



**HAL**  
open science

# Modulation noradrénergique de l'attention

Carole Guedj

► **To cite this version:**

Carole Guedj. Modulation noradrénergique de l'attention. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Lyon, 2016. Français. NNT : 2016LYSE1294 . tel-01450868

**HAL Id: tel-01450868**

**<https://theses.hal.science/tel-01450868>**

Submitted on 31 Jan 2017

**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.



N°d'ordre NNT : 2016LYSE1294

**THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON**  
opérée au sein de  
**l'Université Claude Bernard Lyon 1**

**École Doctorale N° accréditation**  
**NEUROSCIENCES ET COGNITION**

**Spécialité de doctorat : Neurosciences**

Soutenue publiquement le 25/11/2016, par :  
**Carole Guedj**

---

**MODULATION NORADRÉNERGIQUE  
DE L'ATTENTION**

---

Directrice de thèse : **Dr. Fadila Hadj-Bouziane**

Co-Directeurs de thèse : **Dr. Martine Meunier** et **Dr. Alessandro Farnè**

Devant le jury composé de :

**Sebastien Bouret**  
**Patrik Vuilleumier**

Ph.D., ICM, Paris  
P.U.-P.H., LabNIC - UNIGE, Genève

*Rapporteur*  
*Rapporteur*

**Emiliano Macaluso**  
**Jennifer Coull**  
**Fadila Hadj-Bouziane**  
**Martine Meunier**  
**Alessandro Farnè**

P.U., CRNL - UCBL, Lyon  
Ph.D., LNC, Aix-Marseille  
Ph.D., CRNL, Lyon  
D.R., CRNL, Lyon  
D.R., CRNL, Lyon

*Examineur*  
*Examineur*  
*Examineur*  
*Examineur*  
*Membre invité*



# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

## **Président de l'Université**

Président du Conseil Académique  
Vice-président du Conseil d'Administration  
Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire  
Vice-président de la Commission Recherche  
Directeur Général des Services

## **M. le Professeur Frédéric FLEURY**

M. le Professeur Hamda BEN HADID  
M. le Professeur Didier REVEL  
M. le Professeur Philippe CHEVALIER  
M. Fabrice VALLÉE  
M. Alain HELLEU

## ***COMPOSANTES SANTE***

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard  
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles  
Mérieux  
Faculté d'Odontologie  
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques  
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation  
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie  
Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE  
Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON  
Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS  
Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA  
Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON  
Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

## ***COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE***

Faculté des Sciences et Technologies  
Département Biologie  
Département Chimie Biochimie  
Département GEP  
Département Informatique  
Département Mathématiques  
Département Mécanique  
Département Physique  
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives  
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon  
Polytech Lyon  
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique  
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1  
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education  
Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI  
Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD  
Directeur : Mme C. FELIX  
Directeur : M. Hassan HAMMOURI  
Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE  
Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV  
Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID  
Directeur : M. le Professeur J-C PLENET  
Directeur : M. Y.VANPOULLE  
Directeur : M. B. GUIDERDONI  
Directeur : M. le Professeur E.PERRIN  
Directeur : M. G. PIGNAULT  
Directeur : M. le Professeur C. VITON  
Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE  
Directeur : M. N. LEBOISNE





“C'est le cerveau qui nous rend le service de maintenir notre attention fixée sur la vie ; et la vie, elle, regarde en avant ; elle ne se retourne en arrière que dans la mesure où le passé peut l'aider à éclairer et à préparer l'avenir.”

Henri Bergson, *L'énergie spirituelle*, Félix Alcan, pp. 56-7



# Résumé

---

La neuromodulation apporte une extraordinaire richesse à la dynamique des réseaux de neurones. Parmi les neuromodulateurs du système nerveux central, la noradrénaline permettrait de faciliter l'adaptation du comportement face aux variations des contraintes environnementales en modulant l'attention, cette fonction au cœur de la cognition qui nous permet de sélectionner l'information la plus pertinente en fonction de notre but. Ce processus complexe qui opère à chaque instant à la fois dans l'espace et le temps, constitue une étape essentielle dans cette adaptation comportementale. Cependant, à ce jour, les mécanismes par lesquels ce neuromodulateur exerce ses effets sur le cerveau sain demeurent mal connus.

Mon travail de thèse a pour objectif d'examiner les déterminants comportementaux et les marqueurs neuronaux de l'effet stimulant des agonistes noradrénergiques. La question posée était : "Comment la noradrénaline agit-elle pour optimiser l'attention ?" Pour répondre à cette question, j'ai choisi de combiner la pharmacologie, l'analyse du comportement, et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle chez le singe. Un des principaux résultats de mes travaux est que l'administration d'agents noradrénergiques induit une large réorganisation des réseaux cérébraux, qui pourrait être à l'origine de l'optimisation des réponses comportementales observées parallèlement.

# *Abstract*

---

Neuromodulation provides an extraordinary wealth to the dynamics of neural networks. Among the neuromodulators of the central nervous system, noradrenaline is thought to facilitate behavioral adaptation by modulating attention, this function at the heart of cognition that allows us to select the most relevant information based our goal. This complex process that operates at every moment both in space and time, is an essential step in this behavioral adaptation. However, to date, the mechanisms by which this neuromodulator exerts its effects on the healthy brain remain unknown.

My thesis aims to examine the behavioral and neural markers of the boosting effect of noradrenergic agonists. The question asked was: "How does noradrenaline optimize attention?" To answer this question, I chose to combine pharmacology, behavioral testing, and functional Magnetic Resonance Imaging in monkeys. One of the main results of my work is that the administration of noradrenergic agents induced a large-scale brain networks reorganization, which could lead to the optimization of behavioral responses.

## Remerciements

---

*Je souhaiterais commencer en remerciant les membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail, et tout particulièrement Sébastien Bouret et Patrik Vuilleumier pour avoir accepté de lire et d'analyser ce manuscrit dans des délais excessivement courts. Merci également à Jennifer Coull qui a bien voulu nous rejoindre à la dernière minute.*

*Dans la vie, il y a parfois des rencontres qui vous changent. Trouver les mots justes pour exprimer à ces personnes toute la reconnaissance que je leur porte n'est pas chose facile. Puisque cette page y est destinée, je me risquerais à l'écriture de quelques lignes :*

*Fadila, je souhaiterais d'abord te remercier d'avoir cru en moi, de m'avoir donné ta confiance au cours de ces quatre années de thèse, d'avoir été présente quand j'en avais besoin. Merci de m'avoir transmis ta passion, ton honnêteté et ta rigueur scientifique. Merci de m'avoir poussé à développer mes idées, et mon esprit critique ; et merci tout simplement de m'avoir appris à 'chercher' (ça pourra toujours m'être utile pour la suite...). Je garderai dans un coin de ma tête ton expression favorite : « Keep digging ! ». J'espère être parvenue à acquérir quelques-unes de tes qualités, à savoir, ton intelligence, ta patience, ton optimisme et ta persévérance.*

*Je pourrais en dire tout autant de toi, Martine, qui a toujours été là quand j'avais des doutes, des interrogations sur l'avenir, ou tout simplement besoin d'être rassurée. La manière avec laquelle tu as créé, chaque jour, une ambiance chaleureuse au sein de notre équipe afin que tout le monde y trouve sa place et que je puisse m'épanouir dans mon travail m'a beaucoup touchée. Je souhaiterais aussi te remercier d'avoir partagé avec moi ta passion et tes connaissances inestimables sur les singes et leurs comportements.*

*Merci aussi à Alessandro pour ses remarques et conseils pertinents sur mon travail, et pour ses encouragements tout au long de ces années. Et merci à Denis Pelisson pour m'avoir accueilli avec bienveillance au sein de l'équipe IMPACT.*

*Merci aux ingénieurs, et tout particulièrement à Fred et Roméo pour votre aide précieuse au début de ce voyage. Et bien sûr merci à Gislène pour tous les moments qu'on a partagés auprès des animaux, pour ton aplomb et ton assurance dans les interventions délicates, et pour les soins et l'affection que tu as portée et que tu portes toujours, chaque jour, aux animaux. Je souhaiterais aussi remercier*

*Clément qui a rendu les corvées ménage du vendredi soir plus agréables, et qui m'a surtout enseigné que la confiance d'un animal était le facteur clé de tout apprentissage.*

*Merci Élixa pour avoir apporté un petit rayon de soleil (du Sud) à chacun de tes passages. Merci Ouazna pour ton réconfort dans les moments difficiles ; et merci d'avoir partagé avec moi ces petits moments privilégiés avec ton futur bébé au cours de notre 'business trip' à Washington. Merci à Aurélie, Cindy et Olga qui ont apporté leurs contributions à ces travaux et qui ont fait un petit bout de chemin très agréable avec moi. Et comment te remercier Amélie... toi qui m'as supportée dans les pires moments de ce long périple... Merci pour les fous rires, pour les soirées, les pauses-café, pour les excursions chez Botanique ou au zoo. Merci d'avoir pris le relai des entraînements quand le temps me manquait, et surtout, merci pour ta bonne humeur tous les jours, même quand on n'était pas loin de toucher le fond. Merci pour ton amitié précieuse.*

*Un grand grand merci à mes p'tits loups : Célia, Cassis, Ciotat, Lilou, Cannelle et Guyane, sans qui toutes ces expériences n'auraient pas été possibles. Merci pour ces moments...*

*Merci à mes parents de m'avoir permis de trouver ma voie, sans jamais douter. Merci d'avoir toujours été présent, avant, mais aussi pendant cette aventure. Merci aussi à mes frères qui, en contribuant fortement à la persévérance de mon caractère, m'ont permis d'achever ce travail. Mes pensées vont également à ma grand-mère qui, je pense, aurait été fière de sa petite fille.*

*Enfin, merci à mon Homme, qui a accepté de partager ma vie avant que cette aventure ne commence, et qui est toujours là. Je ne te remercierai jamais assez d'avoir accepté de me suivre sur cette voie incertaine, malgré tous les sacrifices que cela demande. Merci d'avoir toujours essayé de comprendre mon profond désarroi lorsqu'une expérience ne fonctionnait pas. Merci de t'être transformé en véritable fée du logis dans la dernière ligne droite. Merci d'être là chaque jour pour me faire redescendre sur terre. Merci pour la joie que tu m'apportes au quotidien. Bref, merci pour tout.*

## Liste des abréviations

<b>AMPC</b>	adénosine monophosphate cyclique
<b>ATX</b>	atomoxetine
<b>BOLD</b>	dépendant du niveau d'oxygène sanguin
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	ion calcium
<b>ECoG</b>	électrocorticogramme
<b>EEG</b>	électroencéphalogramme
<b>FEF</b>	aire occulomotrice 'frontal-eye-field'
<b>GABA</b>	acide $\gamma$ -aminobutyrique
<b>ICA</b>	analyse par composante indépendante
<b>IP<sub>3</sub></b>	inositol trisphosphate
<b>IRMf</b>	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
<b>LC</b>	locus cœruleus
<b>LIP</b>	aire latérale intrapariétale
<b>NA (ou NE)</b>	noradrénaline (ou norepinéphrine)
<b>NAT</b>	transporteur de la norepinéphrine
<b>RSN</b>	réseau de repos
<b>SSPT</b>	syndrome de stress post-traumatique
<b>TDAH</b>	troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité
<b>TEP</b>	tomographie par émission de positon





# Table des matières

---

---

<b>SYNOPSIS</b>	<b>15</b>
<b>CHAPITRE 1 : La neuromodulation et les fonctions cognitives</b>	<b>17</b>
<b>1. La neuromodulation</b>	<b>17</b>
1.1. Définitions	17
1.2. Neuromodulation et flexibilité des réseaux de neurones	18
<b>2. Le rôle de la neuromodulation dans les fonctions cognitives</b>	<b>20</b>
<b>CHAPITRE 2 : Le système noradrénergique</b>	<b>27</b>
<b>1. Son anatomie</b>	<b>27</b>
1.1. Le locus coeruleus (LC)	27
1.2. L'activité des neurones du LC	28
1.3. Les voies d'entrée et de sortie du système noradrénergique	29
1.4. Les récepteurs noradrénergiques	31
1.5. Les transporteurs noradrénergiques	33
<b>2. Ses fonctions</b>	<b>34</b>
2.1. NA et "transitions entre différents états d'éveil cortical"	34
2.2. NA et modifications à long-terme	39
<b>3. Dysfonctionnement du système noradrénergique et physiopathologie</b>	<b>40</b>
<b>CHAPITRE 3 : Noradrénaline et attention : les modèles théoriques actuels</b>	<b>43</b>
<b>1. Lien entre noradrénaline et attention</b>	<b>44</b>
<b>2. Les modèles théoriques actuels</b>	<b>49</b>
2.1. LC et gain neuronal	49
2.2. LC et réorganisation des réseaux cérébraux	60
2.3. Attention et modèles du LC	64
2.4. Un rôle potentiel du glutamate dans la spécificité des effets	66
<b>CHAPITRE 4 : Questions posées</b>	<b>69</b>

<b>CHAPITRE 5 : Modulation noradrénergique de l'attention dans le temps</b>	<b>79</b>
<b>ÉTUDE 1 : Boosting norepinephrine transmission optimizes response strategy</b>	
<b>CHAPITRE 6 : Modulation noradrénergique de l'attention dans l'espace</b>	<b>103</b>
<b>ÉTUDE 2 : Boosting norepinephrine transmission induces attentional reorienting</b>	
<i>Résultats préliminaires</i>	
<b>CHAPITRE 7 : Identification des réseaux de repos chez le primate non-humain</b>	<b>125</b>
<b>ÉTUDE 3 : The helmet head restraint system: a viable solution for resting state fMRI in awake monkeys</b>	
<b>CHAPITRE 8 : Modulation noradrénergique des réseaux de repos</b>	<b>137</b>
<b>ÉTUDE 4 : Boosting norepinephrine transmission triggers flexible reconfiguration of brain networks at rest</b>	
<b>ÉTUDE 5 : Boosting norepinephrine transmission alters the dynamic of global and local brain functional connectivity</b>	
<i>Résultats préliminaires</i>	
<b>CHAPITRE 9 : Discussion générale</b>	<b>165</b>
<b>1. Comment la noradrénaline module les performances attentionnelles ?</b>	<b>166</b>
<b>2. Par quel(s) mécanisme(s) la noradrénaline modifie-t-elle l'activité cérébrale ?</b>	<b>175</b>
<b>3. Conclusion</b>	<b>186</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>189</b>

# *Synopsis*

---

L'action des systèmes neuromodulateurs sur l'activité cérébrale est diffuse et joue un rôle essentiel dans les processus de traitement de l'information dits "de haut niveau" tels que l'attention. La neuromodulation impacte toutes les échelles de l'organisation cérébrale, apportant une extraordinaire richesse à la dynamique des réseaux de neurones. Et parce que nous évoluons dans un environnement complexe et changeant, cette dynamique nous est essentielle pour produire des comportements adaptés et flexibles.

L'objectif de mon travail de thèse a été d'explorer le rôle de la noradrénaline sur l'attention, une fonction fondamentale et omniprésente de notre cognition. D'elle dépend ce que nous percevons, décidons, apprenons, ou mémorisons.

Dans le premier chapitre de l'introduction de ce manuscrit, je commence par donner une définition de la neuromodulation ainsi qu'une description générale de son rôle dans les fonctions cognitives. Les travaux pionniers sur la neuromodulation se sont principalement intéressés à l'échelle moléculaire et cellulaire en explorant la dynamique de circuits de neurones restreints, tels que ceux des espèces invertébrées. Observant alors une relation indéniable entre neuromodulation et comportement, les chercheurs ont commencé à explorer l'effet des neuromodulateurs sur la cognition, associant ainsi l'approche pharmacologique aux enregistrements électrophysiologiques chez l'animal engagé dans des tâches cognitives. Ces travaux ont apporté une contribution considérable dans la compréhension du rôle des neuromodulateurs sur le comportement.

Les second et troisième chapitres sont dédiés à la description des travaux concernant plus particulièrement le système noradrénergique. Je me suis focalisée sur trois points qui me semblent essentiels pour comprendre l'impact de la noradrénaline sur l'attention : son anatomie, son implication dans différents états comportementaux, et les conséquences de ses défaillances. Sur la base des preuves électrophysiologiques, comportementales et pharmacologiques accumulées chez l'animal depuis des décennies, associées aux récentes études d'imagerie réalisées chez l'homme sain ou chez les patients, plusieurs auteurs suggèrent que le système noradrénergique permettrait d'élaborer des

comportements cognitifs spécifiques, et en particulier, de faciliter la flexibilité cognitive et l'adaptation comportementale face aux variations des contraintes environnementales. Ce dernier point est développé dans le troisième chapitre à travers les récentes théories du système noradrénergique. Plus particulièrement, je me suis attachée au rôle de ce neuromodulateur dans les processus attentionnels. Aujourd'hui, on sait que l'attention émerge d'une dynamique au sein d'un réseau fronto-pariétal, mettant en compétition une influence 'top-down' des buts internes et une influence 'bottom-up' des stimuli externes. La noradrénaline ne ciblant pas une région spécifique de ce réseau, il est probable qu'elle promeut, voire orchestre les interactions entre ses composants.

Dans ce travail de thèse, comme décrit dans le quatrième chapitre, j'ai combiné la pharmacologie avec l'imagerie cérébrale et l'étude du comportement, chez le primate non-humain afin de comprendre comment la noradrénaline module les réponses comportementales (Chapitres 5 et 6), et l'activité des réseaux cérébraux (Chapitres 7 et 8). L'ensemble des résultats issus de ce travail est synthétisé dans le neuvième chapitre où je propose un certain nombre de mécanismes par lesquels la noradrénaline permettrait une optimisation des performances attentionnelles.

# Chapitre 1

## LA NEUROMODULATION ET LES FONCTIONS COGNITIVES

---

### 1. La neuromodulation

#### 1.1. Définitions

Comme le suggère leur nom, les neuromodulateurs sont des substances qui modulent l'activité des neurones. Ils constituent un sous-groupe particulier de neurotransmetteurs – molécules qui permettent la communication entre les neurones – de par leurs caractéristiques. Historiquement, le terme neuromodulation était utilisé pour définir des formes plus lentes et plus diffuses de la communication neuronale en opposition à la transmission synaptique rapide classique où un neurone pré-synaptique modifie directement l'activité d'un neurone post-synaptique par un jeu d'excitations et d'inhibitions rapides. Toutefois, on sait aujourd'hui que les échelles temporelles et anatomiques de libération des substances neuromodulatrices sont diverses, et on définit plutôt la neuromodulation comme toutes formes de communication entre les neurones, causées par la libération d'une substance chimique, qui peut être : *“non-rapide, non point-à-point, et pas simplement une excitation ou une inhibition”* (Katz and Frost 1996), bien que cette dichotomie ne soit pas rigide.

Ainsi, contrairement à la transmission synaptique classique, les neuromodulateurs sont généralement libérés de manière diffuse dans l'espace extracellulaire du tissu neuronal par une voie dite de *‘transmission de volume’* (Agnati et al. 2006). Cette voie a été mise en évidence par des études d'immunohistochimie et d'autoradiographie révélant la présence de récepteurs post-synaptiques situés

à distance de leurs homologues pré-synaptiques (Vizi and Lábos 1991). La libération des neuromodulateurs par transmission de volume offre un mode de communication temporairement plus lent et anatomiquement plus large qui permet de moduler les propriétés intrinsèques d'un ensemble de neurones à l'échelle des réseaux cérébraux (Marder and Thirumalai 2002).

Une autre particularité des neuromodulateurs est qu'ils se fixent sur des récepteurs de type 'métabotropes' (littéralement, qui engendre un métabolisme) (Marder and Thirumalai 2002; Harris and Thiele 2011), induisant ainsi une cascade moléculaire via l'activation de second messagers. Ces seconds messagers transmettent alors des informations à des protéines intracellulaires modifiant le neurone à différents niveaux. Cette action via les seconds messagers est souvent synonyme d'*amplification*, ce qui signifie que la liaison d'un récepteur à un petit nombre de ligands peut se traduire par une variation importante de la concentration de seconds messagers intracellulaires (Marder and Thirumalai 2002). Le même second messager peut également avoir des effets divergents en activant de multiples voies de signalisation intracellulaire ou en agissant sur différentes cibles protéiques (Marder and Thirumalai 2002). Enfin, les réseaux de signalisation au sein d'une même cellule sont reliés, de sorte que l'action d'un neuromodulateur donné est susceptible de changer l'état d'un certain nombre de voies cellulaires et, éventuellement, de modifier les réponses à d'autres substances.

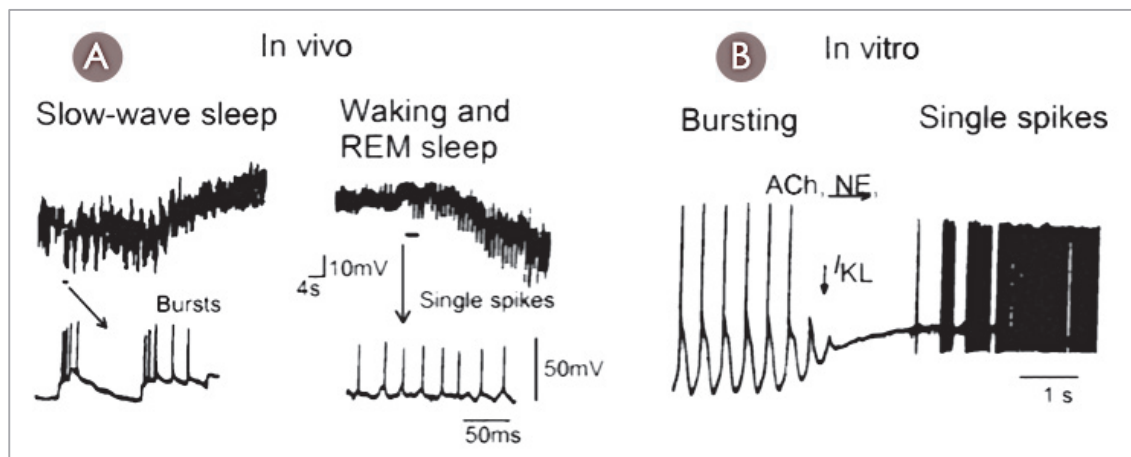
## 1.2. Neuromodulation et flexibilité des réseaux de neurones

Les spécificités de la neuromodulation ont été mises en évidence grâce à l'étude des *circuits moteurs générateurs de rythme*<sup>1</sup> (en anglais, 'central pattern generators') (Katz and Harris-Warrick 1990; Harris-Warrick and Marder 1991). La particularité de ces circuits est qu'ils sont capables de générer une activité rythmique et répétitive même en l'absence de signaux sensoriels d'entrée. Ce sont des réseaux anatomiquement définis qui peuvent être configurés de différentes manières pour former plusieurs états fonctionnels. Il a été démontré que les neuromodulateurs jouaient un rôle essentiel dans la détermination et la reconfiguration de ces circuits fonctionnels, en modifiant chaque étape du

---

<sup>1</sup> Les circuits moteurs générateurs de rythme qui ont été largement étudiés dans le cadre de la neuromodulation sont ceux des ganglions stomogastriques des crustacés.

traitement neuronal (Harris-Warrick 2011; Marder 2012). Cette modulation s'effectue au niveau des propriétés intrinsèques des neurones composants ces réseaux et au niveau de l'efficacité synaptique de leurs connexions (Katz and Harris-Warrick 1990; Harris-Warrick and Marder 1991), induisant ainsi des changements d'état au niveau comportemental (Harris-Warrick and Marder 1991; Bouret and Sara 2005; Marder 2012). Un des exemples le plus évocateur de l'effet de la neuromodulation sur le comportement vient des neurones du thalamus où l'action des neuromodulateurs induit une transition entre une activité neuronale tonique spontanée (ou basale) et une activité neuronale à 'bouffée de potentiels d'action' (en anglais, 'bursting firing') permettant ainsi le passage d'un état d'éveil au sommeil (*figure 1*). Cette transition d'activité a été mise en évidence chez le chat suite à l'application d'acétylcholine, de noradrénaline et de sérotonine (McCormick 1989; McCormick and Pape 1990), démontrant ainsi que la libération de ces substances régit l'état d'éveil ou d'excitation de l'animal (en anglais 'arousal', qui peut-être défini comme une activation non-spécifique du cortex cérébral, Oken et al. 2006).



*Figure 1.* Modulation des propriétés intrinsèques d'un neurone corrélée avec un changement d'état comportemental - (A): In vivo : les neurones thalamiques modifient leur activité en passant d'une activité à bouffée de potentiels d'action à une activité tonique (lente et régulière), ce qui permet la transition entre un état de sommeil lent (slow-wave) à un état d'éveil (waking) ou de sommeil paradoxal (REM pour 'rapid eye movement'). (B): Un changement d'activité neuronale similaire est observé in vitro suite à l'application de substances neuromodulatrices telles que l'acétylcholine (ACh) et la norepinephrine (NE). Figure adaptée de Steriade et al. (1993).

