'Alessandro G, Fernagut P-O, Bioulac B, Hammond C. Impact of high-frequency stimulation parameters on the pattern of discharge of subthalamic neurons. *J. Neurophysiol.* 2005; 94: 3662–9.

Garvert MM, Friston KJ, Dolan RJ, Garrido MI. Subcortical amygdala pathways enable rapid face processing. *Neuroimage* 2014; 102: 309–316.

George N, Jemel B, Fiori N, Renault B. Face and shape repetition effects in humans: a spatio-temporal ERP study. *Neuroreport* 1997; 8: 1417–23.

Giacobbe P, Mayberg HS, Lozano AM. Treatment resistant depression as a failure of brain homeostatic mechanisms: implications for deep brain stimulation. *Exp. Neurol.* 2009; 219: 44–52.

Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 6736: 1990–2013.

Global Burden of Disease 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2013 *Lancet* 2014; 385: 117–71.

Gootjes L, Coppens LC, Zwaan R a, Franken IH a, Van Strien JW. Effects of recent word exposure on emotion-word Stroop interference: an ERP study. *Int. J. Psychophysiol.* 2011; 79: 356–63.

Gore FM, Bloem PJN, Patton GC, Ferguson J, Joseph V, Coffey C, et al. Global burden of disease in young people aged 10-24 years: A systematic analysis. *Lancet* 2011; 377: 2093–2102.

Gradinaru V, Mogri M, Thompson KR, Henderson JM, Deisseroth K. Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 2009; 324: 354–359.

Grill WM, Cantrell MB, Robertson MS. Antidromic propagation of action potentials in branched axons: implications for the mechanisms of action of deep brain stimulation. *J. Comput. Neurosci.* 2008; 24: 81–93.

Gross J, Kujala J, Hamalainen M, Timmermann L, Schnitzler A, Salmelin R. Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001; 98: 694–9.

Guinjoan SM, Mayberg HS, Costanzo EY, Fahrner RD, Tenca E, Antico J, et al. Asymmetrical contribution of brain structures to treatment-resistant depression as illustrated by effects of right subgenual cingulum stimulation. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2010; 22: 265–277.

Guo Y, Rubin JE, McIntyre CC, Vitek JL, Terman D. Thalamocortical relay fidelity varies across subthalamic nucleus deep brain stimulation protocols in a data-driven computational model. *J. Neurophysiol.* 2008; 99: 1477–1492.

Hajcak G, Anderson BS, Arana A, Borckardt J, Takacs I, George MS, et al. Dorsolateral prefrontal cortex stimulation modulates electrocortical measures of visual attention: evidence from direct bilateral epidural cortical stimulation in treatment-resistant mood disorder. *Neuroscience* 2010; 170: 281–8.

Hamani C, Diwan M, Macedo CE, Brandão ML, Shumake J, Gonzalez-Lima F, et al. Antidepressant-like effects of medial prefrontal cortex deep brain stimulation in rats. *Biol. Psychiatry* 2010; 67: 117–24.

Hamani C, Mayberg H, Snyder B, Giacobbe P, Kennedy S, Lozano AM. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus for depression: anatomical location of active contacts in clinical responders and a suggested guideline for targeting. *J. Neurosurg.* 2009; 111: 1209–1215.

Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain* 2004; 127: 4–20.

Hamani C, Stone SS, Garten A, Lozano AM, Winocur G. Memory rescue and enhanced neurogenesis following electrical stimulation of the anterior thalamus in rats treated with corticosterone. *Exp. Neurol.* 2011; 232: 100–4.

Hamilton JP, Chen MC, Gotlib IH. Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: An intrinsic functional organization perspective *Neurobiol. Dis.* 2013; 52: 4–11.

Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol. Psychiatry* 2015; 78: 224–230.

Hanes DP, Patterson WF, Schall JD. Role of frontal eye fields in countermanding saccades: visual, movement, and fixation activity. *J. Neurophysiol.* 1998; 79: 817–834.

Hartmann CJ, Chaturvedi A, Lujan JL. Quantitative analysis of axonal fiber activation evoked by deep brain stimulation via activation density heat maps. *Front. Neurosci.* 2015; 9: 1–8.

Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J. Neurosci.* 2003; 23: 1916–1923.

Haynes WI, Haber SN. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *J. Neurosci.* 2013; 33: 4804–14.

Haynes WI, Mallet L. High-frequency stimulation of deep brain structures in obsessive-compulsive disorder: the search for a valid circuit. *Eur. J. Neurosci.* 2010; 32: 1118–27.

de Hemptinne C, Swann NC, Ostrem JL, Ryapolova-Webb ES, San Luciano M, Galifianakis NB, et al. Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson's disease. *Nat. Neurosci.* 2015; 18: 779–786.

Henry C, M'Bailara K, Mathieu F, Poinot R, Falissard B. Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders: MATHyS (Multidimensional Assessment of Thymic States). *BMC Psychiatry* 2008; 8: 82.

Herrmann MJ, Jacob C, Unterecker S, Fallgatter AJ. Reduced response-inhibition in obsessive – compulsive disorder measured with topographic evoked potential mapping. *Psychiatry Res* 2003; 120: 265–271.