L'influence de la neuromodulation dans la communication entre les neurones a des conséquences importantes sur le fonctionnement de notre cerveau. Chaque neurone a des propriétés de réponse intrinsèques spécifiques qui résultent de l'ensemble des canaux ioniques présents sur sa membrane. Les neuromodulateurs, en agissant sur la signalisation intracellulaire de ces neurones via



les récepteurs métabotropes, peuvent modifier le type, le nombre et/ou les propriétés cinétiques de ces canaux ioniques et donc modifier l'excitabilité du neurone. Si la plupart des synapses sont modulées par un ou plusieurs neuromodulateurs, ceci implique que l'efficacité et la plasticité des synapses ne sont pas immuables. Parallèlement, si les propriétés intrinsèques des neurones au sein d'un réseau changent en permanence via l'action des neuromodulateurs, alors les réponses envoyées par ces neurones ne sont pas fixes non plus. Ainsi, au regard de l'ensemble de ces caractéristiques, on peut d'ores et déjà émettre l'hypothèse qu'une neuromodulation à grande échelle est probablement un élément clé de la flexibilité cérébrale (Marder and Thirumalai 2002; Harris-Warrick 2011).

Toutefois, face à la quantité et à la complexité des réponses et comportements que peuvent engendrer l'action des neuromodulateurs sur les circuits neuronaux, on peut se questionner sur le maintien de l'intégrité et de la stabilité des connexions et des fonctions cérébrales. L'un des premiers éléments de réponse pourrait venir de l'action combinée et parfois redondante des neuromodulateurs qui peuvent agir soit en convergence soit en opposition sur les circuits neuronaux (Marder 2012).

## 2. Le rôle de la neuromodulation dans les fonctions cognitives

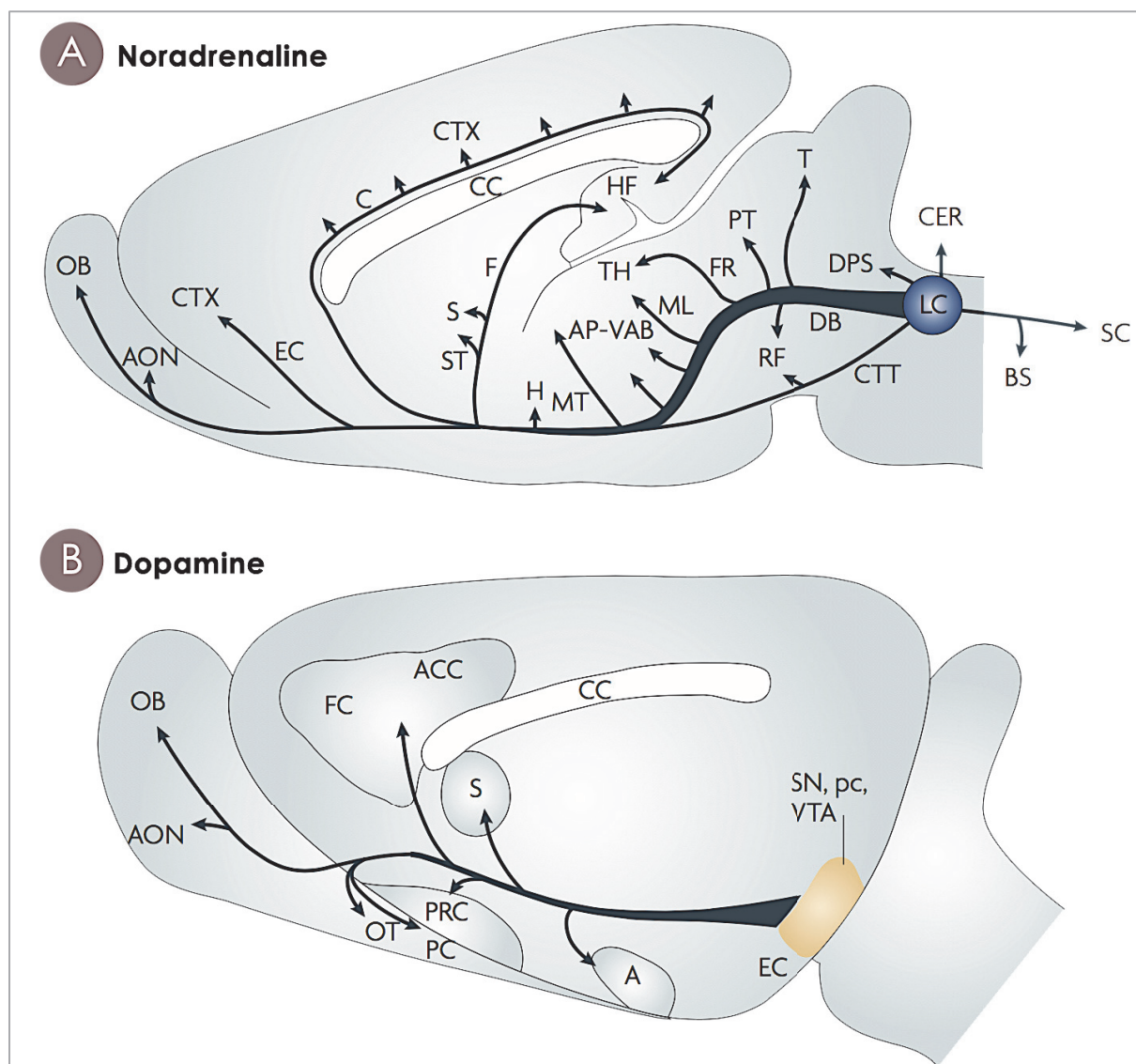
Les neuromodulateurs majoritairement impliqués dans les fonctions cognitives sont les systèmes modulateurs ascendants incluant la noradrénaline (également appelée norépinephrine, NE), la dopamine, l'acétylcholine et la sérotonine. Ils sont produits par des neurones du tronc cérébral et du télencéphale basal ayant pour caractéristique de projeter largement sur le cortex et les structures sous-corticales (*figure 2*). Cette particularité anatomique associée à leur mode de communication par transmission de volume a longtemps cantonné ces neuromodulateurs à un rôle aspécifique dans l'état général d'éveil et d'excitation. Comme décrit précédemment (*Chapitre 1*, §1.2.), les changements les plus ostensibles induits par les systèmes neuromodulateurs se produisent au niveau des transitions veille-sommeil (McCormick 1989; McCormick and Pape 1990). Au cours de l'éveil, nous ajustons constamment et de façon dynamique et spécifique notre comportement, selon les contraintes de l'environnement. L'implication des systèmes neuromodulateurs ascendants dans cette modulation de

l'état de vigilance<sup>2</sup> a été identifié chez le chat par [Moruzzi and Magoun \(1949\)](#). Suite à une stimulation de la formation réticulée du mésencéphale (qui contient une partie des corps cellulaires de systèmes modulateurs ascendants : les systèmes noradrénergique, sérotoninergique et cholinergique), le signal EEG se désynchronise : l'activité EEG passe d'un tracé d'ondes synchronisées de grande amplitude à des ondes désynchronisées, de plus haute fréquence et de plus faible amplitude. Cette activité désynchronisée s'apparente aux types de réponses observées lors de réactions d'éveil évoqués par des stimuli sensoriels afférents. Les auteurs posent alors l'hypothèse de l'implication de la formation réticulée du mésencéphale et par conséquent des systèmes neuromodulateurs, dans l'état de vigilance.

La précision des techniques de microdialyse a permis de mettre en évidence des libérations très transitoires (ou phasique) des neuromodulateurs. Par exemple, la détection d'un indice ('cue' en anglais) prédisant l'arrivée d'une récompense induirait une augmentation brève de l'activité cholinergique (à l'échelle de la seconde) dans le cortex préfrontal médian du rat ([Parikh et al. 2007](#)). Les neuromodulateurs peuvent donc agir à de multiples échelles temporelles, et leur activité phasique permettrait d'influencer et même probablement d'orchestrer des opérations cognitives spécifiques ([Parikh et al. 2007](#); [Roitman et al. 2008](#); [Sarter et al. 2009](#)). Les enregistrements électrophysiologiques de neurones noradrénergiques et dopaminergiques chez l'animal vigile ont montré qu'un niveau de performance élevé dans des tâches cognitives était associé à une activité tonique (activité de base, lente, régulière et spontanée) relativement faible des neurones noradrénergiques et dopaminergiques, et à la présence de décharges phasiques en réponse à des stimuli pertinents tels que la prédiction d'une récompense ([Schultz 1998](#); [Aston-Jones et al. 1999](#); [Berridge and Waterhouse 2003](#)).

---

<sup>2</sup> Le terme 'vigilance' est employé ici pour décrire la capacité à maintenir une attention pour un stimulus ou une localisation spatiale particulière, sur une période de temps relativement longue (minutes ou heures).



*Figure 2.* Illustration du système noradrénergique (A) et dopaminergique (B) chez la rat. (A) Le locus cœruleus (LC) est le principal noyau noradrénergique d'où partent la majorité des projections. Il est situé dans le tronc cérébral. (B) Les noyaux dopaminergiques incluent l'aire tegmentale ventrale (VTA) et la substantia nigra (SN). Ces deux noyaux sont situés dans le télencéphale basal. Figure adaptée de Sara 2009.

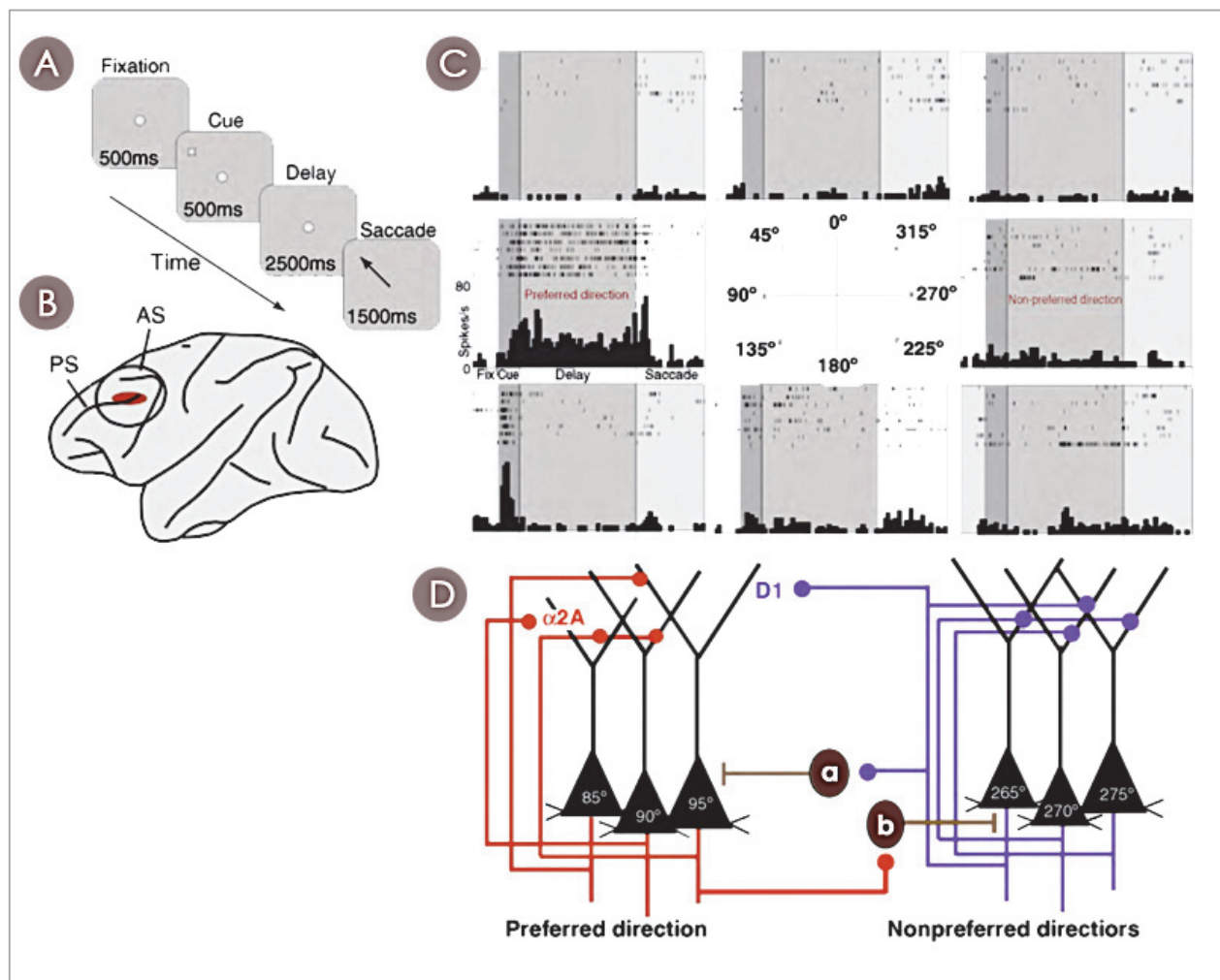
Une des expériences les plus frappantes qui met en évidence le rôle cruciale des neuromodulateurs dans les fonctions cognitives est celle réalisée par Brozoski et al. (1979). Dans cette étude chez le singe, une déplétion en dopamine et noradrénaline (NA) est induite par l'infusion de 6-hydroxydopamine (une neurotoxine sélective des neurones catécholaminergiques<sup>3</sup>) dans le cortex préfrontal, une région cérébrale clé dans l'élaboration des fonctions cognitives (Frith and Dolan 1996).

<sup>3</sup> Les 'catécholamines' sont des molécules synthétisées à partir de l'acide aminé tyrosine et contenant un noyau catéchol. Au niveau du système nerveux central, les catécholamines incluent la noradrénaline et la dopamine.

Cette déplétion s'est révélée aussi délétère sur les performances des animaux impliqués dans une tâche de mémoire de travail spatiale que l'ablation du cortex préfrontal lui-même. Un autre marqueur important de cette relation entre fonctions cognitives et neuromodulateurs vient des connexions réciproques qui relient le cortex préfrontal avec les régions du tronc cérébral et du télencéphale basal (Beckstead 1979; Arnsten and Goldman-Rakic 1984; Sara and Hervé-Minvielle 1995; Jodo et al. 1998), suggérant une action régulatrice bidirectionnelle (Robbins 2005). En effet, jusqu'à présent, nous avons principalement évoqué une action de bas en haut ('bottom-up', en anglais) des systèmes neuromodulateurs sur les neurones du cortex préfrontal, mais l'inverse, c'est-à-dire l'action du cortex préfrontal sur les systèmes neuromodulateurs, existe également (action de type 'top-down', en anglais). Notamment, l'influence des régions frontales sur les neurones neuromodulateurs a été démontrée dans des situations stressantes. Par exemple, une expérience menée chez le rat a mis en évidence le rôle déterminant du cortex préfrontal dans l'absence d'activité du système sérotoninergique normalement déclenchée dans la réponse au stress, dans un environnement où l'animal avait la possibilité de contrôler le stimulus stressant (Amat et al. 2005), mettant ainsi en lumière l'influence des régions frontales sur les systèmes neuromodulateurs. Toutefois, il est important de préciser que, bien que le cortex préfrontal joue un rôle central dans l'élaboration des fonctions cognitives, d'autres régions y participent activement. Notamment, le cortex pariétal et le cortex temporal ont été largement impliqués dans les processus attentionnels (Posner and Petersen 1990; Buschman and Miller 2007; Corbetta et al. 2008; Bisley and Goldberg 2010; Shomstein 2012) (voir *Chapitre 3*).

L'étude de l'effet des neuromodulateurs sur les fonctions cognitives est un champ de recherche très riche. Bien qu'il soit toujours difficile d'attribuer une fonction précise à chaque système neuromodulateur, quelques spécificités semblent toutefois se dessiner. Il est aujourd'hui suggéré que la dopamine est principalement impliquée dans le traitement de la récompense (Schultz et al. 1997), la sérotonine dans des tâches impliquant un délai de réponse ('delay discounting tasks') ou d'inversion d'un apprentissage ('reversal-learning tasks') (Doya 2008), l'acétylcholine dans la détection des stimuli (Sarter et al. 2005) et la NA dans des tâches d'attention soutenue et d'exploration (Aston-Jones and Cohen 2005). Cependant, de la même manière que la vision localisationniste des fonctions cérébrales développée au XIX<sup>ème</sup> siècle est aujourd'hui modérée par la notion de réseaux cérébraux distribués, le cantonnement des différents neuromodulateurs à des fonctions distinctes et

indépendantes est probablement erroné, et la limite qui sépare le champ d'action de ces neuromodulateurs n'est vraisemblablement pas aussi nette. Notamment, les travaux d'Arnsten et de ses collaborateurs illustrent la coordination entre les neuromodulateurs sur l'activité des neurones du cortex préfrontal dorsolatéral (voir les revues Robbins and Arnsten 2009; Arnsten et al. 2010; Arnsten 2011). Leurs travaux montrent que l'amélioration des performances des singes dans une tâche de mémoire de travail spatiale dépend d'une action conjointe de la NA et de la dopamine sur les neurones du cortex préfrontal (figure 3, voir aussi Chapitre 3). D'autre part, le chevauchement des terminaisons neuronales des différents systèmes neuromodulateurs au niveau du cortex préfrontal est un autre élément qui suggère que les interactions entre ces systèmes ont certainement une signification fonctionnelle importante (Briand et al. 2007).



**Figure 3.** Enregistrements électrophysiologiques des neurones du cortex préfrontal chez le singe. (A) Tâche oculomotrice de mémoire de travail spatiale. (B) Vue latérale d'un cerveau de singe illustrant en rouge l'aire dorsolatérale du cortex préfrontal impliquée dans la mémoire de travail spatiale. PS = sillon principal; AS = sillon arqué. (C) Un neurone représentatif des neurones enregistrés dans le cortex préfrontal du singe, qui s'active pendant la période de délai de rétention. (D) Représentation schématique au sein des neurones du cortex préfrontal impliqués dans la mémoire de travail

spatiale telle que proposée par Patricia Goldman-Rakic (1995). La persistance de l'activité neuronale au cours de la période de délai résulte de l'excitation récurrente au sein des cellules pyramidales glutamatergiques ayant des caractéristiques spatiales similaires (ex. orientation à 90°). L'activité des neurones est sculptée par l'influence des interneurons 'a' et 'b' et par une concentration optimale de NA (agissant via les récepteurs  $\alpha_{2A}$ ) et de dopamine (agissant via les récepteurs D1). Figure adaptée de Arnsten et al. (2010).



## Chapitre 2

# LE SYSTÈME NORADRÉNERGIQUE

---

## 1. Son anatomie

Les neurones noradrénergiques ont la particularité d'être présents au niveau du système nerveux périphérique et central. Dans le système nerveux central des primates, les neurones noradrénergiques sont localisés dans deux noyaux principaux : le noyau du locus cœruleus (groupe A6) et le noyau tegmental latéral (groupes A1, A2, A5 et A7) (Felten and Sladek 1983). Les neurones provenant du noyau tegmental latéral projettent de manière ascendante et descendante. Les projections ascendantes innervent la formation réticulée du mésencéphale, l'hypothalamus et une partie du cortex limbique. Les projections descendantes innervent la moelle épinière. Les neurones provenant du locus cœruleus innervent quant à eux l'ensemble du cortex cérébral, le cervelet et le diencephale (Szabadi 2013). Le noyau du locus cœruleus étant l'unique source de NA du néocortex, nous nous intéresserons exclusivement à ce noyau.

### 1.1. Le Locus Cœruleus (LC)

Le noyau du Locus Cœruleus (LC), du latin '*locus caeruleus*' (la région bleue<sup>4</sup>), a été identifié en 1786 par l'anatomiste Félix Vicq d'Azyr (*figure 4*). Il est localisé bilatéralement dans la région du pons du tronc cérébral, sous la paroi ventro-latérale du 4<sup>ème</sup> ventricule et à la base du cervelet, et projette virtuellement sur l'ensemble du cerveau. Ce noyau est composé d'un nombre restreint de neurones :

---

<sup>4</sup> La couleur bleue du LC est due à la présence de granules de mélanine qui lui donnent un aspect très pigmenté. La substance noire (dite aussi *locus niger*), noyau dopaminergique cérébral, doit également son nom à la présence de ces granules de mélanine.



environ 1 500 par noyau chez le rat, plusieurs milliers chez le singe, et environ 15 000 chez l'homme (Berridge and Waterhouse 2003).



*Figure 4.* Portrait de Félix Vicq d'Azyr (1748-1794), médecin, anatomiste et naturaliste français. Il est considéré comme le fondateur de l'anatomie comparée. Il fut parmi les premiers à utiliser les sections coronales qui lui permirent entre-autre de mettre en évidence les noyaux du locus coeruleus et de la substance noire.

### **1.2. L'activité des neurones du LC**

Les neurones du LC présentent une activité spontanée pendant l'éveil, qui diminue pendant les périodes de sommeil lent, et deviennent quasiment silencieux pendant le sommeil paradoxal (Foote et al. 1980). Cette activité spontanée (ou basale), dite 'tonique', est une activité régulière et soutenue de faible fréquence, située en moyenne entre 0 et 5 Hz. L'activité du LC peut cependant atteindre transitoirement des pics de fréquences (jusqu'à 15 Hz), dits 'phasiques', en réponse à des stimuli appétants par exemple (Foote et al. 1980; Aston-Jones and Bloom 1981a). Ces altérations 'phasiques' ou transitoires de l'activité spontanée des neurones du LC sont composées d'une brève bouffée de potentiels d'action suivie d'une période plus prolongée de suppression de l'activité de décharge (Foote et al. 1980; Aston-Jones and Bloom 1981a) et pourraient résulter de l'action de la NA sur les autorécepteurs  $\alpha_2$  pré-synaptiques (Aghajanian et al. 1977)(voir plus loin *Chapitre 2*, §1.4.). Comme nous le décrivons plus loin (*Chapitre 2*, §2.1. et *Chapitre 3*, §2.1.), ces bouffées de potentiels d'action dépendraient en partie du niveau d'activité spontanée des neurones du LC (Aston-Jones and Bloom 1981a; Rajkowski et al. 1994).

Il existe une relation linéaire entre le niveau de NA extracellulaire et l'activité spontanée du LC (Berridge and Abercrombie 1999). En revanche, l'effet des altérations phasiques de l'activité des neurones du LC sur le niveau de NA extracellulaire reste mal connu. Il a cependant été montré qu'une stimulation prolongée des neurones du LC, délivrée avec un motif comparable à une bouffée de potentiels d'action, induisait des niveaux de NA extracellulaire plus élevés (Florin-Lechner et al. 1996). Comme décrit dans le chapitre précédent, les neuromodulateurs agissent à différentes échelles de temps : ils se fixent généralement sur des récepteurs distants de la jonction post-synaptique en diffusant lentement à travers le tissu neuronal afin de moduler un ensemble de neurones, mais ils peuvent également être libérés transitoirement en réponse à un stimulus saillant. Une caractéristique particulièrement intéressante de l'activité tonique spontanée des neurones du LC est que ses variations se produisent en amont de la transition comportementale (Aston-Jones and Bloom 1981b), suggérant un rôle dans l'induction des changements comportementaux. En considérant les deux types de réponses des neurones du LC (tonique et phasique), on peut imaginer que les augmentations brèves de NA associées aux décharges phasiques auraient davantage d'impact localement sur le neurone post-synaptique, transmettant ainsi l'information par la voie synaptique classique. La libération de NA associée à l'activité tonique régulière des neurones du LC s'échapperait quant à elle de la fente synaptique en agissant par la voie diffuse dite de 'transmission de volume' afin de moduler l'activité neuronale sur une échelle de temps plus longue.

### ***1.3. Les voies d'entrée et de sortie du système noradrénergique***

Les projections efférentes du LC sont divisées en trois faisceaux de fibres : la voie ascendante (faisceau noradrénergique dorsal), la voie cérébelleuse et la voie descendante (Szabadi 2013). La voie cérébelleuse projette comme son nom l'indique sur le cervelet (Szabadi 2013). La voie descendante envoie des projections collatérales sur les noyaux moteurs du tronc cérébral (tels que le noyau dorsal du nerf vague et le complexe olivaire inférieur) puis projette vers la moelle épinière (Moore and Bloom 1979; Szabadi 2013) et influencent également les autres systèmes neuromodulateurs du tronc cérébral (Jones and Moore 1977; Jones et al. 1977). Le faisceau noradrénergique dorsal du LC (voie ascendante) innerve les structures du mésencéphale, le thalamus, le système limbique et le néocortex avec des connexions majoritairement ipsilatérales (Gatter and Powell 1977; Jones et al. 1977). D'une manière générale, les projections efférentes du LC semblent respecter une certaine topographie (Mason and

Fibiger 1979; Waterhouse et al. 1983). Par exemple, une étude par traçage rétrograde in vivo chez le rat a montré que les projections cœruleo-corticales, qui nous intéressent tout particulièrement dans cette thèse, sont plus importantes dans la portion caudale du LC (Waterhouse et al. 1983). En plus d'une organisation antéro-postérieur, les projections cœruleo-corticales présentent une organisation dorso-ventrale modérée où les neurones situés dorsalement projettent en grande partie vers le cortex occipital et les neurones situés ventralement projettent vers le cortex préfrontal (Waterhouse et al. 1983).

Concernant la terminaison des projections efférentes du LC au niveau cortical, le cortex cingulaire semble recevoir la plus forte densité de connexions (Fuxe et al. 1968; Foote et al. 1983). Au niveau sous-cortical, le LC projette sur toutes les structures à l'exception du striatum (Jones and Moore 1977). L'amygdale reçoit également des projections denses du LC au niveau des noyaux central et basolateral (Foote et al. 1983).