Hershey T, Campbell MC, Videen TO, Lugar HM, Weaver PM, Hartlein J, et al. Mapping Go-No-Go performance within the subthalamic nucleus region. *Brain* 2010; 133: 3625–34.

van den Heuvel O, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HBM, et al. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 2009; 132: 853–868.

van den Heuvel O, der Werf YD Van, Verhoef KMW, de Wit S, Berendse HW, Wolters EC, et al. Frontal–striatal abnormalities underlying behaviours in the compulsive–impulsive spectrum. *J. Neurol. Sci.* 2010; 289: 55–59.

Hilimire MR, Mayberg HS, Holtzheimer PE, Broadway JM, Parks N a., DeVlyder JE, et al. Effects of Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation on Negative Self-bias in Patients With Treatment-resistant Depression. *Brain Stimul.* 2015; 8: 185–191.

Holsheimer J, Demeulemeester H, Nuttin B, De Sutter P. Identification of the target neuronal elements in electrical deep brain stimulation. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12: 4573–4577.

Holtzheimer PE, Kelley M, Gross RE, Filkowski MM, Garlow SJ, Barrocas A, et al. Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Unipolar and Bipolar Depression. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 150–158.

Horn A, Blankenburg F. Toward a standardized structural–functional group connectome in MNI space. *Neuroimage* 2016; 124: 310–322.

Hoyer C, Sartorius A, Lecourtier L, Kiening KL, Meyer-Lindenberg A, Gass P. One ring to rule them all?-- Temporospatial specificity of deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Med. Hypotheses* 2013; 81: 611–8.

Huster RJ, Enriquez-Geppert S, Lavalée CF, Falkenstein M, Herrmann CS. Electroencephalography of response inhibition tasks: functional networks and cognitive contributions. *Int. J. Psychophysiol.* 2013; 87: 217–33.

Jahanshahi M, Ardouin CMA, Brown RG, Rothwell JC, Obeso J, Albanese A, et al. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 1142–1154.

Jahanshahi M. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on inhibitory and executive control over prepotent responses in Parkinson's disease. *Front. Syst. Neurosci.* 2013; 7: 118.

Le Jeune F, Vrin M, N'Diaye K, Drapier D, Leray E, Du Montcel ST, et al. Decrease of prefrontal metabolism after subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A positron emission tomography study. *Biol. Psychiatry* 2010; 68: 1016–1022.

Jobsis FF. Non-Invasive Infra-red Monitoring of Cerebral O₂ Sufficiency, Bloodvolume HbO₂-Hb Shifts and Bloodflow. *Acta Neurol Scand Suppl* 1997; 64: 1–27.

Johansen-Berg H, Gutman D a, Behrens TEJ, Matthews PM, Rushworth MFS, Katz E, et al. Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb. Cortex* 2008; 18: 1374–83.

Kahan J, Papadaki A, White M, Mancini L, Yousry T, Zrinzo L, et al. The Safety of Using Body-Transmit MRI in Patients with Implanted Deep Brain Stimulation Devices *PLoS One* 2015; 10: e0129077.

Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Spielberg JM, Warren SL, Sutton BP, Miller G., et al. Distracted and down: neural mechanisms of affective interference in subclinical depression *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2014. 10(5):654-63.

Karimi M, Golchin N, Tabbal SD, Hershey T, Videen TO, Wu J, et al. Subthalamic nucleus stimulation-induced regional blood flow responses correlate with improvement of motor signs in Parkinson disease. *Brain* 2008; 131: 2710–9.

Keil A, Sabatinelli D, Ding M, Lang PJ, Ihssen N, Heim S. Re-entrant projections modulate visual cortex in affective perception: Evidence from granger causality analysis. *Hum. Brain Mapp.* 2009; 30: 532–540.

Keller CJ, Honey CJ, Mégevand P, Entz L, Ulbert I, Ashesh D. Mapping human brain networks with cortico-cortical evoked potentials. *Phil. Trans. R. Soc* 2014; 369.

Kemp AH, Quintana DS, Gray MA, Felmingham KL, Brown K, Gatt JM. Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability : A Review and Meta-Analysis. *Biol Psychiatry* 2009; 67(11):1067-74

Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, Placenza FM, Nishikawa Y, Mayberg HS, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am. J. Psychiatry* 2011; 168: 502–10.

Kim M-S, Kim YY, Yoo SY, Kwon JS. Electrophysiological correlates of behavioral response inhibition in patients with obsessive-compulsive disorder. *Depress. Anxiety* 2007; 24: 22–31.

Koessler L, Maillard L, Benhadid a., Vignal JP, Braun M, Vespignani H. Spatial localization of EEG electrodes. *Neurophysiol. Clin.* 2007; 37: 97–102.

Kok A, Ramautar JR, De Ruiter MB, Band GPH, Ridderinkhof KR. ERP components associated with successful and unsuccessful stopping in a stop-signal task. *Psychophysiology* 2004; 41: 9–20.