D'autre part, des mesures biochimiques des concentrations corticales de NA réalisées chez le singe ont montré l'existence d'un gradient antéro-postérieur avec un pic de concentration situé dans le cortex somatosensoriel qui s'est révélé être deux fois supérieur à la concentration mesurée au niveau du cortex préfrontal (Brown et al. 1979). Cette étude suggère potentiellement l'existence d'un découplage entre la densité des terminaisons nerveuses noradrénergiques et la concentration de NA libérée localement. En effet, une récente étude a démontré que des neurones du LC innervant des régions corticales anatomiquement distinctes présentaient des phénotypes moléculaires et des propriétés électrophysiologiques différents les uns des autres (Chandler et al. 2014). Cependant, et en contradiction avec l'étude menée par Brown et ses collaborateurs (1979), cette étude met en avant les caractéristiques particulières des neurones du LC projetant vers le cortex préfrontal en montrant qu'elles permettraient une libération plus accrue de NA (voir aussi Agster et al. 2013).

Bien que la plupart des régions corticales semblent projeter sur le LC (Cedarbaum and Aghajanian 1978; Luppi et al. 1995), des études anatomiques et électrophysiologiques ont montré que le cortex préfrontal est une source majeure d'entrées afférentes vers le LC (Arnsten and Goldman-Rakic 1984; Luppi et al. 1995; Sara and Hervé-Minvielle 1995; Jodo et al. 1998). Comme décrit précédemment (Chapitre 1, §2.), l'existence de ce lien réciproque est particulièrement important dans la mesure où il relie les régions impliquées dans l'élaboration des fonctions cognitives avec le LC.

Une autre source majeure de projections afférentes, et également réciproques comme nous l'avons vu précédemment, vient du noyau central de l'amygdale (Cedarbaum and Aghajanian 1978). La corticolibérine ('Corticotrophin-Releasing Factor'), neurohormone qui initie la réponse au stress, a été identifiée comme la molécule libérée dans cette connexion (Van Bockstaele et al. 1998). L'amygdale étant une structure clé dans le traitement des émotions (Phelps and LeDoux 2005), le lien réciproque qui existe entre le noyau central de l'amygdale et le LC suggère un rôle majeur du LC dans la réponse émotionnelle au stress (voir plus loin *Chapitre 2*, §2.1.).

Le LC reçoit également des afférences provenant de l'hypothalamus, compatibles avec son rôle dans la réponse au stress et dans la régulation de l'état d'éveil ; provenant des régions du tronc cérébral telles que l'aire tegmentale ventrale contenant des neurones dopaminergiques et le noyau dorsal du raphé contenant des neurones sérotoninergiques, renforçant l'hypothèse d'une action conjointe des systèmes neuromodulateurs ; et provenant de la moelle épinière (Cedarbaum and Aghajanian 1978; Luppi et al. 1995) dont il reçoit des informations nociceptives (Szabadi 2013).

#### **1.4. Les récepteurs noradrénergiques**

Mon objectif à travers les paragraphes ci-dessous n'est pas de décrire de façon exhaustive les mécanismes cellulaires et/ou moléculaires via lesquelles la NA agit, mais plutôt de souligner les multiples voies d'action de ce neuromodulateur. Globalement, les récepteurs noradrénergiques sont des protéines à sept segments transmembranaires couplées à des protéines G intracellulaires (Hein 2006). Le mécanisme d'action de ce type de récepteurs consiste en l'activation ou l'inhibition, via la protéine G, d'une enzyme ayant pour fonction de modifier la concentration intracellulaire de molécules diffusibles appelées *seconds messagers*. Ces seconds messagers agissent à leurs tours sur des cascades de signalisation biochimiques afin de réguler l'état ou la quantité de nombreuses protéines, comme par exemple l'état d'ouverture ou la quantité des canaux ioniques transmembranaires, permettant ainsi de modifier l'excitabilité du neurone. Aujourd'hui, une dizaine de récepteurs noradrénergiques (ou adrénorécepteurs) ont été caractérisés (Bylund et al. 1994), que l'on peut diviser en trois grandes classes : les récepteurs  $\alpha_1$ , les récepteurs  $\alpha_2$  et les récepteurs  $\beta$ . Dans le système nerveux central, trois sous-types ont été identifiés pour les récepteurs  $\alpha_1$  ( $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$ ), trois sous-types pour les récepteurs  $\beta$  ( $\beta_{1-3}$ ), et trois sous-types pour les récepteurs  $\alpha_2$  ( $\alpha_{2A/D}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ ) (Bylund et al. 1994). Ces récepteurs peuvent être présents au niveau des neurones post-

synaptiques mais également au niveau du neurone noradrénergique lui-même ('autorécepteur'), sur les cellules gliales et sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins (Cohen et al. 1997). On les retrouve aussi au niveau du système nerveux périphérique sur le muscle lisse ou sur les cellules glandulaires (Langer and Pimoule 1982). Il est important de noter que toutes les propriétés physiologiques des sous-types de récepteurs noradrénergiques ne sont pas encore complètement élucidées, notamment en raison de l'absence de ligands suffisamment sélectifs pour permettre de caractériser leurs rôles spécifiques.

**Les récepteurs de type  $\alpha_1$**  – Chez le rat, les récepteurs  $\alpha_1$  sont largement distribués à travers le néocortex avec une forte concentration au niveau frontal et pariétal dans la couche profonde V (Jones et al. 1985). Dans le cortex préfrontal du singe, les récepteurs  $\alpha_1$  sont principalement retrouvés dans les couches superficielles I/II/III (Goldman-Rakic et al. 1990). Au niveau sous-cortical, leur concentration est la plus dense dans le thalamus et dans les noyaux central et latéral de l'amygdale (Jones et al. 1985). Il a été montré que des souris dépourvues de récepteurs  $\alpha_1$  (sous-type  $\alpha_{1B}$ ) réagissaient de manière accrue à de nouvelles situations, et passaient plus de temps à explorer un nouvel environnement, soulignant l'implication du système noradrénergique dans l'exploration et la réaction à la nouveauté (Spreng et al. 2001)(voir Chapitre 2, §2.1.).

**Les récepteurs de type  $\alpha_2$**  – La distribution des récepteurs  $\alpha_2$  est la plus dense au niveau des couches superficielles I/III du néocortex dans les aires frontales, pariétales et temporales, et au niveau des couches plus profondes III/IV dans les aires visuelles (Pascual et al. 1992). Dans le cortex préfrontal, les récepteurs  $\alpha_2$ , et en particulier les récepteurs  $\alpha_{2A}$ , sont principalement retrouvés dans la couche superficielle I (Goldman-Rakic et al. 1990) au niveau des neurones post-synaptiques (Aoki et al. 1998). Il semblerait que l'affinité de la NA pour les récepteurs  $\alpha_2$  soit supérieure à celle mesurée pour les récepteurs  $\alpha_1$  (Mohell et al. 1983; O'Rourke et al. 1994). Au niveau sous-cortical, la concentration des récepteurs  $\alpha_2$  est particulièrement dense dans le LC (Pascual et al. 1992).

Les autorécepteurs adrénergiques sont principalement de type  $\alpha_2$  (Cedarbaum and Aghajanian 1977). Ils sont connus pour leur action inhibitrice de 'rétrocontrôle': au niveau somato-dentritique ils permettraient de réduire la fréquence de décharge neuronale, alors que situé sur la membrane des axones au niveau pré-synaptique, ils diminueraient la libération de NA (Huang et al. 2012). Il a également été montré qu'ils régulaient la libération d'autres neuromodulateurs tels que la sérotonine (Scheibner et al.

2001) et la dopamine (Bücheler et al. 2002). Les récepteurs  $\alpha_2$  semblent également jouer un rôle prépondérant dans les fonctions cognitives telles que la mémoire de travail (Arnsten et al. 1988)(voir Chapitre 2, §2.1.) en renforçant l'efficacité synaptique, facilitant ainsi le maintien de l'information en mémoire à court terme (Wang et al. 2007).

*Les récepteurs de type  $\beta$*  – La distribution des récepteurs  $\beta$  est la plus dense au niveau des couches I et III du néocortex et au niveau du cortex cingulaire (Palacios and Kuhar 1980; Wanaka et al. 1989). Dans le cortex préfrontal, les récepteurs  $\beta$  sont principalement retrouvés dans la couche III, mais leur concentration est globalement plus faible que celle des récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  (Goldman-Rakic et al. 1990). Au niveau sous-cortical, on retrouve une assez forte densité de récepteur  $\beta$  dans les noyaux du striatum (Palacios and Kuhar 1980; Wanaka et al. 1989). Bien que ces récepteurs soient principalement impliqués dans la modulation du système périphérique, ils semblent également influencer les fonctions cognitives telles que la mémorisation (Winder et al. 1999).

### *1.5. Les transporteurs noradrénergiques*

Le transporteur de la NA (NAT), essentiel pour limiter les concentrations de NA extracellulaires, est un membre de la famille des transporteurs  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -dépendant (Blakely et al. 1994). La perturbation de l'expression de ce transporteur est associée à une variété de maladies neuropsychiatriques telles que les troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (Biederman and Spencer 1999; Sigurdardottir et al. 2016). Les inhibiteurs des NATs sont utilisés pour soulager les troubles des patients TDAH. Les études d'autoradiographie et de tomographie par émission de positons (TEP) ont montré que les NATs étaient présents dans l'ensemble du cerveau avec, au niveau cortical une forte concentration dans le cortex préfrontal médial et dans le cortex cingulaire, et au niveau sous-cortical une forte concentration dans le LC, l'amygdale et le thalamus (Schou et al. 2003, 2004; Seneca et al. 2006; Smith et al. 2006; Logan et al. 2007). Les inhibiteurs des NATs représentent également une molécule de choix pour stimuler la transmission noradrénergique. Suite à l'administration d'atomoxetine, un inhibiteur des NATs, il a été mis en évidence une augmentation de la cohérence entre l'activité des neurones du LC et l'activité corticale (Bari and Aston-Jones 2013). Sur la base de ces travaux, et d'autres qui seront décrits plus en détail dans les chapitres suivants, c'est cette molécule que nous avons choisi d'utiliser pour

explorer l'impact d'une stimulation de la transmission noradrénergique sur les processus attentionnels (voir *Chapitre 4*).

En conclusion, comme l'organisation topographique des projections, il existe une topographie dans la distribution des récepteurs et des transporteurs noradrénergiques au niveau cérébral qui représente un élément clé dans la spécificité des réponses à la libération de NA. Notamment, ceci permet à la NA d'influencer nombre de nos fonctions cognitives à travers ses différents sous-types de récepteurs. Les récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ , de part leur distribution, joueraient un rôle essentiel dans la flexibilité cognitive. L'impact de la signalisation noradrénergique sur un réseau neuronal est le résultat d'un équilibre fin entre les actions excitatrices et les actions inhibitrices, avec à la fois une opposition des effets induits par la NA via ses différents récepteurs et une action différentielle de la NA en fonction du type de neurone ciblé (McCormick and Prince 1985; Connors and Gutnick 1990; Marder 2012).

## 2. Ses fonctions

Le système noradrénergique influence une multitude de fonctions cérébrales. J'ai choisi de synthétiser son rôle dans certaines de ces fonctions en m'appuyant sur sa propriété fondamentale à participer à **la transition entre différents 'états'**. Il semble exister un continuum entre ces différents états qui serait principalement lié au niveau d'activité du système noradrénergique ou au niveau de concentration de NA circulante. Ceci s'accorde également avec la définition de la neuromodulation qui, comme nous l'avons décrit, a la capacité de moduler l'état d'un réseau neuronal en jouant sur les propriétés intrinsèques des neurones le composant.

### 2.1. NA et "transitions entre différents états d'éveil cortical"

Comme nous l'avons décrit précédemment (*Chapitre 2*, §1.2.), les enregistrements électrophysiologiques des neurones du LC ont montré que leur activité était liée à l'état d'éveil de l'animal, décrit en anglais par le terme '*arousal*' (Foote et al. 1980). Bien que difficile à définir dans les



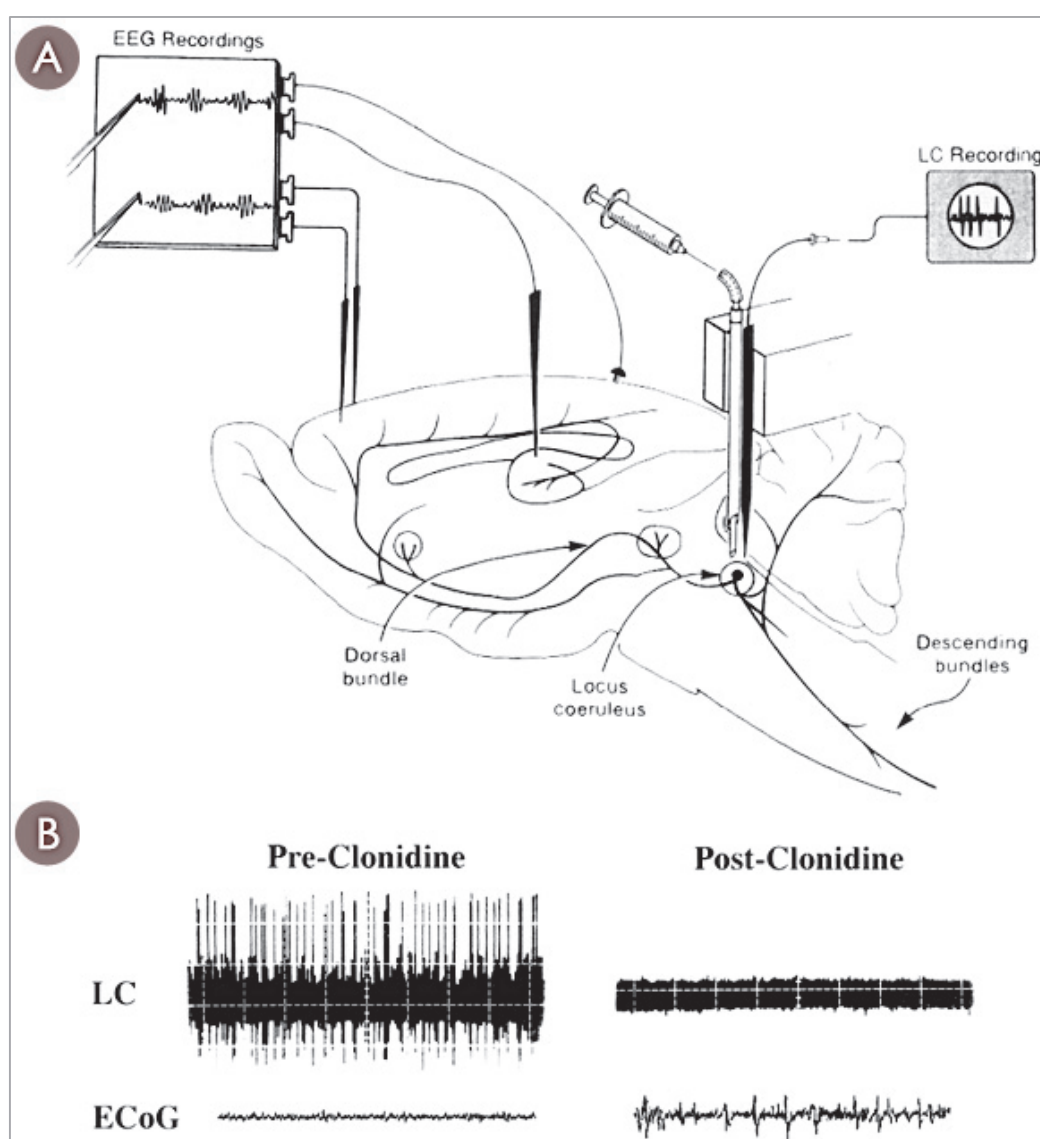
deux langues, Berridge (2008) le décrit comme “*un continuum de sensibilité face aux stimulations environnementales*”. En d’autres termes, on peut le définir comme l’ensemble des états fluctuant entre l’éveil et le sommeil. Ainsi, le LC serait également impliqué dans tous les états intermédiaires entre la somnolence et le stress et en particulier dans les processus attentionnels.

**Transition veille-sommeil** – Le noyau du LC exerce une influence excitatrice sur des neurones impliqués dans le maintien de l’éveil tels que les neurones cholinergiques du télencéphale basal ou les neurones du thalamus projetant sur le cortex (McCormick 1989; Jones 2004), et une influence inhibitrice sur les neurones GABA-ergiques promoteurs du sommeil (Manns et al. 2003). Par ces actions, le LC est en mesure de modifier l’activité corticale induisant le passage d’un signal EEG à oscillation lente, synchronisée, et de grande amplitude propre aux phases de sommeil lent, à un signal EEG rapide, désynchronisé, et de faible amplitude caractéristique des phases d’éveil. L’utilisation de sonde permettant de modifier de manière sélective l’activité du LC a permis de montrer que l’activation des neurones du LC précédait toujours l’activation du signal EEG de quelques secondes, et que la décharge des neurones du LC pouvait être supprimée par des agents pharmacologiques ciblant les autorécepteurs  $\alpha_2$  du LC tels que la clonidine (figure 5) (Berridge and Foote 1991). Plus récemment, les techniques d’optogénétiques ont permis de caractériser plus finement l’influence du LC sur l’état d’éveil. Ainsi, la photostimulation des neurones du LC à une fréquence de 5 Hz durant la phase de sommeil lent chez le rat induit en quelques secondes une transition vers l’état d’éveil (Carter et al. 2010). D’autre part, la photostimulation ‘tonique’ (stimulation constante à 3 Hz) ou ‘phasique’ (stimulation intermittente à 10 Hz) des neurones du LC durant la phase d’éveil induisent respectivement une augmentation et une diminution de la locomotion de l’animal (Carter et al. 2010). Ces travaux apportent la preuve que le LC est directement impliqué dans une régulation fine de l’état d’éveil.

**Hypervigilance : réaction au stress** – Les études électrophysiologiques montrent que l’activité neuronale du LC est en grande partie modulée par des stimuli aversifs, alarmants ou menaçants (Redmond and Huang 1979; Grant and Redmond 1984). Comme décrit précédemment (Chapitre 2, §1.3.), les connexions réciproques entre le noyau central de l’amygdale et le noyau du LC jouent un rôle fondamental dans la réponse émotionnelle et plus particulièrement dans l’induction de la réaction au stress. L’amygdale via son action sur l’axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien (Davis 1992) participe à la mise en place des réactions périphériques liées au stress. Elle peut également influencer l’activité des neurones du LC notamment via la libération de la corticolibérine (Valentino et al. 1993; Van Bockstaele



et al. 1998; Bouret et al. 2003) induisant ainsi une augmentation de la libération de NA dans le cerveau (Goldstein et al. 1996). Cette augmentation de NA passerait par une amplification de l'activité tonique spontanée du LC et une réduction des décharges phasiques (Valentino and Foote 1988). Au niveau du cortex préfrontal, cette libération massive de NA en réponse à un stress semble altérer les fonctions cognitives telles que la mémoire de travail (Arnsten and Goldman-Rakic 1998; voir aussi les revues Morilak et al. 2005; Arnsten 2009). Au niveau du système nerveux périphérique, une forte élévation de la transmission noradrénergique entraîne une stimulation du système nerveux autonome sympathique induisant une augmentation la fréquence cardiaque, de la fonction pulmonaire, et de la pression artérielle afin d'augmenter la quantité d'oxygène dans le sang délivrée aux muscles.



*Figure 5.* (A) Représentation schématique de l'expérience de Berridge et Foote (1991). Une sonde couplant la fonction d'enregistrement et de perfusion a été utilisée pour enregistrer l'activité des neurones du LC avant, pendant et après la perfusion de substances pharmacologiques. (B) Effets de la suppression bilatérale des décharges du LC via l'infusion de clonidine chez le rat légèrement anesthésié. Les tracés supérieurs (LC) représentent un enregistrement multi-unitaire du LC avant (pre-Clonidine)

et après (post-Clonidine) perfusion de clonidine dans l'espace péri-LC. La clonidine a complètement supprimé les décharges de LC. Le tracé du bas montre l'effet sur l'EEG cortical (EcoG). L'infusion de clonidine induit une augmentation de l'activité à ondes lentes dans le tracé ECoG. Figure adaptée de Berridge and Foote (1991) et de Berridge et al. (2012a).

**Vigilance et attention** – Les neurones du LC ne répondent pas uniquement à des stimuli aversifs comme nous l'avons décrit plus haut, mais plus généralement à tous les stimuli perçus comme saillants<sup>5</sup> ou pertinents d'un point de vue comportemental (Aston-Jones and Bloom 1981a; Aston-Jones et al. 1994; Bouret and Sara 2002). Par exemple, les enregistrements électrophysiologiques chez le singe exécutant une tâche de discrimination<sup>6</sup> montrent la présence de décharges phasiques approximativement 100 millisecondes après l'apparition de la cible (Aston-Jones et al. 1994), suggérant un rôle du LC dans la détection de ces stimuli. De plus, lorsque les contingences de la tâche sont inversées (c'est-à-dire lorsque le stimulus cible devient un stimulus distracteur et inversement), les réponses phasiques s'inversent également pour apparaître très rapidement en réponse au nouveau stimulus cible, suggérant que l'activité phasique du LC n'est pas liée uniquement aux attributs physiques du stimulus, mais également à son sens (Aston-Jones et al. 1997). Une preuve supplémentaire en faveur d'un rôle du système noradrénergique dans la vigilance<sup>7</sup> a été apporté par Aston-Jones et ses collaborateurs qui ont montré l'existence d'une corrélation entre les fluctuations de l'activité phasique des neurones du LC et les performances des animaux dans une tâche de discrimination identique à celle évoquée précédemment (Aston-Jones et al. 1997; Clayton et al. 2004; Rajkowski et al. 2004). En effet, dans leurs expériences, les réponses phasiques déclenchées par les stimuli cibles précédaient toujours la réponse comportementale d'environ 200 millisecondes, et celles-ci étaient absentes lorsque l'animal ne répondait pas. Le système noradrénergique est aussi particulièrement sensible aux événements ou stimuli nouveaux, qui de par leur nature même, sont particulièrement saillants compte tenu de leur potentiel inconnu (Vankov et al. 1995). Par exemple, l'utilisation d'agents pharmacologiques chez le rat qui stimulent le système noradrénergique semble accroître le nombre de contact de l'animal avec son environnement en augmentant son temps

<sup>5</sup> Le terme 'saillant' réfère ici aux caractéristiques physiques d'un stimulus qui permettent de le faire ressortir par rapport aux autres stimuli de l'environnement (Itti and Koch 2001).

<sup>6</sup> Dans cette tâche, les animaux devaient appuyer sur un levier quand ils détectaient un stimulus visuel cible à travers une série de stimuli non-cibles. Les bonnes réponses étaient récompensées par l'envoi d'une récompense alimentaire.

<sup>7</sup> Notons que dans cette littérature, les auteurs décrivent les effets de l'activité des neurones du LC en utilisant le terme 'vigilance', qu'on pourrait remplacer ici par le terme 'attention soutenue'. En effet, les tâches utilisées demandent aux animaux de faire 'attention' à des stimuli pertinents, et de maintenir cette attention au cours du temps (voir Chapitre 3). En outre, bien que les termes 'vigilance' et 'attention soutenue' sont souvent utilisés de façon interchangeable, la frontière entre ces termes reste floue si elle existe.

d'exploration en présence d'objets nouveaux (Devauges and Sara 1990). Pour résumer, il semble que les décharges phasiques du LC soient : 1) induites par des stimuli sensoriels qui contiennent des informations pertinentes pour aboutir aux objectifs fixés, 2) liées aux réponses comportementales des sujets (par exemple dans Clayton et al. (2004) les réponses étaient plus importantes pour les détections correctes par rapport aux détections incorrectes [fausses alarmes], et absentes pour les omissions ou les réponses émises hors du contexte de la tâche ; voir aussi Aston-Jones et al. 1999). Enfin, l'activité du LC semble être fortement liée à l'effort attentionnel en jeu. Par exemple, si la discrimination entre le stimulus cible et le stimulus distracteur devient plus difficile, il a été montré que les latences de réponse des neurones du LC étaient augmentées (Rajkowski et al. 2004). Chez l'homme, dans une tâche audio-visuel de simultanéité où le sujet devait juger si les deux stimuli étaient présentés de manière simultanée ou non, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) a permis de mettre en évidence une activation plus forte de la région du LC dans les essais considérés comme difficiles comparés aux essais où la réponse était plus évidente (Raizada and Poldrack 2007).

Comme je le décrirais plus en détail dans le chapitre suivant, il semble exister un lien entre les décharges phasiques des neurones du LC (bouffées de potentiels d'action) et leur activité tonique (basale ou spontanée) (voir *Chapitre 2*, §1.2.), à laquelle s'ajoute la relation en forme de U-inversé décrite par Yerkes and Dodson (1908) liant le niveau de performance au niveau d'éveil ou d'excitation. Ainsi, la présence de décharges phasiques en réponse à la détection correcte d'une cible serait dépendante de l'activité basale des neurones. Cette relation décrit qu'un niveau modéré d'activité tonique serait associé à des performances de détection optimales de la cible et à une réponse phasique d'amplitude maximale. En revanche, à des niveaux plus élevés d'activité tonique, une augmentation des mouvements oculaires et une diminution de la capacité à maintenir les yeux fixés sur le stimulus sont observées (Rajkowski et al. 1994; Aston-Jones et al. 1999). Ces modifications d'activité au niveau du LC semblent influencer fortement l'activité du cortex préfrontal et notamment dans des tâches de mémoire de travail (Arnsten 2000). Ainsi, cette relation en U-inversé est aussi retrouvée entre les niveaux de concentration de NA dans la fente synaptique des neurones du cortex préfrontal et les performances mesurées dans ce type de tâche (Gamo et al. 2010).