Kopřivová J, Congedo M, Horáček J, Praško J, Raszka M, Brunovský M, et al. EEG source analysis in obsessive-compulsive disorder. *Clin. Neurophysiol.* 2011; 122: 1735–1743.

Krikorian R, Zimmerman ME, Fleck DE. Inhibitory control in Obsessive-Compulsive Disorder. *Brain Cogn.* 2004; 54: 257–9.

Krug MK, Carter CS. Proactive and Reactive Control During Emotional Interference and its Relationship to Trait Anxiety. *Brain Res.* 2012; 1481: 13–36.

Kuriakose R, Saha U, Castillo G, Udupa K, Ni Z, Gunraj C, et al. The nature and time course of cortical activation following subthalamic stimulation in parkinson's disease. *Cereb. Cortex* 2010; 20: 1926–1936.

Lakhan SE, Callaway E. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. *BMC Res. Notes* 2010; 3: 60.

Langguth B, Sturm K, Wetter TC, Lange M, Gabriels L, Mayer E, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive Compulsive Disorder Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Single Patient *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13: 1371–1374.e3.

Larson MJ, Clayson PE, Clawson A. Making sense of all the conflict: A theoretical review and critique of conflict-related ERPs. *Int. J. Psychophysiol.* 2014; 93: 283–297.

Leckman JF, Denys D, Simpson HB, Mataix-Cols D, Hollander E, Saxena S, et al. Obsessive-compulsive disorder: a review of the diagnostic criteria and possible subtypes and dimensional specifiers for DSM-V *Depress. Anxiety* 2010; 27: 507–527.

Li Q, Ke Y, Chan DCW, Qian ZM, Yung KKL, Ko H, et al. Therapeutic Deep Brain Stimulation in Parkinsonian Rats Directly Influences Motor Cortex. *Neuron* 2012; 76: 1030–1041.

Li Q, Qian ZM, Arbuthnott GW, Ke Y, Yung W-H. Cortical Effects of Deep Brain Stimulation: Implications for Pathogenesis and Treatment of Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2013: 1–4.

Lipsman N, Sankar T, Downar J, Kennedy SH, Lozano AM, Giacobbe P. Neuromodulation for treatment-refractory major depressive disorder. *CMAJ* 2014; 186: 33–39.

Little S, Beudel M, Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz M, et al. Bilateral adaptive deep brain stimulation is effective in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2015: jnnp–2015–310972.

Litvak V, Friston K. Electromagnetic source reconstruction for group studies. *Neuroimage* 2008; 42: 1490–8.

Litvak V, Mattout J, Kiebel S, Phillips C, Henson R, Kilner J, et al. EEG and MEG data analysis in SPM8. *Comput. Intell. Neurosci.* 2011; 2011: 852961.

Liu AK, Dale AM, Belliveau JW. Monte Carlo simulation studies of EEG and MEG localization accuracy. *Hum. Brain Mapp.* 2002; 16: 47–62.

Liu L, Ioannides A. Emotion separation is completed early and it depends on visual field presentation. *PLoS One* 2010; 5(3):e9790.

Logan GD, Cowan WB. On the Ability to Inhibit Thought and Action: A Theory of an Act of Control. *Am. Psychol. Assoc. Inc.* 1984; 91: 295–327.

López JD, Litvak V, Espinosa JJ, Friston K, Barnes GR. Algorithmic procedures for Bayesian MEG/EEG source reconstruction in SPM. *Neuroimage* 2014; 84: 476–87.

Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 2008; 64: 461–7.

Lujan JL, Chaturvedi A, Choi KS, Holtzheimer PE, Gross RE, Mayberg HS, et al. Tractography-activation models applied to subcallosal cingulate deep brain stimulation. *Brain Stimul.* 2013; 6: 737–739.

Luo W, Feng W, He W, Wang N-Y, Luo Y-J. Three stages of facial expression processing: ERP study with rapid serial visual presentation. *Neuroimage* 2010; 49: 1857–67.

Mallet L, Mesnage V, Houeto JL, Pelissolo A, Yelnik J, Behar C, Gargiulo M, Welter ML, Bonnet AM, Pillon B, Cornu P, Dormont D, Pidoux B, Allilaire JF, Agid Y. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *The Lancet.* 2002; 360: 1302-4.

Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter M-L, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2121–2134.

Mallet L, Schüpbach M, N'Diaye K, Remy P, Bardinet E, Czernecki V, et al. Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2007; 104: 10661–10666.

Manjila S, Rengachary S, Xavier AR, Parker B, Guthikonda M. Modern psychosurgery before Egas Moniz: a tribute to Gottlieb Burckhardt. *Neurosurg. Focus* 2008; 25: E9.

Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3: e442.

Maurice N, Thierry M, Glowinski J, Deniau JM. Spontaneous and evoked activity of substantia nigra pars reticulata neurons during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 2003; 23: 9929–9936.

Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek P, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 675–682.

Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651–60.

Mayberg HS. Limbic-Cortical Dysregulation : a proposed model of Depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9(3):471–481.

McCairn KW, Iriki A., Isoda M. Deep Brain Stimulation Reduces Tic-Related Neural Activity via Temporal Locking with Stimulus Pulses. *J. Neurosci.* 2013; 33: 6581–6593.

McConnell GC, So RQ, Hilliard JD, Lopomo P, Grill WM. Effective Deep Brain Stimulation Suppresses Low-Frequency Network Oscillations in the Basal Ganglia. *J. Neurosci.* 2012; 32: 15657–15668.

McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin. Neurophysiol.* 2004; 115: 1239–48.

Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008; 32: 525–49.

Merkl A, Neumann W-J, Huebl J, Aust S, Horn A, Krauss JK, et al. Modulation of Beta-Band Activity in the Subgenual Anterior Cingulate Cortex during Emotional Empathy in Treatment-Resistant Depression. *Cereb. Cortex* 2015: 1–13.

Milders M, Bell S, Platt J, Serrano R, Runcie O. Stable expression recognition abnormalities in unipolar depression. *Psychiatry Res.* 2010; 179: 38–42.

Millet B, Dondaine T, Reymann J-M, Bourguignon A, Naudet F, Jaafari N, et al. Obsessive compulsive disorder networks: positron emission tomography and neuropsychology provide new insights. *PLoS One* 2013; 8: e53241.

Mirabella G, Iaconelli S, Romanelli P, Modugno N, Lena F, Manfredi M, et al. Deep brain stimulation of subthalamic nuclei affects arm response inhibition in Parkinson’s patients. *Cereb. Cortex* 2012; 22: 1124–32.

Moran RJ, Mallet N, Litvak V, Dolan RJ, Magill PJ, Friston KJ, et al. Alterations in brain connectivity underlying beta oscillations in parkinsonism. *PLoS Comput. Biol.* 2011; 7(8):e1002124.

Morishita T, Fayad SM, Higuchi M, Nestor K, Foote KD. Deep Brain Stimulation for Treatment-resistant Depression: Systematic Review of Clinical Outcomes. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 475–84.

Nagy K, Greenlee MW, Kovács G. The lateral occipital cortex in the face perception network: An effective connectivity study. *Front. Psychol.* 2012; 3: 1–12.

Nahshoni E, Aravot D, Aizenberg D, Sigler M, Zalsman G, Strasberg B, et al. Heart Rate Variability in Patients With Major Depression. *Psychosomatics* 2004; 45: 129–134.

Nguyen VT, Cunnington R. The superior temporal sulcus and the N170 during face processing: single trial analysis of concurrent EEG-fMRI. *Neuroimage* 2014; 86: 492–502.

Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, Gybels J, Meyerson B. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1999; 354: 1526.

O'Doherty J, Winston J, Critchley H, Perrett D, Burt DM, Dolan RJ. Beauty in a smile: the role of medial orbitofrontal cortex in facial attractiveness. *Neuropsychologia* 2003; 41: 147–55.

Obeso I, Wilkinson L, Rodríguez-Oroz M-C, Obeso J, Jahanshahi M. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus has differential effects on reactive and proactive inhibition and conflict-induced slowing in Parkinson's disease. *Exp. brain Res.* 2013; 226: 451–62.

Okun MS. Deep-Brain Stimulation - Entering the Era of Human Neural-Network Modulation. *N Engl J Med* 2014; 371: 1369–73.

Onton J, Westerfield M, Townsend J, Makeig S. Imaging human EEG dynamics using independent component analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2006; 30: 808–22.

Ossandón T, Vidal JR, Ciumas C, Jerbi K, Hamamé CM, Dalal SS, et al. Efficient 'pop-out' visual search elicits sustained broadband γ activity in the dorsal attention network. *J. Neurosci.* 2012; 32: 3414–21.

Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power Spectral Analysis of Heart Rate and Arterial Pressure Variabilities as a Marker of Sympatho-Vagal Interaction in Man and Conscious Dog. *Circ. Res.* 1986; 59: 178–194.

Parsons TD, Rogers S, Braaten AJ, Woods SP, Tröster AI. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 578–88.

Pauls D, Abramovitch A, Rauch S, Geller D. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nature Reviews.* 2014; 15: 410-424.

Penadés R, Catalán R, Rubia K, Andrés S, Salamero M, Gastó C. Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *Eur. Psychiatry* 2007; 22: 404–10.

Penny WD, Stephan KE, Daunizeau J, Rosa MJ, Friston KJ, Schofield TM, et al. Comparing families of dynamic causal models. *PLoS Comput. Biol.* 2010; 6: e1000709.

Penny WD. Comparing Dynamic Causal Models using AIC, BIC and Free Energy. *Neuroimage* 2012; 59: 319–330.

Péron J, Dondaine T, Le Jeune F, Grandjean D, Vérin M. Emotional processing in Parkinson's disease: A systematic review. *Mov. Disord.* 2012; 27: 186–199.

Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry* 2003; 54: 515–528.

Piallat B, Polosan M, Fraix V, Goetz L, David O, Fenoy A, et al. Subthalamic neuronal firing in obsessive-compulsive disorder and Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 793–802.

Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201: 637–48.

Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill M, Kutz I, Adam D, Gordon D, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 1985; 248: H151–3.