## 2.2. NA et modifications à long-terme

Les fonctions énumérées ci-dessus décrivent des effets immédiats et directs de la NA sur les réseaux neuronaux. Cependant, les effets de la NA sont beaucoup plus larges, et il a notamment été montré que la NA jouait un rôle dans la modulation de la plasticité cérébrale. Plus particulièrement, la signalisation noradrénergique affecte les processus de plasticité à long-terme tels que la potentialisation<sup>8</sup> et la dépression à long-terme (en anglais 'long-term potentiation', LTP et 'long-term depression', LTD)(voir les revues [Harley 2007](#) et [Sara 2009](#)). Par exemple, l'application de NA sur des coupes d'hippocampe de rats, une structure cérébrale clé dans la mémorisation, faciliterait la LTP via son action sur les récepteurs  $\beta$  ([Hopkins and Johnston 1984](#)). Le système noradrénergique module également la plasticité d'autres régions cérébrales telles que le cortex visuel où il a été démontré que la stimulation in vitro des récepteurs  $\alpha_1$  favorisait les phénomènes de LTD ([Kirkwood et al. 1999](#)). Ces effets sont essentiels pour créer une adaptation à long terme aux stimuli pertinents d'un point de vue comportemental.

Comment ces modifications sont-elles possibles ? Au niveau du système nerveux central, la NA module l'activité des neurones, mais elle exerce également une action sur d'autres cellules comme les astrocytes ([Hertz et al. 2010](#)). Ces cellules sont cruciales pour l'entretien du tissu neuronal, et participent à l'homéostasie ionique, la clairance des neurotransmetteurs, et la distribution de l'énergie et des précurseurs des neurotransmetteurs. Par exemple, l'application de NA in vitro sur des cultures d'astrocytes induit un déclenchement rapide de la glycogénolyse via les récepteurs  $\alpha_1$  et  $\beta$  ([Sorg and Magistretti 1991](#)). Cette glycogénolyse est ensuite suivie par une forte augmentation NA-dépendante de la synthèse du glycogène ([Sorg and Magistretti 1992](#)). Ainsi, il semblerait que l'augmentation de la concentration de NA permette d'augmenter le taux de renouvellement du glycogène dans le cerveau, et donc d'augmenter le métabolisme du glucose afin d'accompagner la consommation énergétique du cerveau. En effet, il a été montré que l'augmentation du glucose circulant avait des effets favorables sur les processus d'apprentissage et de mémorisation ([Gold 1995](#)), et on peut supposer que cet effet s'étend aux autres fonctions cognitives.

---

<sup>8</sup> La 'LTP' réfère à une augmentation de la force ou de l'efficacité synaptique lié à la stimulation répétée et durable d'une synapse. Ainsi, lorsque les synapses excitatrices sont rapidement et répétitivement stimulées pendant de brèves périodes (stimulation téτανique), les neurones post-synaptiques génèrent des potentiels d'action plus facilement lors des stimulations suivantes. La LTD est le processus inverse : une diminution de l'efficacité synaptique.

### 3. Dysfonctionnement du système noradrénergique et physiopathologie

Un dysfonctionnement du système NA a été mis en évidence dans un grand nombre de pathologies (Viljoen and Panzer 2007), probablement en raison de son innervation très large, incluant les maladies dégénératives comme Alzheimer (Robertson 2013) ou Parkinson (Vazey and Aston-Jones 2012), mais aussi les troubles psychiatriques comme la schizophrénie (Yamamoto and Hornykiewicz 2004). Les pathologies les plus directement associées à un dysfonctionnement du système noradrénergique dans la littérature sont les troubles liés au stress (syndrome de stress post-traumatique, SSPT) et les troubles liés à l'attention soutenue (troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité, TDAH).

Le SSPT, qui touche principalement des civils victimes d'accidents traumatisants, des anciens militaires ou des membres actifs des services militaires, se caractérise par un état d'hypervigilance, apparenté à une réaction de stress. Il est actuellement proposé que le SSPT résulte d'une hyperactivité et une hypersensibilité du système noradrénergique (Southwick et al. 1999). L'administration d'un antagoniste des récepteurs  $\alpha_2$ , qui augmente l'activité du système noradrénergique en limitant l'autorégulation de l'activité du LC, provoque des épisodes de panique dans ces populations de patients alors qu'il n'a pas d'effet chez les sujets sains (Southwick et al. 1997). Les travaux d'Arnsten et de ses collaborateurs proposent une place importante de l'action de la NA sur le cortex préfrontal et l'amygdale dans le SSPT. Dans une revue récente de la littérature, les auteurs suggèrent qu'une concentration excessive de NA déclenchée par un stress agirait massivement sur les récepteurs  $\alpha_1$  de plus faible affinité, induisant ainsi une détérioration des fonctions dépendantes du cortex préfrontal (fonctions cognitives) au profit d'une sur-activation de l'amygdale (Arnsten et al. 2015). Cette hypothèse est en partie basée sur des données recueillies chez le rat exposé à un stress chronique qui montrent la présence d'une atrophie dendritique dans le cortex préfrontal d'une part (Shansky et al. 2009), et la mise en place d'une extension dendritique dans l'amygdale d'autre part (Vyas et al. 2002). De plus, l'administration de prazosin, un antagoniste des récepteurs  $\alpha_1$ , chez des vétérans de la guerre du Vietnam souffrant de SSPT permettrait de réduire leur symptômes (Raskind et al. 2003).

Dans le TDAH, un syndrome développemental caractérisé par des comportements impulsifs et inattentifs, parfois associés à une hyperactivité, on observe à l'inverse un défaut de stimulation des catécholamines (Paloyelis et al. 2007). Il est le trouble psychiatrique le plus commun chez l'enfant avec une prévalence mondiale de 3-10%, et contrairement à ce qui a longtemps été pensé, ce trouble ne disparaît pas à l'âge adulte dans 65% des cas (Paloyelis et al. 2007). Le diagnostic de ces troubles s'effectue souvent par des tests comportementaux demandant aux patients de maintenir une attention soutenue dans le temps et de limiter leurs réponses impulsives tels que la tâche de performance continue ('Continuous Performance task', en anglais) (Riccio et al. 2001; Huang-Pollock et al. 2012). Bien que la physiopathologie du TDAH soit encore mal comprise, ses symptômes sont aujourd'hui principalement soulagés par la prise du stimulant 'méthylphénidate' (Ritaline), qui améliore à la fois la transmission noradrénergique et dopaminergique. L'administration d'agents NA-spécifiques tels que les agonistes des récepteurs  $\alpha_2$  ou les bloqueurs des NATs permettrait également d'améliorer les symptômes de ces patients (Scahill 2009; Garnock-Jones and Keating 2010; Arnsten and Pliszka 2011; Bush et al. 2013). Notamment, une récente étude d'IRMf menée chez des patients TDAH adultes a mis en évidence une augmentation de l'activation du réseau fronto-pariétal impliqué dans l'attention suite à l'administration d'atomoxetine, un inhibiteur des NATs (Bush et al. 2013). Comme pour le SSPT, Arnsten et Pliszka (2011) proposent également un rôle déterminant de la modulation noradrénergique du cortex préfrontal dans le TDAH. En s'appuyant sur des études d'imagerie montrant une diminution du volume et de l'activité des aires préfrontales chez les patients TDAH (Rubia et al. 1999; Seidman et al. 2005, 2006), les auteurs suggèrent que l'augmentation de la stimulation des récepteurs noradrénergiques  $\alpha_{2A}$  post-synaptiques et/ou dopaminergiques D1 dans ces régions permettrait d'optimiser la balance des catécholamines et de rétablir une fonction normale du cortex préfrontal.

Pour résumer, le système LC-NA semble être impliqué dans les transitions entre différents états comportementaux, et ses défaillances perturbent ces transitions. D'autre part, nous avons vu que l'activité des neurones du LC était étroitement liée à la détection des stimuli environnants. Il a été suggéré que cette propriété joue un rôle primordial dans l'induction et la modulation d'une réponse comportementale en fonction du contexte. Ces caractéristiques fondamentales du système noradrénergique ont donné naissance à plusieurs modèles théoriques, que je détaille dans le chapitre suivant.



## Chapitre 3

# NORADRÉNALINE ET ATTENTION : LES MODÈLES THÉORIQUES ACTUELS

---

Comme nous venons de le décrire, **la NA agit à différentes échelles temporelles du comportement**. Le système LC-NA est capable d'orchestrer la transition entre différents états comportementaux, mais son activité est aussi intimement liée à la détection 'instantanée' des stimuli pertinents de l'environnement et à la réponse comportementale associée.

Face à ces stimuli, la réponse du système noradrénergique a été largement interprétée en termes de facilitation des traitements sensoriels. En effet, l'un des principaux effets de la libération de NA dans les cortex sensoriels est d'ajuster les différentes réponses neuronales en améliorant le rapport signal-sur-bruit (Foote et al. 1975; Waterhouse and Woodward 1980), renforçant ainsi la réactivité aux stimuli pertinents. Par une action différentielle permise par ses récepteurs, la NA agirait en diminuant les réponses sensorielles les plus faibles et en augmentant les réponses des neurones les plus actifs, affinant ainsi la réaction neuronale globale et optimisant la réponse à un stimulus (Bouret and Sara 2002; Berridge and Waterhouse 2003; Sara 2009). Par ailleurs, l'activité du LC semble également liée à l'initiation de la réponse comportementale. Des enregistrements électrophysiologiques chez le singe engagé dans une tâche de signal stop (voir ci-dessous) démontrent que les neurones de la région du LC présentent deux types d'activité phasique : une activité liée à l'apparition du stimulus cible et une activité liée à l'initiation de la réponse comportementale (Kalwani et al. 2014). Ce profil de réponse du LC suggère un rôle de la NA à la fois dans le traitement sensoriel de l'information et dans l'évaluation des conséquences de la



réponse comportementale en fonction du contexte. Les deux types d'activité neuronale du LC (tonique et phasique) pourraient avoir des fonctions distinctes mais intimement liées : d'une part l'activité tonique ajuste le niveau d'éveil ou d'excitation corticale (courbe en U-inversé), et d'autre part, l'activité phasique, qui est étroitement liée au niveau d'activité tonique, facilite la détection des stimuli saillants et le processus de sélection de la réponse comportementale.

## 1. Lien entre noradrénaline et attention

Bien que les études sur la NA soient nombreuses, seulement une poignée d'entre elles explorent le rôle de la NA dans des tâches attentionnelles.

Avant de détailler ces études, arrêtons-nous un moment sur l'attention. Expliqué simplement, **l'attention est le processus qui, à un moment donné, nous permet de sélectionner certaines informations pour un traitement ultérieur, tout en écartant les autres informations** (Desimone and Duncan 1995).

Chez les primates, qui dépendent fortement de la vision pour explorer leur environnement, l'attention est souvent couplée aux mouvements oculaires qui sont nécessaires pour amener les objets d'intérêt sur la zone centrale de la rétine (fovéa). L'attention est 'explicite' lorsqu'elle se déplace en tandem avec les yeux, et 'implicite' quand elle s'effectue sans mouvements oculaires. Qu'elle soit explicite ou implicite, les changements attentionnels sont guidés par deux mécanismes d'orientation différents (*figure 6*). Lorsque nous cherchons un ami dans un bar bondé, l'orientation de l'attention dans l'espace est volontaire, elle est guidée par nos intérêts et notre expérience, et est donc appelée attention 'endogène', dirigée vers un but (en anglais, 'goal-directed'<sup>9</sup>), ou encore attention 'top-down'<sup>10</sup>. Cependant, ce mécanisme d'orientation est facilement interrompu par des stimuli saillants et puissants qui captent notre attention et la dirigent loin de la tâche à accomplir. Par exemple, dans la situation du bar évoquée ci-dessus, le bruit fracassant d'un verre qui tombe d'une table va nous arrêter dans nos recherches. Cette forme d'attention spatiale est appelée attention 'exogène', guidée par un stimulus (en

---

<sup>9</sup> Le terme 'goal-directed' réfère à l'ensemble des comportements dirigés vers la réalisation d'un état futur. Il s'oppose au terme 'stimulus-driven' qui regroupe les comportements guidés par les stimuli environnants.

<sup>10</sup> Le terme 'top-down' réfère aux signaux cérébraux qui transmettent des connaissances issues de l'expérience acquise précédemment plutôt que des stimulations sensorielles. Il s'oppose au terme 'bottom-up'.

anglais, ‘stimulus-driven’), ou ‘bottom-up’. Tout comme il existe des limites quant à la quantité d’informations qui peuvent être traitées simultanément dans l’espace, il y a des limites concernant la vitesse et la durée de la sélection des informations dans le temps. Ainsi, la sélection de l’information s’opère à la fois dans le temps et dans l’espace, et émerge d’une dynamique entre une influence de type ‘top-down’ englobant nos buts, motivations et attentes mais aussi nos affects ou états émotionnels, et une influence de type ‘bottom-up’ provenant des stimuli externes qui parviennent à nos sens (Miller and Cohen 2001; Buschman and Miller 2007).

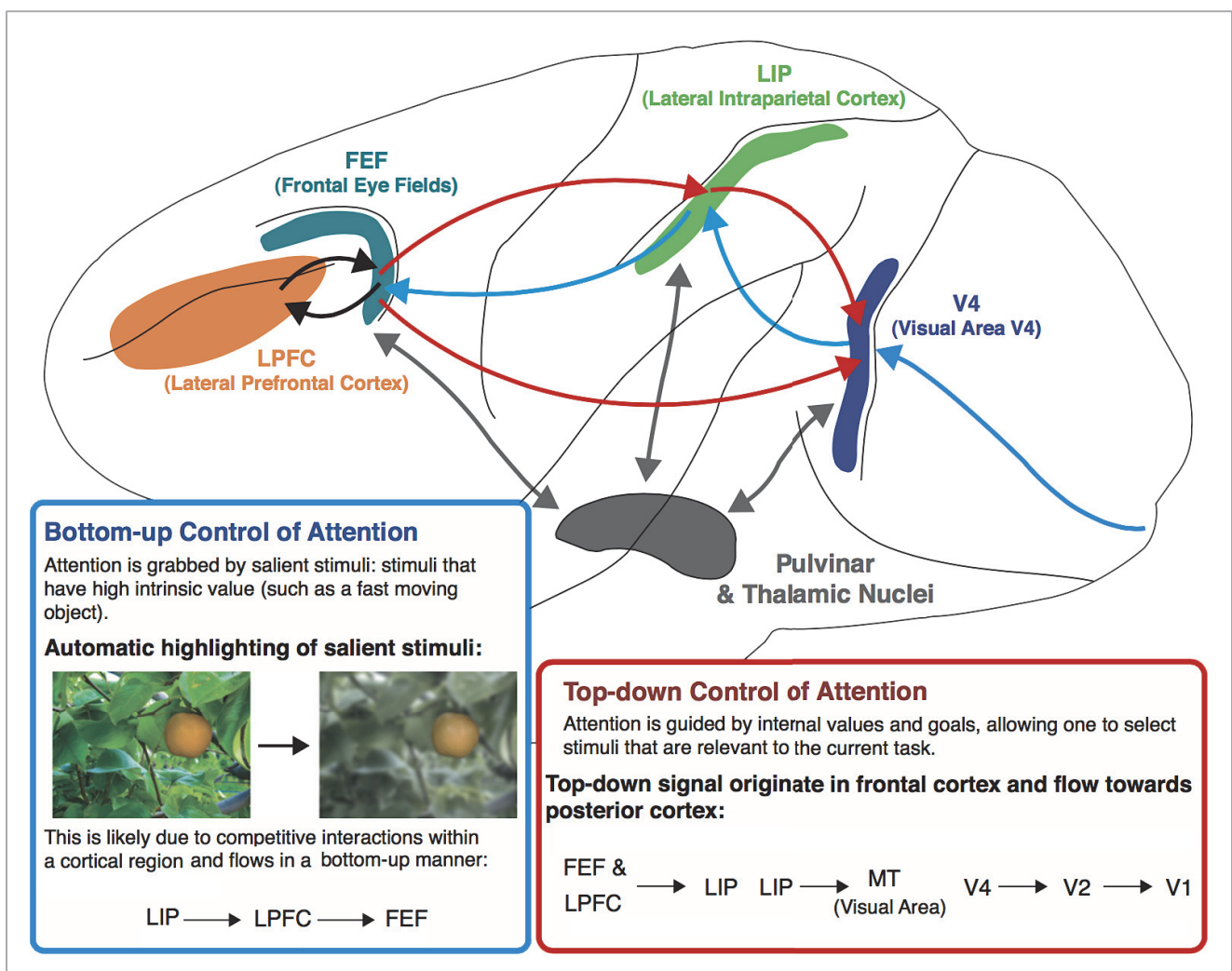


Figure 6. Flux de l’information ‘top-down’ (rouge) et ‘bottom-up’ (bleu) du contrôle de l’attention. Figure adaptée de (Miller and Buschman 2013)

Ainsi, pour étudier les processus attentionnels, on peut distinguer les tâches qui impliquent l'aspect temporel de l'attention de celles qui impliquent l'aspect spatial. Un exemple illustrant l'aspect temporel de l'attention est le temps que vous allez passer à rester concentrer sur ce manuscrit afin d'essayer de comprendre les expériences qui ont été réalisées dans cette thèse et ce qu'elles apportent à la littérature noradrénergique. Parallèlement, l'attention dans l'espace peut être illustrée par le nombre de fois qu'une alerte sur votre messagerie instantanée va capturer votre attention et la désengager de la lecture de ce manuscrit.

La plupart des études impliquant le système LC-NA dans les processus attentionnels mettent en relief son rôle dans l'attention dans le temps. Une tâche très souvent utilisée dans ces expériences est par exemple la tâche dite de 'discrimination', où des stimuli sont présentés de manière sérielle et dont l'un des stimuli est considéré comme une cible<sup>11</sup> (exemple : tâches d'attention soutenue, tâches de Go/Nogo, etc.) (voir Étude 1, *Chapitre 5*). Selon les variantes, le sujet doit détecter cette cible lorsque celle-ci est présentée, soit en y répondant, soit en inhibant sa réponse. Dans ce type de tâche, la NA faciliterait la discrimination des cibles. Par exemple, Decamp et al. (2011) ont montré une amélioration des performances chez le singe suite à l'injection systémique d'un agoniste des récepteurs  $\alpha_{2A}$  noradrénergiques (guanfacine), caractérisée par une diminution des erreurs d'omission sans altération des erreurs de commission. À l'inverse, l'administration de clonidine chez l'homme (agent noradrénergique  $\alpha_2$  supposé réduire l'activité du LC ; Valentino et al. 1986) diminue la sensibilité des sujets à détecter la cible (Coull et al. 1995). D'autres types de tâches impliquant l'aspect temporel de l'attention ont montré un impact de la NA sur les performances. C'est le cas des tâches de temps de réaction au signal stop ('stop-signal reaction time task'), qui demandent au sujet d'inhiber une réponse comportemental le plus rapidement possible lorsqu'il perçoit le signal 'stop' ; ou encore des tâches de 'clignement attentionnel' ('attentional blink'), qui consistent à mettre en compétition temporelle deux cibles en présentant la première très brièvement et la seconde de manière rapprochée dans le temps, induisant ainsi un défaut de perception consciente de la seconde cible. Dans les tâches de signal stop, l'atomoxetine, un inhibiteur des NATs induisant une augmentation de la NA au niveau de la fente synaptique, réduit l'impulsivité des sujets en diminuant leur temps de réaction dans les essais 'stop' (Robinson et al. 2008; Chamberlain et al. 2009) et améliore leur nombre de réponses correctes dans les essais 'go' (Bari et al. 2009). En revanche,

---

<sup>11</sup> L'effet de différents agents pharmacologiques modulant la concentration de NA sur les performances dans les tâches de discrimination (telles que les tâches d'attention soutenue) a été étudié chez les patients TDAH (Riccio et al. 2001).

l'effet de la NA sur les tâches de clignement de l'attention reste controversé. Nieuwenhuis et ses collaborateurs (2005a) proposent que le 'défaut' de détection de la seconde cible observé lors de ces tâches soit la conséquence directe de la période d'inhibition du LC qui suit ses bouffées de potentiels d'action phasiques (due à l'action auto-inhibitrice de la libération locale de NA sur le LC) (voir *Chapitre 2*, §1.2.). Cependant, les preuves empiriques de cette hypothèse ne sont, à ce jour, pas concluantes (Nieuwenhuis et al. 2007; Brown et al. 2016). En revanche, des enregistrements du diamètre pupillaire chez l'homme, souvent utilisé pour traquer l'activité du système LC-NA (Murphy et al. 2014), montrent que dans l'intervalle de temps où le clignement de l'attention se produit, la dilatation de la pupille est retardée et son amplitude diminuée (Zylberberg et al. 2012), suggérant donc une libération différée et réduite de NA sur la seconde cible.

Les preuves de l'implication du système LC-NA dans l'attention spatiale sont moins nombreuses et peu conclusives. Le type de tâche souvent utilisé pour caractériser l'attention dans l'espace sont les tâches de recherche visuelle ('visuospatial search task'); ou encore le paradigme de Posner (1980) qui met en jeu l'orientation spatiale de l'attention (voir Étude 2, *Chapitre 6*). Dans le premier type de tâche, à notre connaissance, aucune étude n'a mis en évidence d'effet de la NA sur les performances chez les sujets sains<sup>12</sup>. Nieuwenhuis et al. (2007) montrent en revanche une augmentation du temps de réaction dans cette tâche suite à l'administration de clonidine. Dans la tâche de Posner, les effets de la NA restent controversés. Expliqué simplement, dans cette tâche les sujets doivent détecter des cibles visuelles périphériques qui apparaissent suite à des indices visuels spatiaux prédictifs. Ces indices peuvent soit correctement (indices valides) ou incorrectement (indices invalides) prédire l'emplacement de la cible suivante. Les indices neutres signalent l'apparition imminente de la cible, mais ne fournissent aucune information spatiale. Ainsi, l'avantage que les indices valides confèrent par rapport aux indices neutres représente l'effet d'orientation spatiale implicite. Le coût que les indices invalides apportent par rapport aux indices neutres représente le coût du désengagement et du déplacement de l'attention, après s'être orienté vers la mauvaise localisation. Deux précédentes études ont constaté que la clonidine réduisait le coût des indices invalides (Clark et al. 1989; Coull et al. 2001), et une troisième étude n'a montré aucun

---

<sup>12</sup> En revanche, l'administration d'un agoniste des récepteurs noradrénergiques  $\alpha_2$  chez des patients hémiparétiques permettrait d'augmenter le nombre de cible trouvée dans ce type de tâche (Malhotra et al. 2006). Notons cependant que cette amélioration serait associée à une augmentation du temps de recherche total, suggérant plutôt une amélioration de l'attention dans le temps.

L'hémiparésie est un syndrome pouvant apparaître à la suite d'un accident vasculaire cérébral. Malgré une perception visuelle normale, ces patients ne sont pas capables de faire attention aux stimuli visuels les plus visibles et les plus pertinents situés sur le côté controlatéral à leur lésion. Chez ces patients, le déficit attentionnel est plus marqué dans le domaine spatial de l'attention.

effet significatif (Witte and Marrocco 1997). À ce jour, le rôle du système LC-NA dans l'attention spatiale reste mal compris par rapport à son rôle dans l'attention au cours du temps. Il est possible que la NA joue un rôle majeur dans une forme plus spécifique de l'orientation de l'attention qui est la réorientation et/ou le désengagement de l'attention, englobant possiblement les composantes temporelles et spatiales. Ce type d'attention a été étudié par des tâches dites de changements ('task-set shifting') ou des tâches d'inversion d'apprentissage ('reversal-learning tasks'), qui consistent à passer d'une règle à une autre au sein d'une même tâche par exemple en changeant l'aspect du stimulus cible (changement extra-dimensionnel pour les 'task-set shifting', comme passer d'une ligne à un carré ; et changement intra-dimensionnel pour les 'reversal-learning tasks', comme passer d'une ligne horizontale à une ligne verticale). Ce changement engendre un coût qui reflète le temps d'adaptation du sujet à la nouvelle règle. Dans ces tâches, il a été constaté que l'augmentation de la transmission de NA réduisait le nombre d'essais requis pour atteindre le critère d'un nombre défini d'essais corrects consécutifs (Lapiz and Morilak 2006; Lapiz et al. 2007; Seu and Jentsch 2009; voir aussi la revue Kehagia et al. 2010). Plus récemment, l'IRMf a permis de mettre en lumière le rôle du LC dans ce type d'attention (réorientation et/ou désengagement) en identifiant une activation simultanée du réseau fronto-pariétal de l'attention et de la région du LC, chez des sujets engagés dans une tâche nécessitant une adaptation continue de leur comportement en fonction de changements aléatoires dans l'association stimulus-réponse (von der Gablentz et al. 2015).

Les travaux décrits ci-dessus apportent les preuves empiriques du lien qui existe entre l'activité du système noradrénergique et l'amélioration de l'attention. Mais comment s'opère cette amélioration des performances attentionnelles sous l'impulsion du système noradrénergique ? Une partie importante de mon travail de thèse était centrée sur cette question. Dans les prochains paragraphes, je tenterais de synthétiser les différents modèles théoriques proposés dans la littérature, se basant sur les nombreux travaux explorant l'effet de la NA au niveau comportemental et neuronal, et sur lesquelles je me suis appuyée pour répondre à ma question.