Posner J, Marsh R, Maia T, Peterson B, Gruber A, Simpson B. Reduced functional connectivity within the limbic cortico-striato-thalamo-cortical loop in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. *Hum. Brain Mapp.* 2014; 35: 2852–2860.

Pourtois G, Grandjean D, Sander D, Vuilleumier P. Electrophysiological correlates of rapid spatial orienting towards fearful faces. *Cereb. Cortex* 2004; 14: 619–33.

Preston TC, Shelton RC. Treatment resistant depression: Strategies for primary care topical collection on psychiatry in primary care. *Curr. Psychiatry Rep.* 2013; 15: 13–18.

Puigdemont D, Portella M, Pérez-Egea R, Molet J, Gironell A, Diego-Adeliño JD, et al. A randomized double-blind crossover trial of deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: a pilot study of relapse prevention. *J. Psychiatry Neurosci.* 2015; 40: 224–231.

Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchón JM, Deus J, et al. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2004; 61: 720–730.

Raichle ME, MacLeod M, Snyder Z, Powers WJ, Gusnard D, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001; 98: 676–682.

Ramautar JR, Kok A, Ridderinkhof KR. Effects of stop-signal modality on the N2/P3 complex elicited in the stop-signal paradigm. *Biol. Psychol.* 2006; 72: 96–109.

Ray NJ, Jenkinson N, Brittain J, Holland P, Joint C, Nandi D, et al. The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: evidence from deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2009; 47: 2828–34.

Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, McIntyre CC, Gross RE, Chaturvedi A, et al. Defining Critical White Matter Pathways Mediating Successful Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Biol. Psychiatry* 2014; 76: 963–969.

Robert G, Le Jeune F, Dondaine T, Drapier S, Péron J, Lozachmeur C, et al. Apathy and impaired emotional facial recognition networks overlap in Parkinson's disease: a PET study with conjunction analyses. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2014: 1153–1158.

Rogers M a., Kasai K, Koji M, Fukuda R, Iwanami A, Nakagome K, et al. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: A review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci. Res.* 2004; 50: 1–11.

Rosa MJ, Friston K, Penny W. Post-hoc selection of dynamic causal models. *J. Neurosci. Methods* 2012; 208: 66–78.

Rosenow J, Das K, Rovit RL, Couldwell WT, Irving S, Cooper and his role in intracranial stimulation for movement disorders and epilepsy. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2002; 78: 95–112.

Rosin B, Slovik M, Mitelman R, Rivlin-Etzion M, Haber SN, Israel Z, et al. Closed-Loop Deep Brain Stimulation Is Superior in Ameliorating Parkinsonism. *Neuron* 2011; 72: 370–384.

Rossion B, Hanseeuw B, Dricot L. Defining face perception areas in the human brain: A large-scale factorial fMRI face localizer analysis. *Brain Cogn.* 2012; 79: 138–157.

Rossion B, Torfs K, Jacques C, Liu-Shuang J. Fast periodic presentation of natural images reveals a robust face-selective electrophysiological response in the human brain. *J. Vis.* 2015; 15: 18.

Roth RM, Saykin AJ, Flashman L a, Pixley HS, West JD, Mamourian AC. Event-related functional magnetic resonance imaging of response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry* 2007; 62: 901–9.

Ruchsow M, Groen G, Kiefer M, Hermle L, Spitzer M, Falkenstein M. Impulsiveness and ERP components in a Go/Nogo task. *J. Neural Transm.* 2008; 115: 909–15.

Ruchsow M, Reuter K, Hermle L, Ebert D, Kiefer M, Falkenstein M. Executive control in obsessive-compulsive disorder: event-related potentials in a Go/Nogo task. *J. Neural Transm.* 2007; 114: 1595–601.

Rush J, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg A. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry.* 2006; 163: 1905–1917.

Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013; 14: 609–25.

Sabatinelli D, Bradley MM, Fitzsimmons JR, Lang PJ. Parallel amygdala and inferotemporal activation reflect emotional intensity and fear relevance. *Neuroimage* 2005; 24: 1265–70.

Sabatinelli D, Lang PJ, Bradley MM, Costa VD, Keil A. The timing of emotional discrimination in human amygdala and ventral visual cortex. *J. Neurosci.* 2009; 29: 14864–14868.

Sadeh B, Podlipsky I, Zhdanov A, Yovel G. Event-related potential and functional MRI measures of face-selectivity are highly correlated: A simultaneous ERP-fMRI investigation. *Hum. Brain Mapp.* 2010; 31: 1490–1501.

Santaniello S, McCarthy MM, Montgomery EB, Gale JT, Kopell N, Sarma S V. Therapeutic mechanisms of high-frequency stimulation in Parkinson's disease and neural restoration via loop-based reinforcement. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2015; 112: E586–E595.

Schiff SJ. Towards model-based control of Parkinson's disease. *Philos. Trans. A. Math. Phys. Eng. Sci.* 2010; 368: 2269–2308.

Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodesser D, Axmacher N, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 368–77.

Schlösser RGM, Wagner G, Koch K, Dahnke R, Reichenbach JR, Sauer H. Fronto-cingulate effective connectivity in major depression: a study with fMRI and dynamic causal modeling. *Neuroimage* 2008; 43: 645–55.