## 2. Les modèles théoriques actuels

### 2.1. LC et gain neuronal

Un des modèles les plus influents dans la littérature du système LC-NA est celui proposé par Aston-Jones et Cohen (*The Adaptive Gain Theory*, 2005). Ce modèle, en grande partie basé sur des observations électrophysiologiques chez l'animal en comportement, propose un rôle essentiel du système LC-NA dans l'optimisation de la performance comportementale qui passerait par : 1/ une amélioration des réponses neuronales aux stimuli pertinents pour le comportement, et 2/ une régulation de la balance entre les comportements d'exploitation et d'exploration. En considérant la capacité du système noradrénergique à guider les transitions entre les états comportementaux, les auteurs lui suggèrent un rôle dans l'ajustement des comportements, ce qui implique de prendre part à un compromis fondamental dans leur l'expression : l'exploitation des sources connues de récompense contre l'exploration de l'environnement à la recherche d'opportunités de plus grande valeur ou plus stables. Par cette théorie, Aston-Jones et Cohen (2005) proposent un rôle clé de la NA dans la flexibilité cognitive.

**Zoom sur le LC** – Comme décrit précédemment (*Chapitre 2*, §2.1.), le niveau d'activité basale ou spontanée (tonique) des neurones du LC semble varier avec les performances dans une tâche de discrimination (Aston-Jones et al. 1994). Ainsi, dans les périodes d'activité tonique modérée, les réponses phasiques du LC sont plus robustes et le niveau de performance est optimal (Aston-Jones et al. 1994). En revanche, les périodes d'activité tonique soutenue ont été systématiquement accompagnées de performances plus faibles et d'un comportement agité et distrait (Aston-Jones et al. 1994; Rajkowski et al. 1994; Aston-Jones et al. 1999). L'activité du LC dans ces périodes est également appauvrie en décharges phasiques. Ces observations ont conduit les auteurs à proposer l'existence de deux modes distincts de l'activité des neurones LC : phasique et tonique (*figure 7*)(Aston-Jones et al, 1999). Dans le **mode phasique**, des bouffées de potentiels d'action du LC (activité phasique) sont observées en association avec les processus décisionnels liés à la tâche, et sont donc étroitement liées à un **comportement orienté vers un but** ('goal-directed action'). Dans le **mode tonique**, l'activité de base du LC est élevée, mais les bouffées de potentiels d'action phasiques sont rares ou absentes et le **comportement est plus désorganisé**.

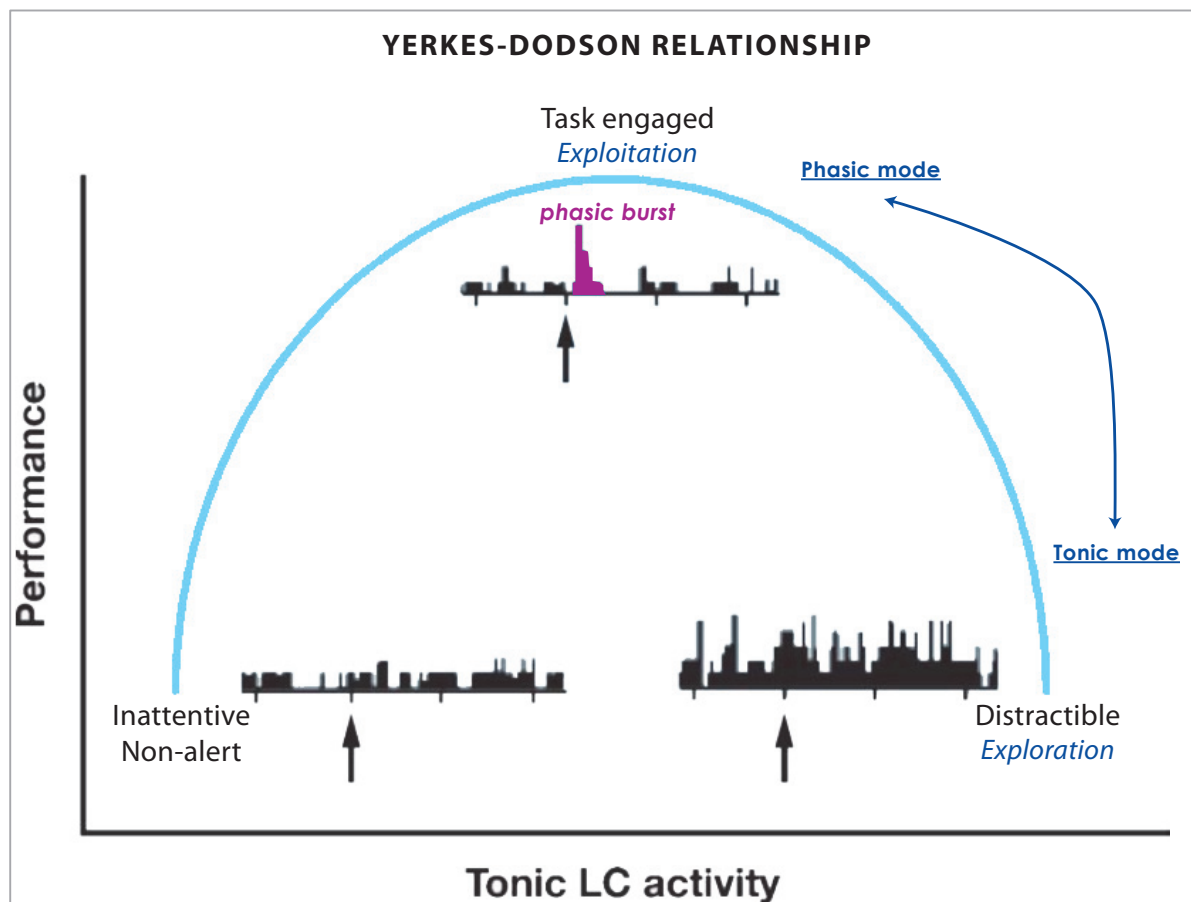


Figure 7. Relation en U-inversé (de Yerkes-Dodson), entre l'activité tonique du LC et les performances dans des tâches attentionnelles (courbe bleu claire). Mode phasique : l'activité tonique modérée du LC est associée à des performances optimales et à la présence de décharges phasiques robustes ('phasic burst' en violet) en réponse aux stimuli pertinents, tels que le stimulus cible. Mode tonique : le niveau d'activité tonique élevé du LC est associé à des performances médiocres, avec peu ou pas de décharges phasiques. Selon les auteurs, le déplacement le long de la courbe entre les modes phasique et tonique conduit à un changement de comportement, de tel sorte à passer d'un comportement d'exploitation à un comportement d'exploration. Figure adaptée d'Aston-Jones et Cohen (2005).

Selon la théorie d'Aston-Jones et Cohen, **les deux modes d'activité du LC permettraient d'ajuster la balance entre deux états fondamentaux du comportement: l'exploitation versus l'exploration** (figure 7)(Aston-Jones and Cohen 2005; Gilzenrat et al. 2010; Jepma and Nieuwenhuis 2011).

Récemment, l'utilisation du diamètre pupillaire chez l'homme, comme traqueur potentiel de l'activité noradrénergique, a permis d'apporter une preuve nouvelle à cette théorie. Dans une tâche de discrimination auditive, il a été démontré qu'une diminution du diamètre pupillaire basal était associée à de meilleures performances (moins de réponses de type 'fausses alarmes' et un temps de réaction plus rapide et moins variable) et à des variations plus amples du diamètre pupillaire évoquées par la tâche. À l'inverse, une augmentation du diamètre pupillaire basal était associée à de moins bonnes performances et



à des variations de dilatation plus réduites (Gilzenrat et al. 2010), reflétant ainsi les deux modes d'activité respectifs des neurones du LC. Les auteurs ont également étudié le comportement des sujets dans une expérience complémentaire où les participants avaient la possibilité de 's'échapper' de la tâche en cours lorsque celle-ci devenait trop difficile ou peu gratifiante, pour travailler sur un nouveau set de stimuli. Leurs résultats montrent que l'augmentation du diamètre pupillaire basal était associée à une diminution de l'utilité<sup>13</sup> liée à la tâche en cours d'exécution, induisant alors plus facilement un désengagement de la tâche (pour 'explorer'): les sujets étaient en effet plus enclins à utiliser l'option leur permettant de s'échapper vers un autre set de stimuli (Gilzenrat et al. 2010). Ainsi, le mode phasique du LC favoriserait un comportement d'exploitation en facilitant le traitement des informations relatives à la tâche en cours via les décharges phasiques, et agirait comme un filtre attentionnel pour les stimuli non pertinents. Ce filtre est temporellement restreint, mais spatialement globale étant donné les larges projections des neurones du LC. En revanche, le mode tonique du LC favoriserait le dégagement du comportement en produisant une augmentation durable et moins discriminante de la sensibilité des neurones du LC à répondre aux stimuli environnants. Bien que dégradant les performances lors de l'exécution d'une tâche, ce mode facilite le déplacement de l'attention, permettant ainsi des comportements nouveaux et potentiellement plus engageants pour le sujet. Ainsi, Aston-Jones et Cohen proposent que la transition entre ces deux modes d'activité du LC permette l'optimisation du compromis entre exploitation et exploration des possibilités de récompenses, induisant alors une augmentation de l'utilité globale.

Pour finir, le passage entre le mode tonique et le mode phasique du LC serait induit par des variations du degré de couplage électrotonique<sup>14</sup> existant au sein des neurones du LC (Usher et al. 1999). Plus précisément, le modèle computationnel proposé par Usher et ses collaborateurs (1999) prédit qu'un degré de couplage électrotonique plus élevé favoriserait la synchronie des décharges neuronales du LC ainsi que des réponses plus importantes aux stimuli cibles, tout en réduisant l'impact du bruit par une propagation passive de l'activité, induisant ainsi le mode phasique du LC. À l'inverse, une réduction du couplage électrotonique entraînerait un plus grand isolement électrique des neurones et donc une diminution de la cohérence des décharges, induisant une activité globale plus élevée et une atténuation des réponses phasiques, simulant ainsi le mode tonique du LC. Cependant, il semblerait que la synchronie

---

<sup>13</sup> Le terme 'utilité' réfère au bénéfice net dégagé par un comportement (en considérant la balance coût-bénéfice)

<sup>14</sup> Le *couplage électrotonique* est un courant ionique médié par des jonctions communicantes ('gap-junction', en anglais). Ces jonctions sont des connexions intercellulaires spécialisées permettant de connecter directement le cytoplasme des deux cellules. Ceci permet le transfert rapide de diverses molécules, d'ions et d'impulsions électriques.



entre les neurones du LC puisse également être modulée par d'autres facteurs tels que le niveau de fréquence de décharge des neurones (Alvarez et al. 2002; Brown et al. 2004).

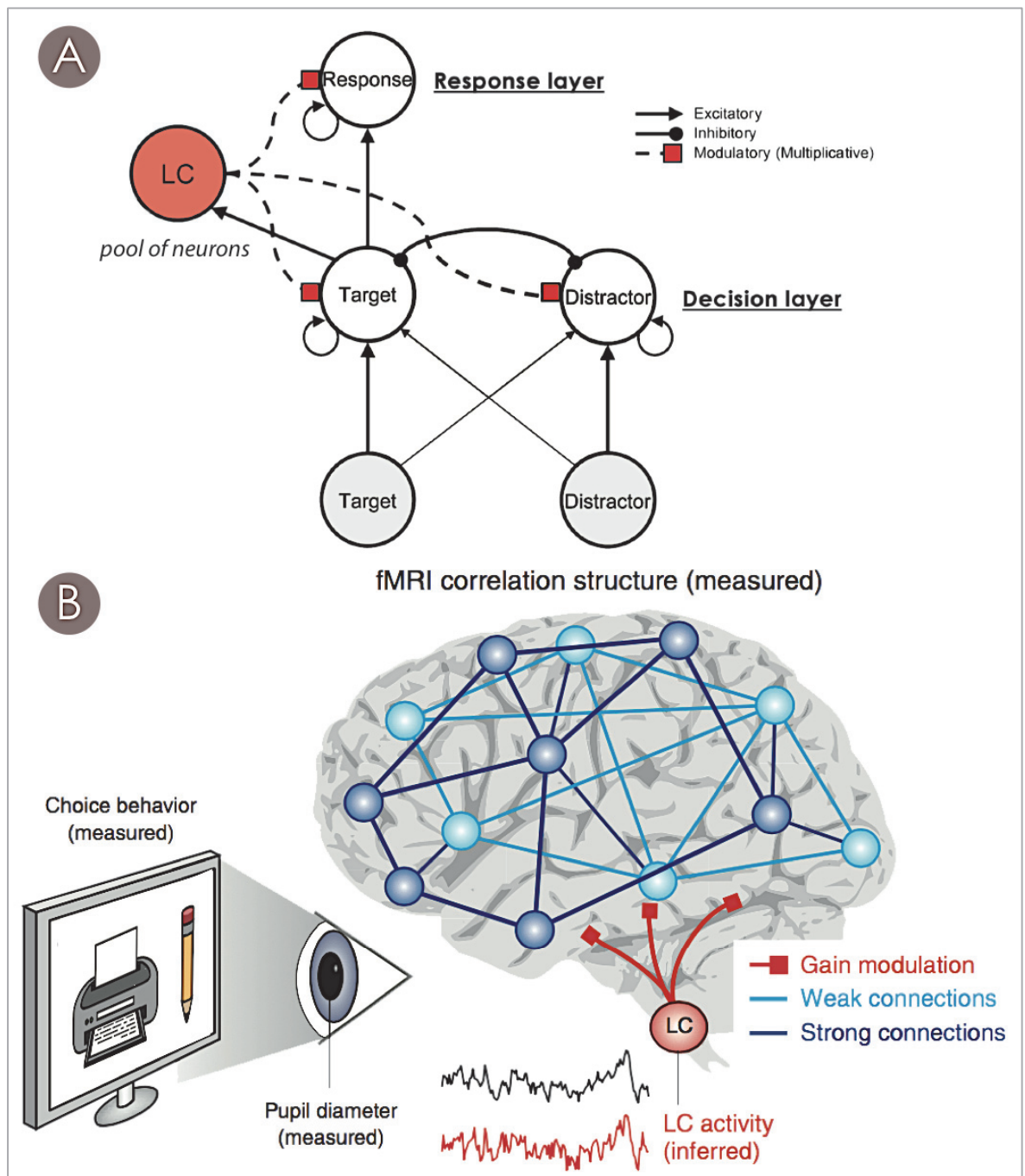
**Ajustement du gain neuronal sur les régions cibles** – Au niveau des régions cibles, Aston-Jones et ses collaborateurs suggèrent que l'effet de la NA s'exprime par des **variations du gain neuronal**<sup>15</sup>, qui, lorsqu'elles sont appliquées d'une manière stratégique et limitée dans le temps (par exemple en coïncidence avec le traitement des informations liées à la tâche en cours d'exécution), **améliorent localement le rapport signal sur bruit** (Servan-Schreiber et al. 1990; Usher et al. 1999; Gilzenrat et al. 2002; Shea-Brown et al. 2008). Le modèle proposé par Usher et al. (1999) explore l'impact d'une modification du gain sur les performances comportementales dans une tâche attentionnelle de discrimination. Dans cette tâche, les réponses comportementales ont été modélisées sous la forme d'un réseau simplifié dans lequel deux représentations alternatives du stimulus (cible ou distracteur) sont en concurrence (*figure 8a*). Bien que la sélection de la réponse correcte soit soutenue par la présentation du stimulus lui-même, l'existence de bruit dans le traitement sensoriel lié au chevauchement perceptif entre les cibles et les distracteurs rend les deux alternatives possibles. Le gain est dynamiquement déterminé par l'activité d'un pool simulé de neurones du LC et peut, s'il augmente, potentialiser les représentations concurrentes de la cible et du distracteur. Les unités du LC reçoivent des connexions afférentes de l'unité de décision et envoient en retour des projections à toutes les unités du réseau : unité de décision et unité de réponse, en accord avec les larges projections efférentes connues des neurones LC. En mode tonique, le niveau de gain reste élevé de manière constante, induisant une potentialisation du traitement des deux signaux : la cible (signal 'réel'), et le distracteur (considéré comme un 'bruit'). Le résultat de cette simulation est une plus grande variabilité dans les temps de réaction et une plus grande difficulté à discriminer les stimuli cibles. A l'inverse, le mode phasique est marqué par un gain globalement plus faible, ce qui entraîne une plus grande résistance au bruit. Dans cet état, en présence d'un stimulus cible, le LC est activé de manière transitoire (simulant les décharges phasiques), ce qui entraîne une augmentation brève du gain dans l'ensemble du réseau. Cette augmentation transitoire améliore l'efficacité du traitement durant une fenêtre temporelle précise, facilitant ainsi les performances. Une

---

<sup>15</sup> Le terme 'gain neuronal' est utilisé pour décrire le degré de réceptivité des neurones. Une augmentation du gain se traduit par une excitation des neurones les plus actifs et une inhibition des moins actifs (Servan-Schreiber et al. 1990). Autrement dit, une augmentation du gain permet d'amplifier les contrastes déjà présents dans les patterns d'activité des réseaux neuronaux.

étude réalisée chez l'homme a récemment exploré l'effet du gain neuronal à l'échelle du cerveau entier lors d'une tâche alliant attention et apprentissage (Eldar et al. 2013). Cette étude associe l'IRMf et la mesure du diamètre pupillaire comme traceur permettant potentiellement d'inférer sur les variations du gain neuronal liées à l'activité noradrénergique. À chaque essai les participants avaient le choix entre deux images et étaient récompensés selon leurs choix. Afin de maximiser leurs récompenses, les participants devaient apprendre, par essais-erreurs, que les images liées à des objets de bureau (caractéristique sémantique) ou les images en niveau de gris (caractéristique visuel) étaient plus récompensées que les images de nourritures ou les images en couleur, respectivement. Un questionnaire leur était ensuite donné afin d'évaluer leurs prédispositions à apprendre davantage de la dimension sémantique ou de la dimension perceptuelle des stimuli. Selon les auteurs, l'augmentation du gain amplifierait l'asymétrie préexistante entre les deux réseaux représentant les deux choix possibles, facilitant ainsi la réponse comportementale vers le choix le plus fortement représenté (*figure 8b*). De ce fait, ils avancent l'hypothèse que l'apprentissage sera plus facile pour le type de caractéristique physique (visuel ou sémantique) auquel le participant est prédisposé. Proposant une anti-corrélation entre l'amplitude moyenne de dilatation pupillaire liée aux événements de la tâche et le niveau du gain neuronal, ils montrent dans un premier temps que plus les dilatations pupillaires sont petites (reflétant un fort gain neuronal, et potentiellement un mode tonique du LC), plus les performances des sujets se conforment à leurs prédispositions, choisissant davantage les objets dont les caractéristiques physiques reflètent leurs tendances. Les auteurs explorent ensuite la relation existante entre le gain neuronal et deux mesures cérébrales reflétant la structure fonctionnelle du cerveau qui sont : la force de connectivité fonctionnelle (force de corrélation entre diverses régions cérébrales) et le coefficient de 'clustering' (mesure reflétant le taux d'agglomération des nœuds dans un réseau). Ils observent qu'un gain élevé (reflété par un grand diamètre pupillaire basal ; mode tonique) est associé à une forte connectivité fonctionnelle (les coefficients de corrélations entre diverses régions cérébrales sont plus élevés) et à un fort coefficient de 'clustering' (les nœuds sont localement plus connectés). Par ailleurs, les augmentations du coefficient de 'clustering' prédisaient un changement dans les performances d'apprentissage vers la caractéristique pour laquelle chaque individu était prédisposé. Pris ensemble, les résultats d'Eldar et ses collaborateurs (2013) sont consistants avec les différentes théories du système LC-NA et les modèles computationnels associés (Servan-Schreiber et al. 1990; Usher et al. 1999; Gilzenrat et al. 2002; Shea-Brown et al. 2008). En effet, ces observations concordent bien avec l'hypothèse qu'un gain faible où les réponses phasiques du LC sont robustes (activité tonique modérée des neurones du LC), facilite la

flexibilité comportementale pour l'optimisation des performances. En revanche, et de manière peut-être moins intuitive, une augmentation stable (non transitoire) du gain semble restreindre le champ attentionnel. Cependant, on peut imaginer que cet ajustement du gain est propre à cette tâche d'apprentissage, et qu'en présence de stimuli distracteurs, un gain constamment élevé favoriserait le traitement de ces derniers, induisant ainsi un état distrait ou inattentif (attention labile).



*Figure 8.* (A) Architecture du modèle computationnel tel que décrit par Usher et al. (1999). Les cercles représentent les différentes unités du réseau. L'activité circule à travers les connexions indiquées par des lignes continues dans la direction des pointes de flèches : pointes triangulaires pour les connexions excitatrices, pointes rondes pour les connexions inhibitrices. Les lignes brisées avec des carrés rouges aux extrémités indiquent l'entrée neuromodulatrice du pool de

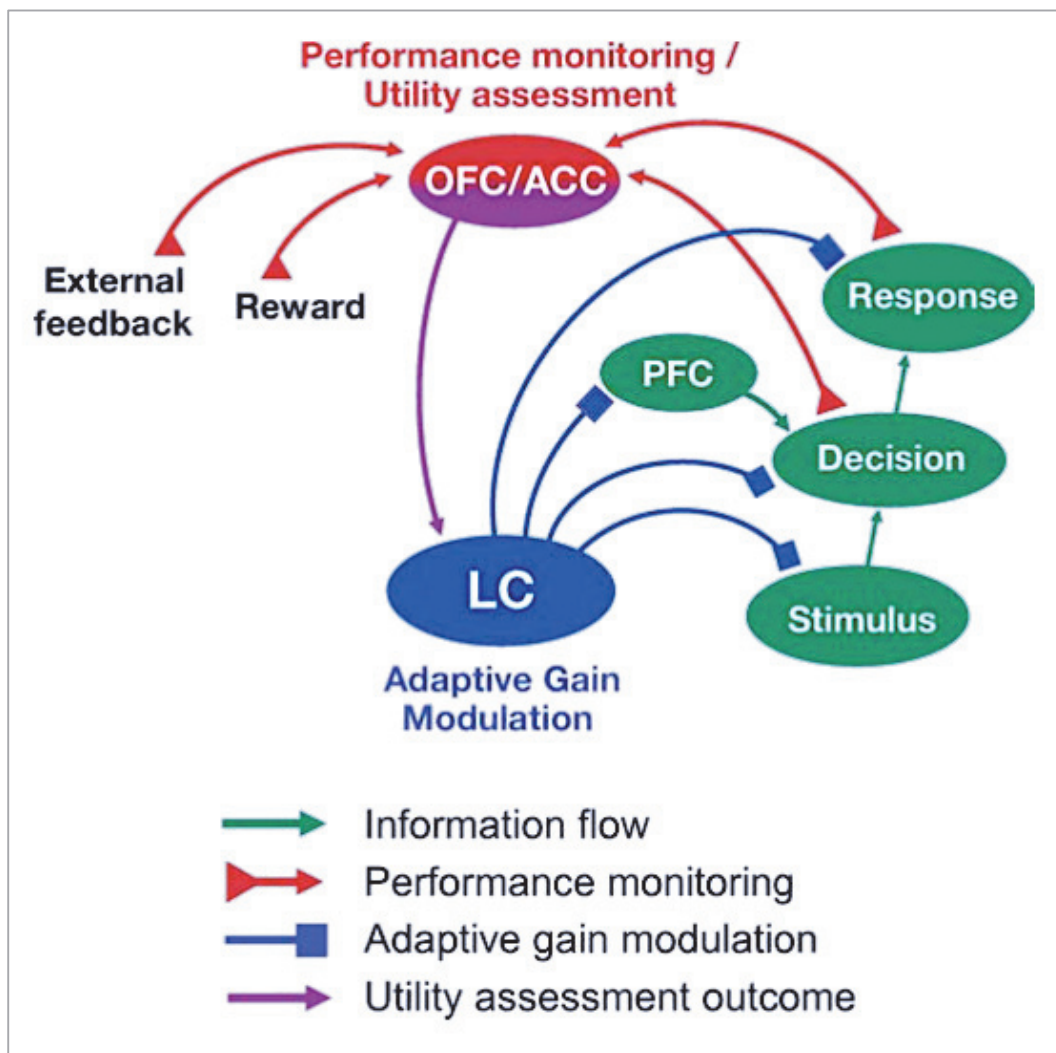
neurones du LC. Cette entrée régule le gain via un impact multiplicateur. L'épaisseur des lignes indique la force de connexion relative. Figure adaptée de Usher et al. (1999) et Gilzenrat et al. (2002). (B) Approche expérimentale proposée par Eldar et al. (2013) : utilisation d'une tâche impliquant un choix, analyses d'imagerie cérébrale visant à caractériser la structure fonctionnelle du cerveau, et mesures du diamètre pupillaire. Les vastes réseaux bleu foncé et bleu clair représentent respectivement les voies de traitement fortes et faibles (prédisposée ou non). Eldar et ses collaborateurs proposent que cette asymétrie préexistante dans la force des interactions détermine le style d'apprentissage et qu'elle est stimulée par le LC via une modulation globale de gain. Les lignes rouges représentent les projections diffuses provenant du LC qui modulent les interactions neuronales dans les deux réseaux représentés. Notons que dans cette étude, l'activité du LC est inférée sur la base de sa corrélation avec le diamètre de la pupille. Figure adaptée de Donner et Nieuwenhuis (2013).