Schmajuk M, Liotti M, Busse L, Woldorff MG. Electrophysiological activity underlying inhibitory control processes in normal adults. *Neuropsychologia* 2006; 44: 384–95.

Schoene-Bake J-C, Parpaley Y, Weber B, Panksepp J, Hurwitz TA, Coenen VA. Tractographic analysis of historical lesion surgery for depression. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 2553–2563.

Schroeder U, Kuehler A, Haslinger B, Erhard P, Fogel W, Tronnier VM, et al. Subthalamic nucleus stimulation affects striato-anterior cingulate cortex circuit in a response conflict task: a PET study. *Brain* 2002; 125: 1995–2004.

Schroeder U, Kuehler A, Lange KW, Haslinger B, Tronnier VM, Krause M, et al. Subthalamic nucleus stimulation affects a frontotemporal network: a PET study. *Ann. Neurol.* 2003; 54: 445–50.

Schulz S, Koschke M, Bär K-JJ, Voss A. The altered complexity of cardiovascular regulation in depressed patients. *Physiol. Meas.* 2010; 31: 303–321.

Schutter DJLG, De Haan EHF, Van Honk J. Functionally dissociated aspects in anterior and posterior electrocortical processing of facial threat. *Int. J. Psychophysiol.* 2004; 53: 29–36.

Sharp DJ, Bonnelle V, De Boissezon X, Beckmann CF, James SG, Patel MC, et al. Distinct frontal systems for response inhibition, attentional capture, and error processing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010; 107: 6106–11.

Sheline YI, Price JL, Yan Z, Mintun M. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010; 107: 11020–11025.

Shen Y, Xue S, Wang K, Qiu J. Neural time course of emotional conflict control: An ERP study. *Neurosci. Lett.* 2013; 541: 34–38.

Shenhav A, Botvinick MM, Cohen JD. The expected value of control: an integrative theory of anterior cingulate cortex function. *Neuron* 2013; 79: 217–40.

Smith GS, Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Diaconescu AO, Workman CI, et al. Increased cerebral metabolism after 1 year of deep brain stimulation in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2012; 69: 1141–8.

Smolders R, Mazaheri A, van Wingen G, Figeo M, de Koning PP, Denys D. Deep brain stimulation targeted at the nucleus accumbens decreases the potential for pathologic network communication. *Biol. Psychiatry* 2013; 74: e27–8.

Stefani A, Fedele E, Galati S, Pepicelli O, Frasca S, Pierantozzi M, et al. Subthalamic stimulation activates internal pallidus: Evidence from cGMP microdialysis in PD patients. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 448–452.

Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet.* 2002; 360: 397–405.

Stolarova M, Keil A, Moratti S. Modulation of the C1 visual event-related component by conditioned stimuli: evidence for sensory plasticity in early affective perception. *Cereb. Cortex* 2006; 16: 876–87.

Stone SSD, Teixeira CM, Devito LM, Zaslavsky K, Josselyn S, Lozano AM, et al. Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory. *J. Neurosci.* 2011; 31: 13469–84.

Swainson R, Cunnington R, Jackson GM, Rorden C, Peters M, Morris PG, et al. Cognitive control mechanisms revealed by ERP and fMRI: evidence from repeated task-switching. *J. Cogn. Neurosci.* 2003; 15: 785–99.

Swann N, Poizner H, Houser M, Gould S, Greenhouse I, Cai W, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus alters the cortical profile of response inhibition in the beta frequency band: a scalp EEG study in Parkinson's disease. *J. Neurosci.* 2011; 31: 5721–9.

Swann N, Tandon N, Canolty R, Ellmore TM, McEvoy LK, Dreyer S, et al. Intracranial EEG reveals a time- and frequency-specific role for the right inferior frontal gyrus and primary motor cortex in stopping initiated responses. *J. Neurosci.* 2009; 29: 12675–85.

Swann N, Cai W, Conner CR, Pieters T a, Claffey MP, George JS, et al. Roles for the pre-supplementary motor area and the right inferior frontal gyrus in stopping action: electrophysiological responses and functional and structural connectivity. *Neuroimage* 2012; 59: 2860–70.

Swann N, de Hemptinne C, Aron AR, Ostrem JL, Knight RT, Starr P. Elevated synchrony in Parkinson disease detected with electroencephalography. *Ann. Neurol.* 2015; 78(5):742-50.

Taake I, Jaspers-Fayer F, Liotti M. Early frontal responses elicited by physical threat words in an emotional Stroop task: Modulation by anxiety sensitivity. *Biol. Psychol.* 2009; 81: 48–57.

Tak S, Kempny a. M, Friston KJ, Leff a. P, Penny WD. Dynamic Causal Modelling for Functional Near-Infrared Spectroscopy. *Neuroimage* 2015; 111: 338–349.

Tarvainen MP, Niskanen J. *User ' S Guide.* 2012: 1–44.

Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease : A systematic review. *Parkinsonism and Related Disorders* 2006; 12: 265–272.

Thobois S, Hotton GR, Pinto S, Wilkinson L, Limousin-Dowsey P, Brooks DJ, et al. STN stimulation alters pallidal-frontal coupling during response selection under competition. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007; 27: 1173–84.

Torres V, Ezquiaga E, Navas M, de Sola RG. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for medication-resistant type I bipolar depression: Case report. *Bipolar Disord.* 2013; 15: 719–721.

Velikova S, Locatelli M, Insacco C, Smeraldi E, Comi G, Leocani L. Dysfunctional brain circuitry in obsessive-compulsive disorder: Source and coherence analysis of EEG rhythms. *Neuroimage* 2010; 49: 977–983.

van Velzen LS, Vriend C, de Wit SJ, van den Heuvel O. Response Inhibition and Interference Control in Obsessive Compulsive Spectrum Disorders. *Front. Hum. Neurosci.* 2014; 8: 1–22.

van Velzen LS, de Wit SJ, Ćurčić-Blake B, Cath DC, van Vries FE, Veltman DJ, et al. Altered inhibition-related frontolimbic connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Hum. Brain Mapp.* 2015; 4075: 4064–4075.

Verbruggen F, Logan GD. Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends Cogn. Sci.* 2008; 12: 418–24.

Verbruggen F, Logan GD. Models of response inhibition in the stop-signal and stop-change paradigms. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009; 33: 647–61.

Voges J, Volkmann J, Allert N, Lehrke R, Koulousakis A, Freund H-J, et al. Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. *J. Neurosurg.* 2002; 96: 269–79.

Vuilleumier P. How brains beware: neural mechanisms of emotional attention. *Trends Cogn. Sci.* 2005; 9: 585–94.

Welter M-L, Burbaud P, Fernandez-Vidal S, Bardinet E, Coste J, Piallat B, et al. Basal ganglia dysfunction in OCD: subthalamic neuronal activity correlates with symptoms severity and predicts high-frequency stimulation efficacy. *Transl. Psychiatry* 2011; 1: e5.

Welter M-L, Houeto J-L, Bonnet A-M, Bejjani P-B, Mesnage V, Dormont D, et al. Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 89–96.

Wessel JR, Conner CR, Aron AR, Tandon N. Chronometric electrical stimulation of right inferior frontal cortex increases motor braking. *J. Neurosci.* 2013; 33: 19611–9.

West GL, Anderson K, Ferber S, Pun C, Pratt J. Electrophysiological evidence for biased competition in V1 favoring motivationally significant stimuli. *J. Vis.* 2010; 9: 464–464.

Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2004; 132: 69–79.

Wiecki T V, Frank MJ. A computational model of inhibitory control in frontal cortex and basal ganglia. *Psychol. Rev.* 2013; 120: 329–55.

Wieser MJ, Keil A. Fearful faces heighten the cortical representation of contextual threat. *Neuroimage* 2014; 86: 317–25.

van den Wildenberg WPM, van Boxtel GJM, van der Molen MW, Bosch DA, Speelman JD, Brunia CHM. Stimulation of the subthalamic region facilitates the selection and inhibition of motor responses in Parkinson's disease. *J. Cogn. Neurosci.* 2006; 18: 626–36.

Williams NR, Okun MS. Deep brain stimulation (DBS) at the interface of neurology and psychiatry. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 4546–4556.

Wilson CJ, Beverlin B, Netoff T. Chaotic desynchronization as the therapeutic mechanism of deep brain stimulation. *Front. Syst. Neurosci.* 2011; 5: 50.

Windels F, Bruet N, Poupard A, Feuerstein C, Bertrand A, Savasta M. Influence of the frequency parameter on extracellular glutamate and gamma-aminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of subthalamic nucleus in rats. *J. Neurosci. Res.* 2003; 72: 259–267.

Winston J, O'Doherty J, Dolan R. Common and distinct neural responses during direct and incidental processing of multiple facial emotions. *Neuroimage* 2003; 20: 84–97.

de Wit SJ, Alonso P, Schweren L, Mataix-Cols D, Lochner C, Menchón JM, et al. Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 2014; 171: 340–349.

de Wit SJ, de Vries FE, van der Werf YD, Cath DC, Heslenfeld DJ, Veltman EM, et al. Presupplementary motor area hyperactivity during response inhibition: a candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 2012; 169: 1100–8.

Witt K, Pulkowski U, Herzog J, Lorenz D, Hamel W, Deuschl G, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility but impairs response inhibition in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 697–700.

Wylie S, Ridderinkhof KR, Elias WJ, Frysinger RC, Bashore TR, Downs KE, et al. Subthalamic nucleus stimulation influences expression and suppression of impulsive behaviour in Parkinson's disease. *Brain* 2010; 133: 3611–24.

Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, Malandain G, Ourselin S, Tandé D, Karachi C, Ayache N, Cornu P, Agid Y. A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *NeuroImage* 2007; 34: 618-638.

Yousif N, Purswani N, Bayford R, Nandi D, Bain P, Liu X. Evaluating the impact of the deep brain stimulation induced electric field on subthalamic neurons: A computational modelling study. *J. Neurosci. Methods* 2010; 188: 105–112.