***Mécanismes en amont : évaluation de l'utilité*** – Aston-Jones et ses collaborateurs (2005)

proposent l'engagement de deux structures du cortex frontal : le cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur, impliqués dans le transfert d'informations essentielles au système LC-NA pour juger de la nécessité de transiter entre les comportements d'exploitation et d'exploration. Le cortex orbitofrontal reçoit des projections de toutes les modalités des cortex sensoriels supérieurs, et en particulier des aires impliquées dans le traitement d'informations avec une forte valence appétitive telles que le goût ou l'olfaction (Rolls 2004). D'autre part, le cortex cingulaire antérieur reçoit des afférences en provenance d'un large éventail de structures corticales et sous-corticales, y compris des structures limbiques telles que l'amygdale et le cortex insulaire impliquées, entre autres, dans l'état émotionnel (Devinsky et al. 1995). Ceci, associé aux nombreuses études rapportant la présence de projections afférentes du cortex frontal vers le LC (voir Chapitre 2, §1.3.), amène les auteurs à suggérer un rôle de ces deux régions dans l'évaluation des récompenses et des coûts, et donc, dans la mesure de l'utilité de la tâche en cours d'exécution (figure 9). Ainsi, lorsque les évaluations du cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur indiquent que la tâche en cours fournit une utilité suffisante (c'est-à-dire que les bénéfices acquis excèdent les coûts engagés), ces deux régions maintiennent le LC dans le mode phasique, ce qui favorise l'exploitation de la tâche pour les récompenses qui lui sont associées. En revanche, lorsque l'utilité diminue sur des durées prolongées, le cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur conduisent le LC vers le mode tonique, ce qui favorise l'exploration.

À une échelle de temps plus restreinte, la théorie d'Aston-Jones et Cohen suggère que ces deux structures sont également capables d'améliorer le mode phasique du LC en cas de légère baisse attentionnelle ('attentional lapses', en anglais). Ceci permettrait en retour, d'augmenter les performances sur les essais ultérieurs en renforçant la réponse phasique du LC et donc le gain neuronal dans les aires cérébrales responsables de l'exécution de la tâche en cours. Une étude récente a mis en évidence un lien

entre l'activité du LC potentiellement traquée par le diamètre pupillaire, et l'activité des neurones du cortex cingulaire antérieur dorsal (Ebitz and Platt 2015) au cours d'une tâche attentionnelle où les stimuli cibles étaient en conflit avec des stimuli distracteurs. Les auteurs montrent que l'activité des neurones du cortex cingulaire antérieur dorsal de singes est modulée par la présence de stimuli distracteurs et par les réponses erronées, et que cette activité prédit des ajustements du diamètre pupillaire dans les essais suivants. Ces résultats semblent donc rejoindre l'idée que le cortex cingulaire antérieur permettrait un réajustement de l'activité des neurones du LC, en particulier dans des situations où l'attention est mise à l'épreuve (situation de conflit), ou lorsque les performances diminuent, assurant donc un maintien de l'utilité. L'implication du cortex orbitofrontal et du cortex cingulaire antérieur à une échelle de temps plus longue, pouvant permettre la transition entre les comportements d'exploitation et d'exploration, reste, à notre connaissance, encore à déterminer. Notons ici que ce lien entre l'activité des neurones du LC et l'évaluation de la balance coûts/bénéfices, que l'on a longtemps cru réservé au système dopaminergique (Floresco 2015), a récemment été démontré (Bouret and Richmond 2015; Varazzani et al. 2015). Ces études mettent en évidence une augmentation de l'activité du LC avec le niveau d'effort à fournir. Ceci suggère, dans la même ligne d'idée, l'implication particulière du système noradrénergique dans la mobilisation des ressources afin de dynamiser le comportement et faire face aux difficultés.



*Figure 9.* Système neuronal intégré permettant la régulation adaptative des performances. Les composants en vert représentent les voies neuronales responsables de l'exécution des tâches, incluant le contrôle 'top-down' du cortex préfrontal (PFC). Les composants en rouge représentent les mécanismes de suivi et d'évaluation par le cortex orbitofrontal (OFC) et le cortex cingulaire antérieur (ACC). Ces deux régions évaluent l'utilité liée à la tâche sur la base des indicateurs de performance (incluant les conflits internes et les informations externes). Cette information est utilisée à la fois pour stimuler l'activité de LC (en mode phasique) et pour ajuster le mode de fonctionnement du LC (phasique versus tonique). Ces influences sur le LC régulent à leurs tours les performances, grâce à la libération de NA dans l'ensemble du système de traitement : soit de manière phasique en réponse des événements pertinents pour la tâche en cours (mode phasique), ou d'une manière plus soutenue (mode tonique). Figure adaptée d'Aston Jones et Cohen (2005).

**Action du LC sur le cortex préfrontal latéral** – Comme nous l'avons déjà évoqué, Arnsten et collaborateurs ont proposé un modèle de l'action de la NA sur le cortex préfrontal au niveau synaptique et moléculaire (*The Dynamic Network Connectivity*, 2010)(voir *Chapitre 2*, §2.1 et §3). Selon ce modèle, un niveau modéré de NA et de dopamine dans le cortex préfrontal est associé à un état d'alerte et à des performances comportementales optimales (Arnsten 2000; Robbins and Arnsten 2009; Arnsten et al. 2012). Les auteurs suggèrent que la NA et la dopamine peuvent modifier rapidement le niveau



d'excitabilité des neurones du cortex préfrontal sur une échelle de temps de quelques secondes, grâce à de puissantes influences sur les états d'ouverture des canaux ioniques près des synapses (*figure 10*). Par ces mécanismes, la NA permettrait des modifications instantanées de l'efficacité synaptique, rendant les circuits '*en ligne*' ou '*hors ligne*' pour reprendre leur vocabulaire (mais peut-être que les termes 'actifs' et 'inactifs' sont plus appropriés) en fonction de l'état d'éveil ou d'attention de l'individu. Cette théorie repose en partie sur l'affinité des récepteurs noradrénergiques aux molécules de NA (*Chapitre 2*, §1.4.). Des niveaux relativement faibles de NA engageraient d'abord les récepteurs  $\alpha_{2A}$  à haute affinité, principalement impliqués dans l'amélioration des performances cognitives (Arnsten et al. 1988; Gamo et al. 2010; Decamp et al. 2011) et particulièrement denses au niveau du cortex préfrontal (Aoki et al. 1998). A l'inverse, des niveaux plus élevés de NA tels que ceux associés à une situation de stress engageraient les récepteurs  $\alpha_1$  et  $\beta$  de plus faible affinité. Les récepteurs  $\alpha_1$  aurait des effets délétères sur les fonctions cognitives nécessitant une attention focalisée telles que la mémoire de travail et l'attention soutenue (Arnsten and Jentsch 1997), mais semblent en revanche, favoriser d'autres types d'attention tels que la réorientation de l'attention lors des tâches de 'set-shifting' (Lapiz and Morilak 2006; Berridge et al. 2012b).

La théorie du gain neuronal et le modèle d'Arnsten et ses collaborateurs (2010) proposent que **le niveau de noradrénaline et/ou le mode d'activité des neurones du LC joue un rôle dans l'ajustement du comportement**. D'un point de vue attentionnel, un niveau modéré de NA, ou une activité tonique relativement faible, permettrait une attention focalisée et dirigée vers un but. A l'inverse, un niveau plus élevé de NA, ou une activité tonique plus soutenue, élargirait le champ attentionnel et privilégierait des comportements tels que l'exploration et la réorientation de l'attention, impliquant probablement davantage des processus de type 'bottom-up'. Ainsi, les variations du niveau de NA ou du type d'activité des neurones du LC pourraient représenter l'un des mécanismes de la **flexibilité cognitive**. Il est cependant important de préciser que cette flexibilité cognitive semble engager plus spécifiquement les variations de l'activité basale (tonique) du LC. Cet ajustement des processus attentionnels s'opérerait grâce à **une régulation fine de l'activité neuronale qui passerait par une modulation du gain**, probablement permise par la variété des récepteurs et leur topographie au niveau cérébral. Cette régulation semble impliquer la **coopération de plusieurs régions cérébrales** telles que les régions du cortex frontal, et suggère donc des **mécanismes à l'échelle du cerveau entier**.

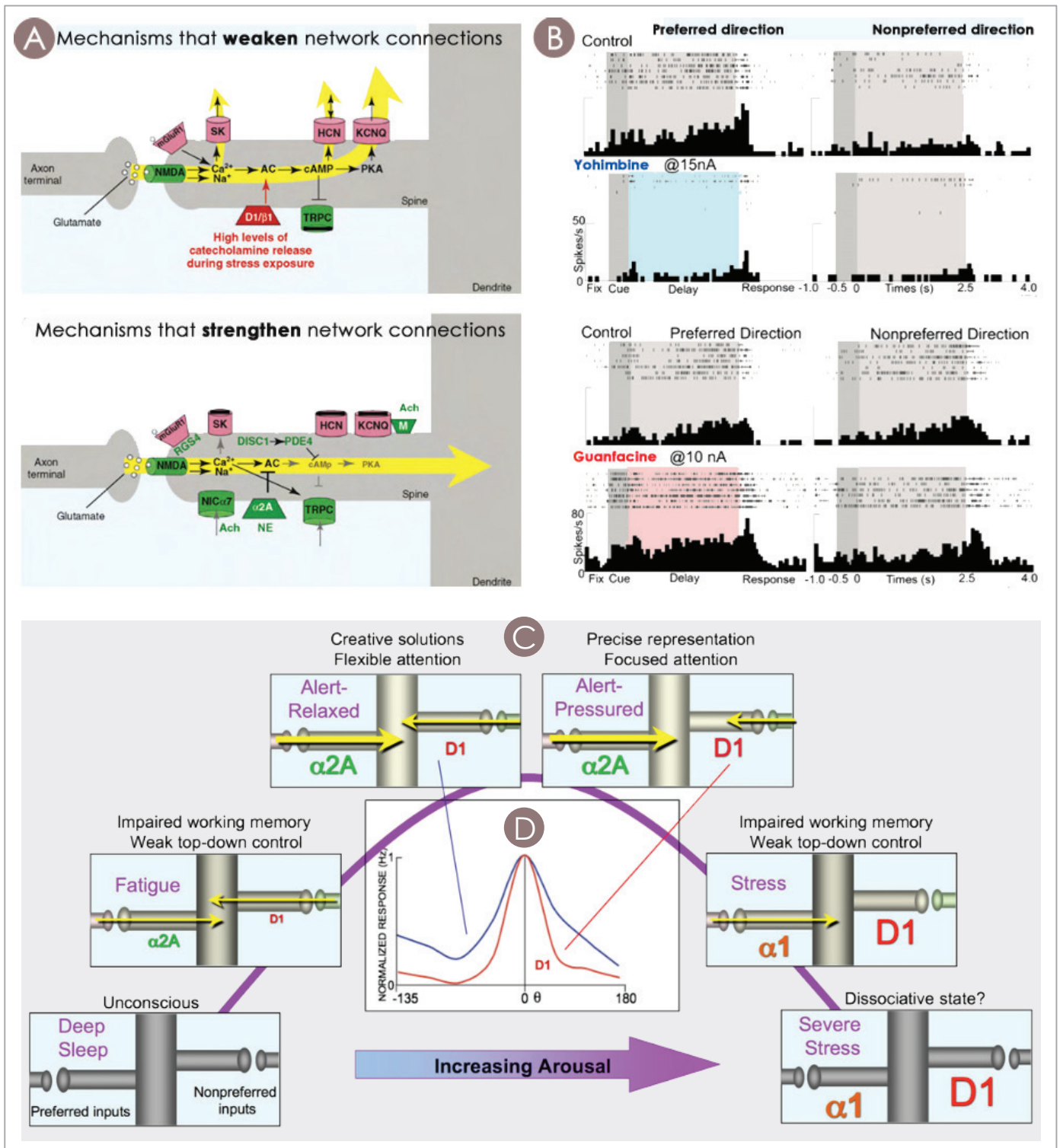


Figure 10. (A) Modèle des mécanismes moléculaires qui affaiblissent ou renforcent la connectivité du réseau du cortex préfrontal. La voie de signalisation cellulaire Ca<sup>2+</sup>-AMPC fragilise l'efficacité synaptique dans la couche III du cortex préfrontal dorsolatéral au niveau des épines dendritiques, notamment par l'activation de canaux sodiques hyperpolarisants (HCN) qui empêchent la propagation de l'influx glutamatergique (en haut). La stimulation des récepteurs noradrénergiques α<sub>2A</sub>, localisés sur ces mêmes épines dendritiques, permet de bloquer cette voie de signalisation, et donc de renforcer l'efficacité synaptique (en bas). (B) Effet des agents noradrénergiques sur l'activité des neurones du cortex préfrontal, codant pour les directions privilégiées (correctes) et non privilégiées (incorrectes) de la cible, dans une tâche de mémoire de travail spatiale. L'application par iontophorèse d'un antagoniste des récepteurs α<sub>2</sub>, la yohimbine, induit une diminution de l'activité neuronale pendant la période de délai comparée à la condition contrôle, dégradant ainsi la sélectivité spatiale (en haut). A l'inverse, l'application par iontophorèse d'un agoniste α<sub>2A</sub>, la guanfacine, permet le renforcement de l'activité neuronale pendant la période de délai (en



bas). (C) Courbe en U-inversé proposée par Arnsten et al. (2012). Hypothèse sur la coordination de l'état d'éveil et des capacités cognitives basée sur l'altération des entrées de la couche III du cortex préfrontal dorsolatéral par l'augmentation des niveaux de catécholamines. La stimulation des récepteurs dopaminergiques, permettant de sculpter les réponses neuronales, peut être utile pour certaines opérations cognitives comme la mémoire de travail ; mais peut être délétère lorsqu'une activation plus large des réseaux neuronaux est requise, par exemple lors de tâches nécessitant une flexibilité attentionnelle. Des niveaux élevés de libération de NA et de dopamine au cours du stress déconnectent toutes les entrées du réseau par l'activation des récepteurs  $\alpha_1$  et la stimulation excessive des récepteurs D1, transférant le contrôle du comportement à d'autres aires cérébrales. (D) La iontophorèse d'une faible dose d'agoniste D1 sur les cellules du cortex préfrontal permet de sculpter la sélectivité spatiale des réponses (tracé rouge) comparée à la condition contrôle (tracé bleu). Cette action passe par une diminution de l'activité neuronale pour les directions non privilégiées des neurones ( $\theta \neq 0$ ), sans affecter les réponses pour la direction privilégiée des neurones ( $\theta = 0$ ). Figure adaptée de Wang et al. (2007) et Arnsten et al. (2010, 2012).

## 2.2. LC et réorganisation des réseaux cérébraux

**Activité phasique du LC et signal 'reset'** – Si l'on revient sur l'activité phasique des neurones du LC, les travaux de Nieuwenhuis (2005b) suggèrent un rôle particulier de ces réponses phasiques dans les processus décisionnels. Ces réponses du LC apparaissent lors de la présentation d'un stimulus (Foote et al. 1980; Aston-Jones and Bloom 1981a; Aston-Jones et al. 1994), ou suivent la réponse comportementale (Bouret and Sara 2004; Clayton et al. 2004; Bouret and Richmond 2015). Kalwani et al. (2014) suggèrent même que l'activité phasique du LC serait liée aux comportements dirigés vers un but. Dans leur expérience, les singes sont engagés dans une tâche de saccade<sup>16</sup> où un signal stop est parfois présenté leur demandant d'inhiber leurs mouvements. Les auteurs montrent que la deuxième activation du LC était présente uniquement dans les essais où le singe avait pris la décision de faire sa saccade, peu importe si son choix était correct ou incorrect. Au contraire, lorsque le singe prenait la décision d'inhiber sa saccade, la seconde activation du LC était absente, mettant ainsi en relief une relation entre l'action motrice et la réponse phasique du LC. En revanche, des saccades effectuées en dehors du contexte de la tâche n'induisaient pas de réponses phasiques des neurones du LC. Cette activité contexte-dépendante des neurones du LC fait écho avec l'hypothèse de Nieuwenhuis (2005b) qui associe la réponse du LC à l'aspect 'motivationnel' des stimuli. En effet, un bruit fort, l'odeur d'une nourriture appétante ou encore la vue d'un prédateur peut provoquer une activité phasique du LC. Ainsi, on peut supposer que les stimuli pertinents pour une tâche donnée acquièrent un caractère 'motivationnel' au cours de l'entraînement, alors que les autres types de stimuli sont par nature 'motivationnels' (exemple : la nourriture) ou présentent un avantage adaptatif en matière d'évolution (exemple : la menace d'un prédateur). En intégrant l'hypothèse que l'activité phasique du LC présente une forte disposition à répondre plus

---

<sup>16</sup> Une saccade est un mouvement rapide des yeux, d'un point à un autre.

spécifiquement aux stimuli motivationnels, ceci nous permet de suggérer un rôle des décharges phasiques du LC dans l'orientation de l'attention, qui interviendrait en amont des processus décisionnels et qui permettrait de guider la réponse comportementale.

Bouret et Sara (2005) interprètent l'action de la NA en repartant des modèles simplifiés des circuits moteurs générateurs de rythme du crustacé, qui ont été largement utilisés pour explorer la neuromodulation (*Chapitre 1*, §1.2.), et qui ont permis de mettre en évidence la capacité des neuromodulateurs à réorganiser ou reconfigurer des réseaux de neurones. Ils proposent ainsi que **l'activité phasique du LC joue le rôle d'un signal de réinitialisation ('reset signal') facilitant les transitions comportementales**, mais de manière plus large que ce que propose Aston-Jones et Cohen (2005). Ils décrivent un état intra-tâche où l'attention est orientée vers les stimuli pertinents pour la tâche en cours qu'ils qualifient 'd'attendus' ('expectancy mode'), et où les transitions comportementales permettent l'initiation des réponses motrices requises pour cette même tâche, en lien avec l'aspect décisionnel décrit par Nieuwenhuis et al. (2005b). Cet état correspondrait au mode phasique décrit par Aston-Jones et al. (1999). Par exemple, chez le rat effectuant une tâche de discrimination d'odeurs, il a été démontré que le flash lumineux indiquant le début de chaque essai, et induisant une orientation de l'animal vers le port délivrant les odeurs, provoquait systématiquement une décharge phasique des neurones du LC (Bouret and Sara 2004). Alternativement, l'état extra-tâche est décrit comme un état plus sensible aux transitions comportementales et à la réorientation de l'attention, ce qui correspondrait au mode tonique décrit par Aston-Jones et al. (1999). D'autre part, cette relation qui lie les décharges phasiques du LC à l'aspect 'attendu' ou 'inattendu' d'un stimuli a été largement étudiée par les auteurs Yu et Dayan (2005; 2006). A l'aide d'un modèle bayésien, ils établissent un lien entre les décharges phasiques du LC et l'incertitude résultant d'événements imprévus ou de changements d'états au sein d'une tâche. Dans la même ligne d'idée que Bouret et Sara (2005), ceci permettrait d'interrompre le traitement cognitif 'par défaut' associé à la tâche en cours pour sélectionner un autre comportement plus pertinent pour la situation donnée. Ainsi, l'activité phasique du LC signalerait des variations saillantes/pertinentes de l'environnement lorsque les informations sensorielles sont en contradiction avec les attentes de type 'top-down' (orchestrées par les aires frontales), et faciliterait ainsi le traitement de l'information par les voies de type 'bottom-up' (par les cortex sensoriels) (Yu and Dayan 2005). Il a été plus récemment suggéré que l'activité phasique du LC participe à un réflexe d'orientation intégrant également des

réponses physiologiques, telles que les changements de la fréquence cardiaque, de la respiration et de la dilatation de la pupille (Sara and Bouret 2012).

**Signal ‘reset’ et réorganisation dynamique des réseaux fonctionnels** – Dans leur théorie Bouret et Sara (2005) suggèrent que ce signal de réinitialisation permette d’**interrompre l’activité dans les réseaux fonctionnels existants** (voir aussi Dayan and Yu, 2006), afin de **faciliter une réorganisation des réseaux cérébraux fonctionnels et ainsi promouvoir la mise en place d’un nouveau comportement** (figure 11). Un des aspects pertinents de cette hypothèse est qu’elle laisse la place à une certaine spécificité d’action de la NA, coïncidant ainsi avec les multiples effets observés au niveau comportemental. Selon ce point de vue, l’impact de la NA dépendrait de la condition comportementale qui a permis l’activité du système noradrénergique lui-même, modulant ainsi le ou les réseaux fonctionnels associés. L’imagerie cérébrale fonctionnelle chez l’homme permettant une exploration simultanée de l’ensemble du cerveau a permis d’apporter un premier soutien à cette théorie. En effet, l’utilisation de la TEP lors d’une tâche attentionnelle de discrimination a montré que la clonidine altérait le modèle anatomique de connectivité effective<sup>17</sup> établi sur la base de la littérature, en modulant l’efficacité des connexions entre les aires corticales frontales et pariétales et entre le cortex pariétal et la thalamus par rapport à la condition placebo (Coull et al. 1999), suggérant une modification à large échelle de l’organisation cérébrale. De manière intéressante, cette étude montre également une augmentation de la connectivité entre la région du LC et le sillon intrapariétal appartenant au réseau dorsal de l’attention, ce qui laisse supposer un rôle clé du LC dans les changements de connectivité fonctionnelle observés. D’autre part, l’aspect spécifique des effets de l’activité du système LC-NA a été tout récemment démontré en l’absence de tâche cognitive (état de repos, ou ‘resting-state’ en anglais), dans une étude d’IRMf utilisant la théorie des graphes (voir Étude 5, Chapitre 8). Dans cette expérience, les auteurs montrent un effet localisé au niveau des aires visuelles qui se déconnectent de l’ensemble des régions cérébrales suite à l’administration d’un inhibiteur des NATs (van den Brink et al. 2016).

---

<sup>17</sup> La connectivité effective est une mesure permettant de postuler sur l’effet causal d’une région cérébrale sur la dynamique d’une autre région.

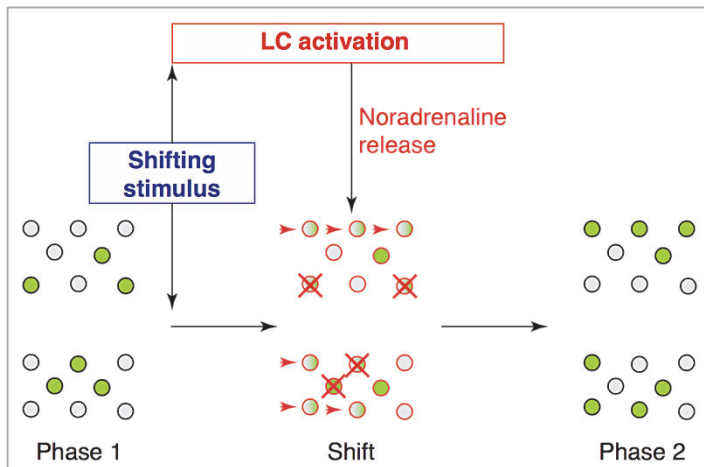


Figure 10. Un état comportemental se caractérise par un réseau fonctionnel donné qui pourrait être défini par un modèle spatio-temporel spécifique de l'activité neuronale, ici représenté par un motif de neurones activés (cercles verts). Les cercles gris représentant les neurones qui ne participent pas au réseau. Lorsqu'un stimulus induit un changement comportemental, l'activation du LC apparaît immédiatement avant ce changement et, par une action simultanée sur plusieurs de ses structures cibles, permet de moduler les interactions sous-jacentes entre les réseaux. Ces modifications sont schématisées par un engagement (flèches rouges) et/ou un désengagement (croix rouges) de plusieurs neurones. Figure adaptée Bouret et Sara (2005).

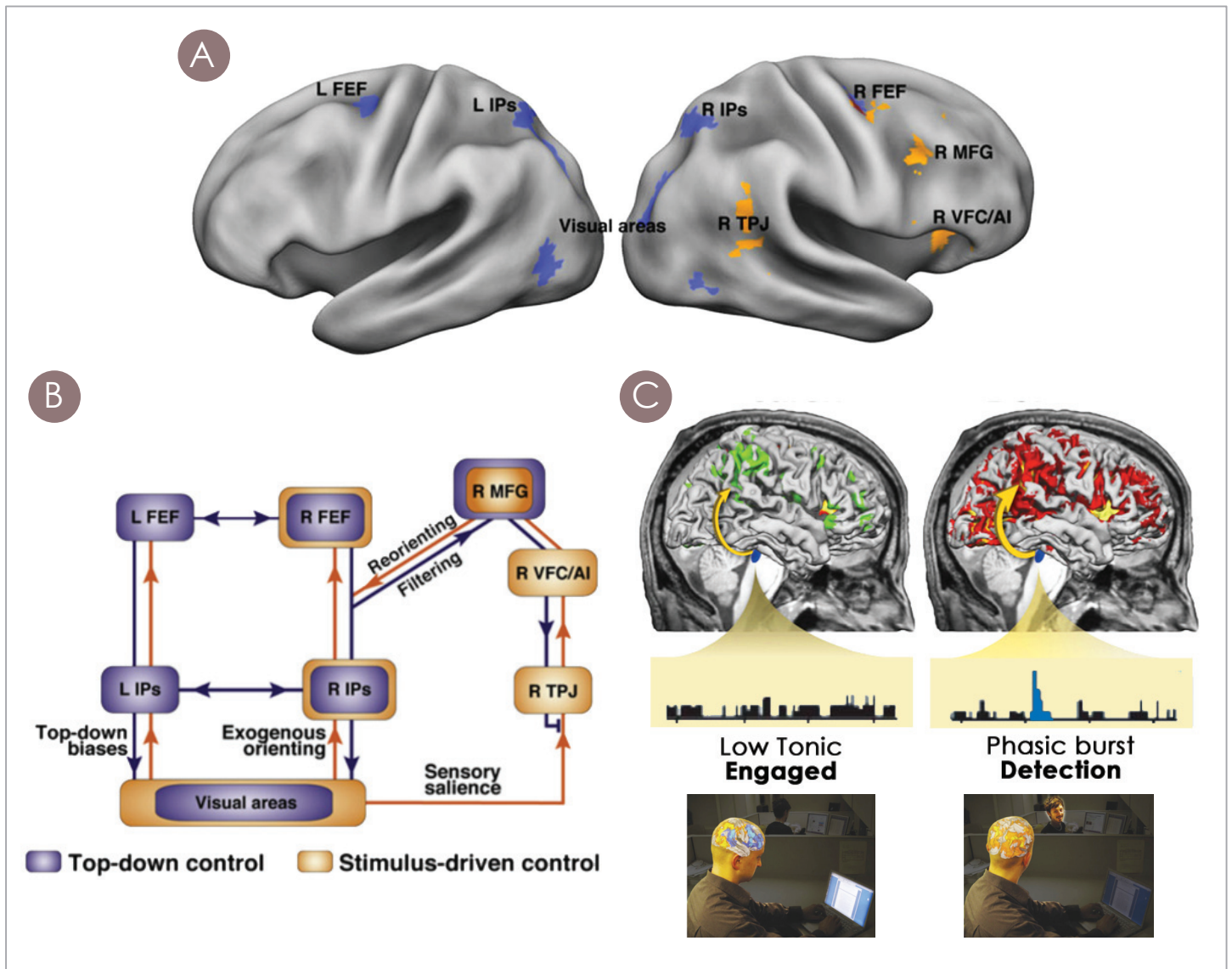
**L'amygdale : une voie prioritaire** – Bouret et ses collaborateurs (2003) soulignent la relation fonctionnelle et réciproque qui existe entre le LC et l'amygdale en démontrant la présence de bouffées de potentielle d'action dans les neurones du LC (activité phasique) suite à une stimulation du noyau central de l'amygdale. Les modèles actuels sur la fonction de l'amygdale lui suggèrent un rôle dans la détection des stimuli sociaux et non-sociaux, pertinents pour le comportement, tels que les stimuli émotionnels, nouveaux ou ambigus (Blackford et al. 2010; Pessoa and Adolphs 2010), nécessitant une réorientation des ressources attentionnelles (Markovic et al. 2014). Markovic et al (2014) proposent que les interactions entre le système LC-NA et les régions limbiques comme l'amygdale, aident à moduler les réponses dans les cortex sensoriels d'une part, et interagissent avec le réseau fronto-pariétale de l'attention d'autre part. Selon les auteurs, les projections descendantes de l'amygdale vers le LC fourniraient des informations sur la pertinence contextuelle du stimulus perçu, et permettraient alors de moduler l'activité du LC. De plus, ils suggèrent que les stimuli capables d'activer l'amygdale empruntent des voies de traitement prioritaires par rapport aux stimuli liés à la tâche en cours ou aux stimuli simplement saillants par leurs caractéristiques physiques (voir aussi Nieuwenhuis et al. 2005b).

La théorie du signal 'reset' et de la réorganisation des réseaux cérébraux, qui s'est particulièrement focalisée sur les décharges phasiques du LC, propose que **l'activité phasique du LC permettrait de guider le comportement vers le stimulus le plus pertinent de l'environnement à un instant donné**, déclenchant ainsi les transitions comportementales. D'un point de vue attentionnel, ceci suggère un **rôle de la NA sur toutes les facettes de l'attention**, affectant à la fois les aspects temporels

et spatiaux de l'attention. Cette capacité du système LC-NA à promouvoir ces transitions s'opèrerait grâce à une reconfiguration des réseaux cérébraux à large échelle, et spécifique à chaque comportement.

### **2.3. Attention et modèles du LC**

Pour finir, Corbetta et ses collaborateurs (2008) ont relié de manière très pertinente le rôle du système LC-NA dans les transitions comportementales aux processus d'orientation et de réorientation de l'attention. Les auteurs ont décrit deux réseaux anatomiques distincts sous-tendant l'attention: un réseau fronto-pariétal dorsal chargé de diriger l'attention vers les stimuli attendus pour permettre des réponses appropriées (processus 'top-down'), et un réseau fronto-pariétal ventral qui détecte les stimuli saillants ou pertinents pour le comportement (processus 'bottom-up') afin d'interrompre et de réinitialiser l'activité en cours (*figure 12*) (Corbetta and Shulman 2002). Lorsque le sujet est impliqué dans une tâche, l'activité du réseau ventral est supprimée, mais un stimulus pertinent ou inattendu peut déclencher son activation, permettant alors de réorienter l'attention en envoyant un signal vers les régions dorsales pour déplacer l'attention sur le nouveau stimulus (Corbetta et al. 2008). Corbetta et ses collaborateurs proposent une relation fonctionnelle entre l'activité du LC et l'activité du réseau ventral de l'attention. Ainsi, une activité tonique faible des neurones du LC, associée à un engagement optimal dans une tâche, faciliterait la désactivation du réseau ventral de l'attention, alors que les décharges phasiques du LC en réponse aux stimuli pertinents seraient un élément clé dans l'activation de ce même réseau (*figure 12*). Par exemple, il a été montré qu'une augmentation de l'activité au sein de la jonction temporo-pariétale (région clé du réseau ventral de l'attention), en réponse à des cibles rares, était supprimée par l'administration d'un inhibiteur des récepteurs noradrénergiques  $\beta$  (Strange and Dolan 2007), soulignant ainsi le rôle central du système noradrénergique dans l'activité du réseau ventral de l'attention. Cette hypothèse rejoint les théories de Bouret et Sara (2005) et Yu et Dayan (2005) en suggérant que la libération de NA conduirait le réseau ventral de l'attention à réinitialiser le réseau dorsal afin de promouvoir la réorientation de l'attention (Corbetta et al. 2008).



*Figure 12.* (A) Réseaux fronto-pariétal dorsal (bleu) et ventral (orange) de l'attention tels que décrits par Corbetta et al. (2008). (B) Modèle proposé par Corbetta et al. (2008) sur l'interaction entre le réseau dorsal (bleu) et le réseau ventral (orange) de l'attention lors de la réorientation induite par des stimuli. Les régions du réseau dorsal FEF ('frontal-eye-field') et IPS (sillon intrapariétal) envoient des informations 'top-down' vers les aires visuelles (et biaisent ainsi le traitement), et vers le réseau ventral via la région MFG (gyrus frontal moyen) limitant ainsi son activation. (C) Lorsque le sujet est engagé dans une tâche (activité tonique modérée des neurones du LC), le réseau dorsal de l'attention est activé et le réseau ventral est désactivé. À la détection d'un stimulus pertinent et/ou inattendu (ici le sujet est interrompu dans sa tâche par un de ses collaborateurs), les neurones du LC émettent une décharge phasique facilitant l'activation du réseau ventral de l'attention. Figure adaptée Corbetta et al. (2008).

Récemment, une étude d'IRMf chez l'homme a directement mis à l'épreuve cette théorie (Hermans et al. 2011). Les sujets étaient exposés à des stimuli aversifs provoquant une activation du 'réseau de la saillance' et une augmentation de la connectivité au sein de ce réseau. Le réseau de la saillance et le réseau ventral de l'attention décrit par Corbetta et Shulman (2002) se recourent partiellement. Le réseau de la saillance inclut, en outre, des aires appartenant au système limbique telles



que l'amygdale, l'insula antérieure et le cortex cingulaire antérieur, et il semble impliqué dans des processus de réorientation de l'attention et dans la mobilisation des ressources énergétiques vers des stimuli saillants particulièrement liés à l'affect (Seeley et al. 2007; Uddin 2015). L'étude montre que l'administration d'un inhibiteur des récepteurs noradrénergiques  $\beta$  réduit l'activation et la connectivité du réseau de la saillance face aux stimuli aversifs. Les auteurs en concluent que l'activité noradrénergique induit une redistribution des ressources neuronales en présence de stimuli aversifs, vers un réseau distribué de régions impliquées dans la réorientation de l'attention.

Enfin, un élément important de la théorie de Corbetta et ses collaborateurs (2008) est que l'orientation et la réorientation de l'attention impliquent systématiquement l'intervention du réseau dorsal de l'attention. En effet, ces régions, à savoir le **'frontal-eye-field'** (FEF, aire oculomotrice frontale) et le **sillon intrapariétal** (et en particulier l'aire latérale intrapariétale, LIP), semblent nécessaires pour intégrer à la fois des signaux ascendants ('top-down') et descendants ('bottom-up') dans une carte de saillance ou de priorité (Gottlieb et al. 1998; Bichot and Schall 1999 ; voir aussi la revue Bisley and Goldberg 2010), afin de diriger l'attention (Wardak et al. 2004, 2006). Ainsi, les interactions entre le LC et les régions frontales et pariétales semblent jouer un rôle déterminant dans l'orientation et la réorientation de l'attention.

#### ***2.4. Un rôle potentiel du glutamate dans la spécificité des effets***

À l'échelle de la synapse, une récente théorie (*The Glutamate Amplifies NA effect*, Mather et al., 2015) propose que le glutamate interagirait avec la NA libérée, créant des 'points chauds' locaux d'activités responsables des effets sélectifs de la NA. Ce mécanisme de point chaud permettrait aux régions corticales d'autoréguler la libération de NA en fonction du niveau de l'activité neuronale déjà présente. Ainsi, lors d'une décharge phasique du LC, les niveaux élevés de glutamate dans les aires corticales chargées du traitement du stimulus prioritaire (ou pertinent) sélectionné permettraient d'augmenter la libération locale de NA, créant ainsi ces points chauds. Brièvement, les auteurs proposent que dans ces points chauds la libération de glutamate et de NA se renforce mutuellement, amplifiant ainsi l'activation des représentations prioritaires. Selon eux, cet effet excitateur contrasterait avec la diminution généralisée de la libération de NA dans les régions responsables du traitement des stimuli non prioritaires via des processus latéraux et d'auto-inhibition. En retour, les points chauds biaiseraient la livraison

énergétique globale et la connectivité des réseaux fonctionnels pour améliorer le traitement des stimuli de haute priorité au dépend des stimuli moins pertinents.

Un élément intéressant de cette théorie est qu'elle prend en considération la diversité des récepteurs noradrénergique et tente d'expliquer leurs actions distinctes au niveau synaptique, en intégrant cet effet à l'échelle du cerveau entier. Ainsi, les auteurs suggèrent que les récepteurs  $\beta$  des neurones pré-synaptiques, qui ont une plus faible affinité pour la NA, soient principalement engagés dans les régions où la concentration de NA est importante (points chauds), entraînant ainsi une augmentation de la libération de glutamate qui interagit en retour avec les varicosités noradrénergiques dépolarisées présentes à proximité, dans une boucle de rétroaction positive. L'augmentation de NA résultante permettrait alors d'activer massivement les récepteurs noradrénergiques post-synaptiques ( $\alpha_1$  ou  $\beta$  de plus faible affinité). À l'inverse, dans les régions où la concentration de NA est plus faible, les auteurs proposent que les récepteurs  $\alpha_2$  (majoritairement autorécepteurs), qui ont une plus forte affinité pour la NA, soient engagés majoritairement, induisant une diminution locale de la libération de NA via leur action inhibitrice. L'importance du glutamate dans la transmission noradrénergique a également été mise en évidence par un modèle computationnel qui montre que les décharges phasiques du LC permettraient d'améliorer les performances dans une tâche de discrimination, uniquement lorsque les synapses glutamatergiques sont les seules à être touchées (et donc si les synapses GABA-ergiques ne sont pas impactées)(Eckhoff et al. 2009).

Pour conclure, les modèles théoriques proposent : 1/ un effet large de la NA sur le cerveau, induisant potentiellement une réorganisation des réseaux fonctionnels afin de faciliter l'installation de nouveaux comportements, 2/ un effet plus aspécifique au niveau neuronal, conduisant à une modulation du gain dans les régions cibles qui provoquerait une modification du rapport signal-sur-bruit en jouant potentiellement sur l'assymétrie des réponses neuronales déjà présentes. Une des clés de l'efficacité de ce gain serait sa coïncidence temporelle avec l'apparition du stimulus cible.

Sur le plan comportemental, on peut proposer, en intégrant les différents modèles, que **l'activité tonique du LC joue un rôle dans la balance entre l'attention focalisée ou dirigée vers un but et l'attention labile**, ce qui en fait un élément clé dans la flexibilité cognitive. Parallèlement, **l'activité phasique du LC permettrait d'orienter l'attention vers le stimulus le plus pertinent de**



**l'environnement à un instant donné.** Dans un contexte d'attention focalisée, les réponses phasiques du LC sont donc principalement provoquées par des stimuli liés à la tâche en cours d'exécution. Ils interviennent en réponse à la présentation du stimulus cible, et juste après l'action, jouant ainsi un rôle dans les processus de traitement sensoriel et de sélection de la réponse comportementale. Cependant, des stimuli intrinsèquement motivants ou importants pour la survie de l'individu prennent naturellement la priorité sur les stimuli cibles, et sont capables, à chaque instant, de susciter une activité phasique et donc d'orienter l'attention hors de la tâche en cours. En revanche, dans un contexte d'attention labile, les bouffées de potentiels d'action sont moins présentes car probablement moins nécessaires. En effet, l'activité tonique élevée, propre à ce contexte, permet de 'scanner' l'environnement et donc d'orienter facilement l'attention vers les stimuli pertinents.

La spécificité des effets de la NA sur les différentes facettes de l'attention résulterait : 1/ des informations reçues en aval qui modulent l'activité du système LC-NA, 2/ de l'activité des régions cibles à l'instant '*t*' et, 3/ la dynamique créée entre la libération de glutamate, la concentration locale de NA, et la diversité d'action et de distribution des différents récepteurs noradrénergiques.

## Chapitre 4

# QUESTIONS POSÉES

---

### **Noradrénaline et Attention : données empiriques.**

Si l'on retrace en quelques lignes les travaux qui ont été menés jusqu'ici dans le but de comprendre le rôle de la transmission noradrénergique, on peut souligner les premières études qui ont mis en lumière le rôle du système noradrénergique dans le cycle veille-sommeil et dans l'excitation corticale (*arousal*). Puis, les enregistrements électrophysiologiques du LC et les infusions locales de substances noradrénergiques, ont permis d'établir un premier lien entre la concentration de NA ou le niveau d'activité des neurones du LC et les performances comportementales. Cette découverte a donné lieu aux premières théories proposant une relation entre la NA et les niveaux de vigilance (sommeil, éveil, attention focalisée, stress) que j'ai plus largement défini comme un rôle dans la "transition entre différents états d'éveil cortical". A partir des années quatre-vingt-dix, les travaux réalisés chez l'homme sain ou chez les patients associant la pharmacologie à l'imagerie cérébrale ont permis d'aller plus loin. En effet, l'avènement de l'imagerie fonctionnelle (IRMf ou TEP) a apporté la possibilité d'explorer le cerveau dans sa globalité, permettant ainsi une approche à l'échelle des aires cérébrales et non plus à l'échelle du neurone. Ainsi, au fil des chapitres précédents, nous avons évoqué plusieurs travaux réalisés chez l'homme démontrant l'impact des agents noradrénergiques sur des régions cérébrales clés dans les processus attentionnels (Coull et al. 1999; Coull 2001; Chamberlain et al. 2009; Raizada and Poldrack 2007; von der Gablentz et al. 2015).

**Noradrénaline et Attention : modèles.**

Comme nous l'avons développé dans le chapitre précédent, plusieurs modèles théoriques ont été proposés au début des années deux mille, afin d'intégrer les propriétés du système LC-NA qui avaient été identifiées dans la littérature. Ces modèles ont essentiellement suggéré un rôle de la transmission noradrénergique dans la flexibilité cognitive (Aston-Jones and Cohen 2005; Bouret and Sara 2005; Arnsten et al. 2012), dans l'optimisation du comportement (Aston-Jones and Cohen 2005) ou encore dans la prise de décision (Aston-Jones and Cohen 2005; Nieuwenhuis et al. 2005b).

En accord avec l'hypothèse de Corbetta et ses collaborateurs (2008), mon hypothèse était que le système noradrénergique était impliqué dans différentes facettes de l'attention. La NA pourrait, en modulant le niveau attentionnel mais aussi le type de processus attentionnel mis en jeu ('top-down' versus 'bottom-up'), provoquer la transition entre différents états comportementaux, affectant ainsi toutes les facettes de l'attention.

Hormis Corbetta et ses collaborateurs (2008) qui proposent un rôle spécifique de la NA dans les processus de réorientation de l'attention, une poignée d'auteurs a également suggéré un lien entre attention et NA (Coull 1998; Petersen and Posner 2012). Brièvement, Posner et Petersen proposent un modèle qui tente de synthétiser ce que l'on connaît des processus attentionnels (Petersen and Posner 2012), divisant l'attention en trois composantes : un système d'alerte permettant d'atteindre et de maintenir un état de haute sensibilité aux stimuli entrants, un système d'orientation qui sélectionne les informations sensorielles pertinentes, et un système exécutif qui détecte les stimuli pertinents en résolvant les conflits internes. Ce modèle incorpore l'action des neuromodulateurs sur l'activité cérébrale et propose en particulier un rôle privilégié de la NA dans l'alerte. Notons ici que la notion d'alerte décrite par Posner et collaborateurs concerne un mécanisme temporel de courte durée (quelques secondes) et n'intègre pas la notion d'attention soutenue, qui elle, concerne des phénomènes de plus longue durée (plusieurs minutes). D'autre part, les travaux de Coull et ses collaborateurs proposent un rôle de la NA à la fois dans l'aspect temporel de l'attention (incluant l'alerte mais aussi l'attention soutenue dans le temps) et dans l'orientation (Coull 1998).

En résumé, ces différents modèles n'intègrent pas l'effet de la transmission noradrénergique sur toutes les facettes de l'attention. Comme nous l'avons décrit, les expériences effectuées chez l'homme et l'animal mettant en évidence l'impact de la transmission noradrénergique sur les performances dans des

tâches attentionnelles sont peu nombreuses, en particulier en ce qui concerne l'attention spatiale. Nous savons que les neurones du LC émettent une activité phasique à la présentation du stimulus cible et à la suite de la réponse comportementale, suggérant une facilitation des processus sensoriels et décisionnels. Mais le reflet de cette activité au niveau comportemental reste encore à explorer. Ainsi, la première grande question à laquelle ce travail de thèse tentera de répondre est la suivante :

**“ Comment la noradrénaline module-t-elle les réponses comportementales dans des tâches impliquant l'attention temporelle ou spatiale ? ”**

Les chapitres 5 et 6 présenteront les résultats de deux études comportementales réalisées chez le singe macaque et conçues pour répondre à cette question : le chapitre 6 se focalisera sur l'effet de la NA sur l'attention dans le temps, et le chapitre 7 exposera des données préliminaires sur l'effet de la NA sur l'attention dans l'espace. Les performances des animaux dans ces tâches ont été évaluées avant et après injection d'un agent stimulant la transmission noradrénergique (l'atomoxetine, ATX). Notre hypothèse est que la NA module toutes les facettes de l'attention. Les deux tâches utilisées nécessitaient de sélectionner une cible parmi des stimuli distracteurs. Pour l'une des tâches, la discrimination s'opérait de manière sérielle avec une présentation successive des stimuli (attention dans le temps), et pour l'autre tâche, les stimuli étaient présentés dans différentes régions de l'espace (attention spatiale).

**Tâche de discrimination** – L'effet de l'ATX sur l'attention dans le temps est évalué dans la première étude décrite dans ce manuscrit (*Chapitre 5*). La tâche utilisée exigeait pour les singes de maintenir leur attention sur le centre d'un écran pendant plusieurs minutes alors que les stimuli (lettres) étaient présentés successivement. Les animaux devaient répondre uniquement à la lettre cible, tout en ignorant les lettres interférentes. Ce paradigme est dérivé de la 'tâche de performance continu', typiquement utilisée pour détecter le TDAH. Il mesure la capacité à maintenir l'attention au fil du temps (Riccio et al. 2001; Huang-Pollock et al. 2012). Afin de caractériser finement l'effet de la NA sur le comportement, nous avons présenté différents contextes environnementaux en faisant varier le niveau d'interférence, le niveau d'inhibition de réponse et la balance coût/bénéfice.

**Tâche de détection avec indices** – L'effet de l'ATX sur l'attention dans l'espace est évalué dans la seconde étude décrite dans ce manuscrit (*Chapitre 6*). Nous avons utilisé une tâche de détection de cible avec indices demandant aux singes d'effectuer une saccade vers une cible et d'ignorer l'apparition simultanée de distracteurs dont les caractéristiques physiques (couleur) se chevauchaient avec la cible. Ce paradigme est dérivé de la 'tâche de réseau attentionnel' développée par Posner et collaborateurs (*Fan et al. 2002*), qui a permis de mettre en évidence les structures cérébrales impliquées dans les trois composantes de l'attention, à savoir : l'alerte, l'orientation et le système de contrôle de l'exécutif. Dans cette tâche, l'animal devait fixer une cible qui apparaissait au centre de l'écran pour initier l'essai. Un indice était alors flashé sur la droite ou la gauche de l'écran et, après un certain délai, la cible sautait vers une nouvelle position, correspondant ou non à la localisation donnée par l'indice (indices valides ou invalides). La cible pouvait apparaître seule ou avec un distracteur que le singe devait ignorer. L'indice présenté avant la cible est utilisé pour manipuler le locus attentionnel. Dans l'étude préliminaire présentée dans ce manuscrit, nous nous sommes intéressés à l'effet de l'ATX sur la composante d'orientation de l'attention. En effet, l'étude des temps de réactions dans les différents types d'essais (indices valides ou invalides) permet d'évaluer l'efficacité des sujets dans les deux opérations mises en jeu dans l'orientation spatiale de l'attention : 1/ l'orientation de l'attention vers une localisation définie de l'espace dans le but de traiter l'objet ou l'évènement d'intérêt, 2/ la réorientation de l'attention lorsqu'un nouveau stimulus est présenté dans un autre endroit de l'espace permettant ainsi d'explorer rapidement de nouvelles positions du champ visuel.

***“ Par quel(s) mécanisme(s) la noradrénaline modifie-t-elle l'activité cérébrale afin de moduler les réponses comportementales ? “***

Le deuxième aspect de ce travail de thèse concerne les substrats neuronaux de l'effet de la NA sur l'attention. Si l'implication de certaines régions cérébrales a déjà été mise en évidence, les mécanismes précis par lesquels la NA exerce ses effets à l'échelle du cerveau entier restent largement à spécifier.

Comme nous l'avons développé au fil des chapitres précédents, l'activité neuronale du LC chez l'animal a été amplement étudiée. Chez l'homme, l'imagerie cérébrale associée à l'approche pharmacologique a également permis d'explorer les régions ciblées par la transmission noradrénergique lors de tâches cognitives, bien qu'une grande partie des études ait été réalisées chez les patients TDAH.

Cependant, les interactions entre les différentes régions cérébrales et le système noradrénergique dans le cerveau sain nécessaires à la production des réponses comportementales sont encore mal comprises. D'autre part, les résultats décrits chez l'homme à l'échelle du cerveau entier sont souvent difficiles à réconcilier avec les informations recueillies au cours des décennies de recherches invasives chez l'animal sur les propriétés des neurones isolés, la connectivité anatomique reliant les structures en réseaux, et les effets comportementaux des lésions contrôlées ou des traitements pharmacologiques. L'utilisation du diamètre pupillaire comme traceur potentiel de l'activité noradrénergique chez l'homme a récemment permis d'établir un premier lien entre ces deux principales sources de connaissances sur le cerveau, et d'apporter des preuves complémentaires aux hypothèses émises par les différents modèles, bien qu'il ait récemment été démontré que les variations du diamètre pupillaire ne sont pas strictement liées aux variations du système LC-NA (Joshi et al. 2016). L'IRMf combinée à l'utilisation d'agents pharmacologiques offre la possibilité de cartographier l'ensemble des modifications de l'activité cérébrale induites par les substances neuromodulatrices (Leslie and James 2000), et c'est donc cette approche que nous avons choisi d'utiliser chez le singe. L'application de l'imagerie cérébrale au primate non-humain permettait de faire le pont entre les données acquises chez l'homme et celles acquises chez l'animal, et en particulier les données électrophysiologiques dont découlent les principaux modèles théoriques du système LC-NA.

Nous avons décrit deux mécanismes possibles, et non exclusifs, de l'effet de la NA sur l'activité cérébrale : une réorganisation large des réseaux cérébraux permettant de faciliter la mise en place d'un nouveau comportement (signal 'reset'), et/ou une amélioration du gain neuronal permettant d'amplifier le rapport signal-sur-bruit. Nous avons donc cherché à mettre en évidence ces mécanismes avec l'hypothèse que les variations du gain neuronal entre les différents réseaux de neurones pourraient être à l'origine de la reconfiguration des réseaux fonctionnels à l'échelle du cerveau entier (voir *Discussion générale*). Ici, nous avons choisi de nous concentrer sur l'analyse de l'état de repos ('resting-state', en anglais), c'est-à-dire en absence de tâche ou de stimulation externe. Cette stratégie nous permet de nous focaliser sur l'impact d'une stimulation du système NA sur la connectivité fonctionnelle au niveau du cerveau entier en s'affranchissant des spécificités liées à un contexte de tâche expérimentale faisant appel à des fonctions particulières. Dans cette étude, les singes ont été entraînés à rester dans le noir, sans stimulation sensorielle, pendant environ 13 minutes. L'acquisition des données d'imagerie fonctionnelle a été réalisée avant et après injection d'ATX, comme pour les études comportementales. Les chapitres 7 et 8

proposeront trois méthodes d'analyses de ces données. Le chapitre 7 décrira les réseaux de repos identifiés chez le singe en condition contrôle, et le chapitre 8 présentera l'effet de la NA sur cette activité de repos avec deux stratégies d'analyses complémentaires.