Yu C, Zhou Y, Liu Y, Jiang T, Dong H, Zhang Y, et al. Functional segregation of the human cingulate cortex is confirmed by functional connectivity based neuroanatomical parcellation. *Neuroimage* 2011; 54: 2571–81.

Zaghloul K, Weidemann CT, Lega BC, Jaggi JL, Baltuch GH, Kahana MJ. Neuronal activity in the human subthalamic nucleus encodes decision conflict during action selection. *J. Neurosci.* 2012; 32: 2453–60.

Zandbelt B, Vink M. On the role of the striatum in response inhibition. *PLoS One* 2010; 5(11):e13848.

Zhu X, Zhang H, Wu T, Luo W, Luo Y. Emotional conflict occurs at an early stage: evidence from the emotional face-word Stroop task. *Neurosci. Lett.* 2010; 478: 1–4.

Zhu X, Luo Y. Fearful faces evoke a larger C1 than happy faces in executive attention task: an event-related potential study. *Neurosci. Lett.* 2012; 526: 118–21.

Résumé :

La stimulation cérébrale profonde (SCP) est un outil thérapeutique pour le traitement chronique des symptômes de nombreuses maladies, notamment les troubles moteurs et les maladies psychiatriques réfractaires. Cependant, ses mécanismes d'action sont encore peu connus, notamment en ce qui concerne les effets à large échelle sur les réseaux fonctionnels cérébraux. Dans ce travail de thèse, nous avons développé l'imagerie par électroencéphalographie des réseaux corticaux modulés par la SCP au travers de trois études sur des pathologies différentes :

- une étude sur les réseaux de l'inhibition motrice chez 12 patients ayant des troubles obsessionnels compulsifs, traités par stimulation de la partie associativo-limbique du noyau subthalamique (NST),
- une étude sur les réseaux du contrôle des interférences émotionnelles chez 5 patients dépressifs sévères, traités par stimulation du cortex cingulaire subgénéral,
- une étude sur le contrôle des interférences émotionnelles chez 16 patients parkinsoniens, traités par stimulation de la partie motrice du NST et comparés à 16 sujets sains.

Nous avons mis en place une méthodologie EEG commune reposant sur la correction des artefacts de stimulation, le calcul des potentiels évoqués cognitifs en condition de stimulation ON et OFF, la localisation de sources et la modélisation causale dynamique permettant d'étudier la connectivité des réseaux corticaux-sous-corticaux. La première étude nous a montré que la SCP du NST diminue les sorties efférentes des ganglions de la base vers le cortex frontal inférieur droit qui est une zone centrale de l'inhibition, concomitante d'une altération des performances à l'inhibition. La deuxième étude a déterminé que l'un des corrélats neuronaux de l'amélioration clinique par la SCP de la dépression serait une diminution de l'influence limbique sur le système visuel ventral (hyper-actifs chez ces patients). Cet effet était accompagné d'une augmentation par la SCP des marqueurs cardiaques de l'activité vagale (sous active chez ces patients à risques). Enfin, la troisième étude a mis en évidence un effet différent et opposé des traitements dopaminergiques et de la SCP du NST sur le contrôle de l'interférence émotionnelle chez les patients parkinsoniens. Ces trois études ont donc montré que l'utilisation de la reconstruction de sources et de la MCD en EEG permet de mettre en évidence les effets de la SCP sur le cerveau et de mieux comprendre comment ce traitement modifie les réseaux neuronaux fonctionnels.

Summary:

Deep Brain Stimulation (DBS) is a chronic clinical tool used to treat symptoms from several diseases, as motor disorders and refractory psychiatric diseases. However, its mechanism are still not well known, especially its large scale effects on brain functional networks. In this PhD, we have developed electroencephalographic imaging of cortical networks modulated by DBS through three studies on different diseases:

- the first study on motor inhibition networks in 12 patients with obsessive compulsive disorders, treated with DBS of the associativo-limbic region of the subthalamic nucleus (STN),
- the second study on emotional interferences control in 5 severe depressive patients, treated by DBS of the subgenual cingulate cortex,
- the last study on emotional interferences control in 16 parkinsonian patients, treated by DBS of the motor region of the STN and compared with 16 healthy subjects.

We have used the same EEG methods based on artefact (from stimulation) correction, computation of the cognitive evoked potentials in ON and OFF DBS conditions, source localization and dynamic causal modeling to study cortical-subcortical networks. The first study has shown that STN DBS decreases efferent outputs from the basal ganglia to the right inferior frontal cortex which is a key node of inhibition, simultaneously with an alteration of inhibition performance. The second study has shown that one of the correlates of clinical improvement with DBS in depression would be a decrease of the limbic influence on the ventral visual system (hyperactive in those patients). This effect was concomitant with an increase of vagal activity cardiac indexes with DBS (hypoactive in those patients at risk). Finally, the last study has shown that dopaminergic treatment and STN DBS have different and opposed effects on the emotional interference control in parkinsonian patients. Therefore, these three studies have shown that EEG source reconstruction and DCM are efficient to study DBS effect on the brain and open a way to better understand how DBS modulates neural functional networks.