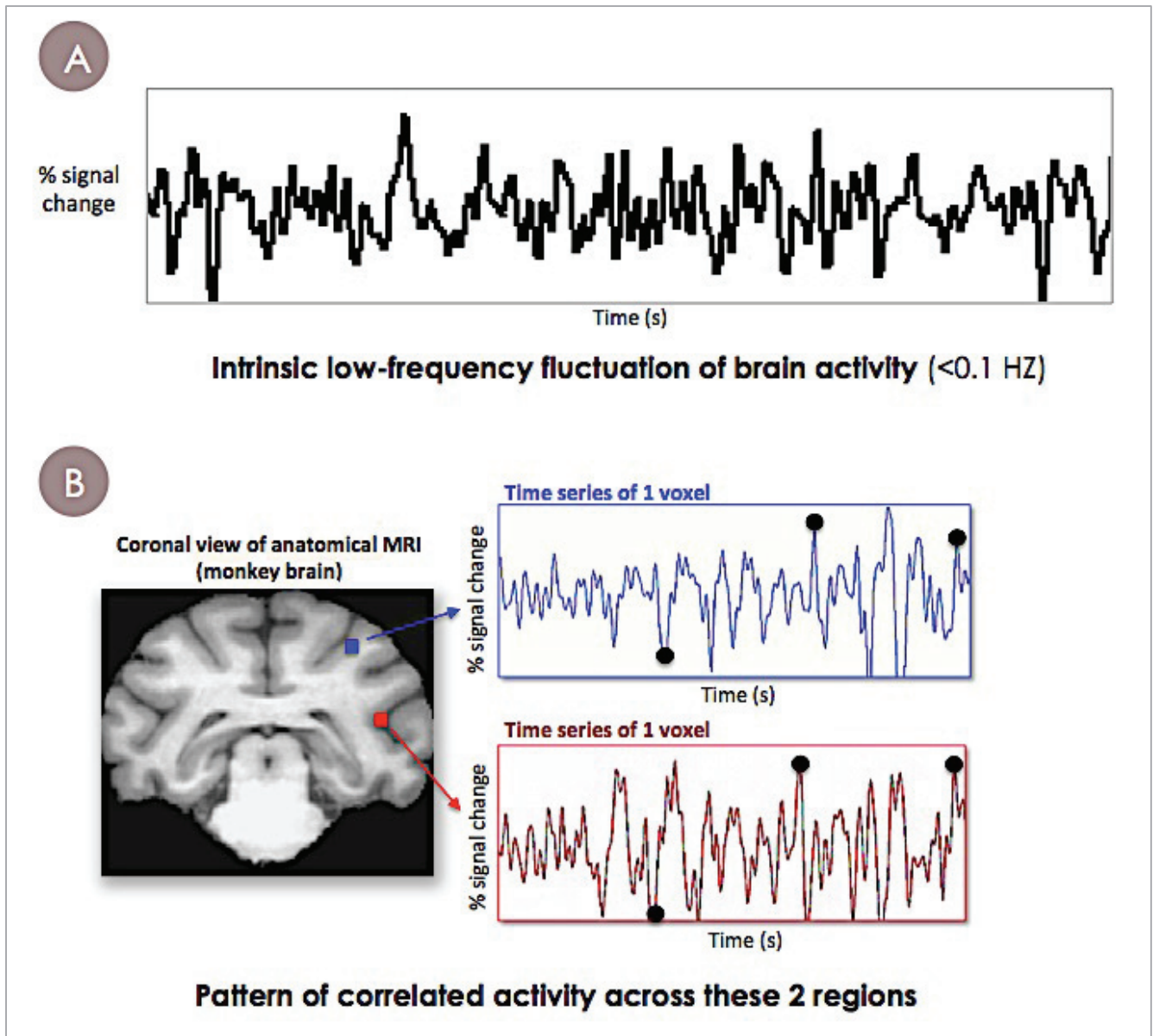
### **La connectivité fonctionnelle au repos.**

Que nous apporte la connectivité fonctionnelle sur la compréhension des mécanismes noradrénergiques ? La connectivité fonctionnelle se définit par la dépendance statistique entre des événements neurophysiologiques éloignés (Friston 2011). En d'autres termes, elle nous permet, dans notre situation, d'estimer si deux aires cérébrales suivent la même dynamique d'activité. Comme décrit précédemment, les systèmes neuromodulateurs sont des systèmes à projections larges, et ceci est d'autant plus vrai pour le système noradrénergique qui inonde virtuellement l'ensemble du cerveau. De plus, les fonctions cognitives trouvent leur origine dans l'activation de plusieurs aires cérébrales, souvent spatialement distantes comme c'est le cas pour le réseau fronto-pariétal de l'attention. Ainsi, la connectivité fonctionnelle nous permet ici d'appréhender l'effet de la NA sur la dynamique d'activité de l'ensemble des régions cérébrales.

En particulier, les fluctuations spontanées (en absence de stimulation) du signal IRMf à basse fréquence sont de plus en plus utilisées pour cartographier la structure et la dynamique du cerveau. Au 'repos', c'est-à-dire lorsque les sujets sont allongés dans le scanner et ne sont engagés dans aucune tâche, il a été démontré que l'activité cérébrale était organisée en plusieurs sous-systèmes ou réseaux synchronisés qui s'apparentaient aux systèmes anatomo-fonctionnels connus, comme par exemple les systèmes moteur, visuel, sensori-moteur, ou attentionnel (Biswal et al. 1995; Gusnard et al. 2001; Fox and Raichle 2007; Yuan et al. 2012; Raichle 2015). L'activité coordonnée de ces réseaux de repos ('resting-state networks', en anglais, RSNs) peut être mise en évidence en mesurant les fluctuations lentes ( $<0,1$  Hz) et spontanées de l'activité cérébrale (*figure 13*).

Il existe plusieurs méthodes pour étudier les données de 'resting-state'. Parmi elles on retrouve trois approches les plus répandues : la méthode basée sur le choix d'une région d'intérêt définie a priori ('seed-based method', Biswal et al. 1995), et deux techniques sans a priori qui sont l'analyse en composantes indépendantes (ICA, Beckmann et al. 2005) et la théorie des graphes (Achard et al. 2006;

Bullmore and Sporns 2009). Chacune d'elles possède ses avantages et ses limites, et permet de répondre à différentes questions.



*Figure 11.* (A) Exemple de la fluctuation intrinsèque spontanée à basse fréquence du signal IRMf au repos. (B) Exemples de séries temporelles issues de deux voxels (rouge et bleu) tirés d'une acquisition IRMf en 'resting-state' chez le singe. Les ronds noirs illustrent la comparaison à chaque instant entre les deux signaux sur laquelle se basent les corrélations.

**Analyse par Régions d'Intérêts** – Les analyses de type 'seed-based' consistent à définir une région source (*seed*) dont on fait l'hypothèse qu'elle appartient au réseau que l'on souhaite étudier. Pour cela, on calcule un score de corrélation entre les activités de cette zone et celles de toutes les autres régions cérébrales (tous les autres voxels). De cette manière, il est possible de retrouver l'ensemble des



aires dont l'activité tend à fluctuer avec la région source, et on considère que ces régions appartiennent au réseau d'intérêt. L'avantage de cette méthode est qu'elle permet une interprétation simple des résultats en termes de coefficient de corrélation. En revanche, cette méthode se limite à l'étude exclusive d'un seul réseau fonctionnel, dont l'identification se fait a priori et dépend de l'hypothèse sur la région source. Ici cette méthode nous a permis d'explorer l'effet spécifique de l'ATX sur la connectivité fonctionnelle de la région du LC.

***Analyse en Composantes Indépendantes (ICA)*** – Le principe de l'ICA consiste à décomposer le signal formé par les différentes séries temporelles de l'ensemble des voxels en un certain nombre de composantes, qui correspondent à des réseaux cérébraux définis de manière à maximiser un score statistique d'indépendance entre leurs patterns d'activité. Les ICAs ont l'avantage de ne pas dépendre d'hypothèses a priori sur l'identité et la localisation des réseaux identifiés. Par l'utilisation de cette méthode, nous avons pu caractériser l'effet de l'ATX sur la connectivité fonctionnelle de chaque réseau ainsi que les conséquences sur leurs interactions.

***Analyse par la Théorie des Graphes*** – La théorie des graphes est un ensemble d'outils mathématiques conçus pour étudier des réseaux. Mathématiquement, un réseau est considéré comme une structure appelée 'graphe' qui représente des interactions entre des unités. En terme de réseaux cérébraux, un graphe est constitué d'un assemblage plus ou moins complexe de sommets (voxels ou aires cérébrales selon l'échelle d'approche utilisée) et d'arêtes (connexions représentées par les coefficients de corrélation ; une arête étant un lien entre deux sommets). Cette méthode, basée sur la modélisation des corrélations existantes entre différentes régions du cerveau, permet la quantification de nombreux paramètres et la caractérisation de la structure du cerveau dans son ensemble. Ici, la théorie des graphes nous a permis d'explorer l'effet de l'ATX sur structure des connexions dans le but d'inférer sur l'efficacité de la transmission de l'information.

### **Choix de l'agent pharmacologique : l'Atomoxetine.**

A partir des différentes études présentées dans ce manuscrit, nous avons choisi d'utiliser des injections systémiques d'ATX pour moduler la transmission noradrénergique. D'un point de vue

comportemental, comme nous l'avons vu au fil des chapitres précédents, l'ATX permettrait d'augmenter les performances dans diverses tâches cognitives impliquant l'attention et la mémoire de travail (Robinson et al. 2008; Chamberlain et al. 2009; Gamo et al. 2010; Arnsten 2011). L'atomoxetine (ATX) est un inhibiteur sélectif des NATs, aujourd'hui utilisée comme alternative à la Ritaline® (méthylphénidate), pour traiter les troubles de l'attention (Ledbetter 2006; Garnock-Jones and Keating 2010). Son affinité pour ces transporteurs est de 5 nM (valeur de la constante d'inhibition  $K_i$ ), soit environ 15 et 290 fois plus fort que pour les transporteurs de la sérotonine et de la dopamine respectivement (Wong et al. 1982; Bymaster et al. 2002).

Ce choix est basé sur le fait que cette molécule a la capacité d'agir sur l'ensemble du cerveau étant donné : 1/ la distribution très large des NATs (Smith et al. 2006), 2/ la possibilité pour la NA non recaptée par les transporteurs de se fixer sur tous les types de récepteurs noradrénergiques. Cet avantage constitue également sa première limite. En effet, parce que l'ATX ne cible pas un type de récepteurs noradrénergiques en particulier, son action au niveau synaptique est peu connue et reste difficile à appréhender. Une étude en TEP a montré que l'occupation des NATs par l'ATX suivait une relation dose-dépendante en ciblant d'abord les régions les plus riches en transporteurs telles que le LC, le thalamus et le cortex cingulaire (Seneca et al. 2006; voir Smith et al. 2006 pour une description approfondie de la répartition des NATs dans le cerveau du singe). Au niveau cortical, comme nous l'avons déjà évoqué, l'injection systémique d'ATX permettrait d'augmenter la concentration de NA dans la fente synaptique (Bymaster et al. 2002), induisant une augmentation de la transmission noradrénergique. D'autre part, l'administration systémique de cette molécule aurait la capacité de moduler directement l'activité du LC (Bari and Aston-Jones 2013), et donc l'impact du système noradrénergique sur l'ensemble de l'activité cérébrale. Notamment, cette étude réalisée chez des rats anesthésiés, montre que l'administration d'ATX augmente le ratio phasique/tonique de l'activité du LC en réponse à des stimulations sensorielles, en diminuant l'activité tonique sans affecter l'activité phasique. Au regard de la forte densité d'autorécepteurs  $\alpha_2$  présents au niveau du LC, on peut supposer que cette diminution de l'activité spontanée des neurones du LC est principalement médiée par la stimulation de ces autorécepteurs. En outre, l'administration d'ATX semble également modifier de manière dose-dépendante la cohérence entre

les potentiels de champs locaux<sup>18</sup> du LC et les signaux EEG, suggérant un impact sur l'ensemble de l'activité cérébrale.

---

<sup>18</sup> Le *potentiel de champ local* désigne le potentiel électrique dans l'espace extracellulaire situé autour des neurones. Il est généré à partir des courants électriques circulants additionnés de plusieurs neurones voisins dans un petit volume de tissu nerveux.

# Chapitre 5

## MODULATION NORADRÉNERGIQUE DE L'ATTENTION DANS LE TEMPS

---

### É T U D E 1

---

#### **Boosting norepinephrine transmission optimizes response strategy**

Carole Guedj\*, Amélie J Reynaud\*, Elisabetta Monfardini, Alessandro Farnè, Martine Meunier,  
Fadila Hadj-Bouziane

*\* These authors contributed equally to this work.*

#### *Points importants de l'article*

- Nous avons exploré l'effet de l'atomoxetine sur une tâche de discrimination impliquant le maintien de l'attention dans le temps, où nous avons manipulé le contexte décisionnel (niveau d'interférence par les distracteurs, niveau de récompense et fréquence de la cible).
- Nous avons utilisé un cadre d'analyse récent de la théorie de détection du signal qui intègre le concept économique de l'utilité et l'aspect perceptif pour modéliser la prise de décision.
- La stimulation de la transmission noradrénergique via l'atomoxetine induisait une amélioration de la capacité des animaux à distinguer les stimuli cibles et une modulation de leur biais de réponse. Ces modifications permettaient une optimisation de la stratégie de réponse associée à une augmentation de l'utilité de la prise de décision.
- L'administration d'atomoxetine entraînait également un compromis entre rapidité et précision de la réponse, compensé par une réduction de la variabilité des temps de réaction.

## Summary

Elucidate how neuromodulators influence motivated behaviors is a major challenge of neuroscience research. It has been proposed that the locus-coeruleus-norepinephrine (LC-NE) system promotes behavioral flexibility and provides resources required to face challenges, emphasizing a role in a wide range of cognitive processes. So far, both theoretical models and computation models suggest that the LC-NE system tunes neural gain in brain circuits to optimize behavior. However, to the best of our knowledge, empirical proof demonstrating a role of NE in performance optimization is scarce. Here, we manipulate NE transmission in monkeys performing a Go/Nogo discrimination task using a NE-reuptake inhibitor, and we manipulated the context to directly explore how NE impacted both perceptual and economic aspects of the decision. Importantly, we used a novel approach integrating the perceptual aspect of the signal detection theory associated with the economical aspect of decision-making, and we found that boosting NE transmission increased the subject's sensitivity to discriminate target stimuli in every task context, resulting in a better fit with the optimal strategy. This effect was associated with an increase in the amount of utility in the different task contingencies. Finally, the NE-agent produced a speed-accuracy tradeoff that was counterbalanced by a reduction in reaction time variability. These findings underline the contribution of NE transmission in maximizing the utility of a decision and optimizing response strategy.

## Keywords

atomoxetine; noradrenaline; monkey; decision-making; utility

## Introduction

The locus coeruleus-norepinephrine (LC-NE) system is currently viewed as a key component of behavioral flexibility (Aston-Jones et al. 1999; Bouret and Sara 2004), energizing the behavior during cognitive and/or physical effort (Robbins 1997; Raizada and Poldrack 2007; Bouret and Richmond 2009; Malecek and Poldrack 2013; Kalwani et al. 2014; Varazzani et al. 2015). For instance, the LC activity was found to be positively modulated by the level of difficulty in a context involving a reward/effort trade-off (Varazzani et al. 2015), suggesting a specific involvement of the noradrenergic system in mobilizing resources to face challenges (Raizada and Poldrack 2007; Bouret and Richmond 2015). As a result, accumulating evidence in behavioral studies manipulating NE transmission has demonstrated an impact on a variety of cognitive processes (Coull et al. 1995; Doucette et al. 2007; Robinson et al. 2008; Decamp et al. 2011; Baarendse et al. 2013). For example, atomoxetine, a NE-reuptake inhibitor that increases NE availability in the synaptic cleft, was found to improve response selection in healthy human subject performing a stop-signal paradigm (Chamberlain et al. 2009). Both theoretical models and computation models suggest that the LC-NE system tunes neural gain in brain areas to optimize cognitive processes. Optimizing means to select options allowing to reach a given goal in a competitive context (Bogacz 2007; Gold and Shadlen 2007). In perceptual context optimality is defined in terms of speed-accuracy trade-off, while it relies on the maximization of the reward rate in economic decision context (Summerfield and Tsetsos 2012). Thus, NE could indeed be involved in mobilizing resources to face challenges and these effects are traduced by improved performances in a variety of tasks. But are the NE-mediated effects related to the notion of optimality in behavior as suggested by the current models (Brown et al. 2005; Shea-Brown et al. 2008; Eckhoff et al. 2009)? Or in other words, could the involvement of NE in complex and diverse cognitive processes be explained by an improvement of response strategy. Yet, to the best of our knowledge empirical evidence demonstrating a role of this neuromodulatory system in performance optimization is still lacking. Providing these evidence will help qualify the role the NE in different processes.

To address this question, we tested monkeys in a Go/Nogo discrimination task. Such task offers the advantage to assess *sensitivity* and *bias* within the framework of the Signal Detection Theory (SDT) (Green and Swets 1966; Wickens 2001). Sensitivity refers to the aptitude to discriminate a target stimulus in a myriad of background events, and the bias is the extent to which one response is favored compared to another. We used in addition a novel approach postulating that the functional relationship between sensitivity and bias can be mathematically described as *the line of optimal response* (LOR), and that any given environment has a unique LOR (Lynn and Barrett 2014; Lynn et al. 2015). This functional relationship takes into account the level of interference between the signal and the noise (i.e. how hard or easy it is to discriminate the target stimulus) and is influenced by the outcome value of the task (i.e. the cost/benefit balance of each response type) and the target frequency (i.e. rate of signal occurrence). In other words, the LOR outlines the amount of bias that maximizes *utility* (i.e. the net benefit earned over a series of responses) at any given sensitivity level for a particular environmental context. To get closer to this LOR, the response bias and/or the sensitivity should be adjusted. We tested four monkeys in a control condition and after injection of atomoxetine (ATX) in a Go/Nogo discrimination task. We also manipulated the context (i.e. the level of interference, the target frequency and the outcome values) that changes the relationship between the sensitivity and bias and assessed the resulting effect on the distance to the LOR and task utility. We predicted that enhancing NE transmission would improve sensitivity and reduce the distance to the LOR by adjusting the response bias, thereby optimizing response strategy and maximizing utility.

## Methods

### *Subjects*

Four female rhesus monkeys (*Maccaca mulatta*, 7 to 15 years of age, 6 to 10 kg) participated in this study. Animals had free access to water and were maintained on a food regulation schedule, individually tailored (70–90 kcal/kg/day) to maintain a stable level of performance for each monkey. Work complied with European Union Directive 2010/63/EU and was approved by French Animal Experimentation Ethics Committee #42 (CELYNE).

### *Experimental set-up*

Monkeys were seated in a primate chair approximately 10 cm in front of a 19-inch high-resolution touchscreen. Stimuli were 13 Latin letters, white on a black background (size: 10 x 10 cm), appearing one by one at the center of the touchscreen. Correct responses led to a reward consisting of 1-15 drops of the animal's favorite among a choice of slurries (applesauce, banana smoothie, vanilla milkshake, etc.). Incorrect responses were followed by a 3-s time out; otherwise, one letter appeared every second. The whole experiment, i.e. the presentation of the stimuli, delivery of reward, and behavioral data acquisition, was controlled by the Presentation® software (<https://www.neurobs.com/>).

### *Behavioral task*

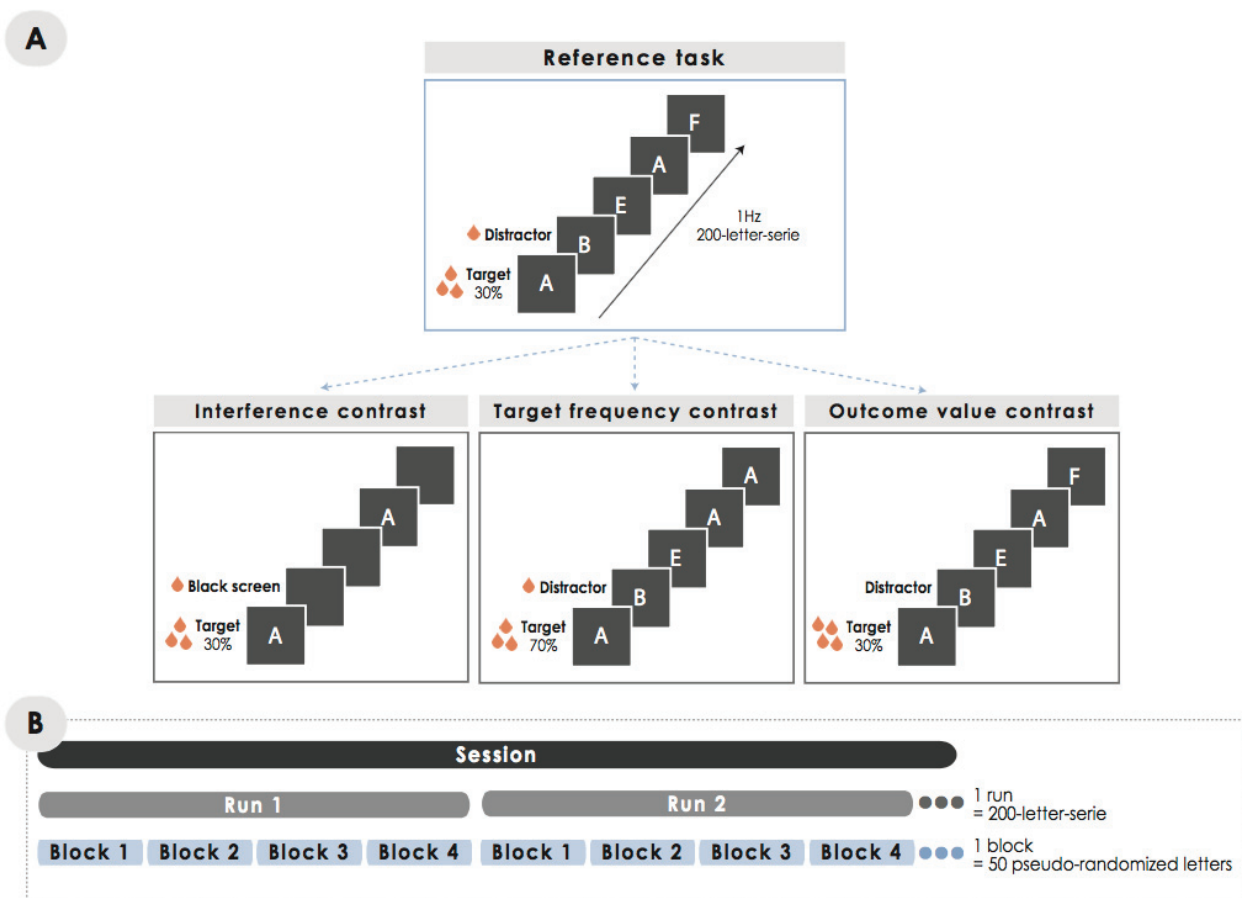
The task was a Go/Nogo Continuous Performance Task designed to assess the ability to discriminate a target in a midst of distractors (Decamp et al. 2011). The monkeys were trained to place their right hand on a starting-point-lever affixed to the chair to initiate the task and keep it running. The task consisted of series of 200 letters (Figure 1A). For each series, one letter, the one appearing first, was the target, while the other 12 letters served as distractors. The monkey was required to touch the target (Go response) and to refrain from touching the distractors (i.e. to keep the hand on the starting-point-lever; Nogo response). Several 200-letter-series were presented per testing session, each with a different target. Within each series, target and distractors were pseudo-randomized in order to enforce a target frequency of either 30% or 70% per block of 50 letters (Figure 1B).

The traditional Go/Nogo Continuous Performance Task (called here ‘reference task’) imposed a conservative (Nogo) bias via: 1/ presence of distractors, 2/ a low target frequency (30%), 3/ unbalanced outcome value -  $\approx$  10 drops of reward for each correct response to the rare target (HIT) and  $\approx$  1 drops of reward for each correct response to the frequent distractors (correct rejection - CR). To manipulate the context, we design three “contrasts” conditions of the task (fig. 1A): 1/ an *interference contrast* by replacing distractors by a black screen, 2/ *target frequency contrast* by using a



high target frequency (70%), and 3/ an *outcome value contrast* where CRs were unrewarded and HITs were rewarded by a large amount of 15 drops.

Monkeys CE and CA were tested on one version of the task (the outcome value contrast). Monkeys LI and CI were tested on three versions of the task (the reference task, the interference contrast and the target frequency contrast) presented in pseudo-random order within and between sessions.



**Figure 1. Behavioral task** - (A) The reference task (i.e. 30% of target stimuli with distractors and larger reward for Hit response compared to Correct Rejection response) and the other 3 contrast tasks. Compared to the reference task, in the other three variants of the task, only one condition was manipulated within each contrast task. From left to right: the interference contrast (30% of target stimuli without distractors and larger reward for Hit responses compared to Correct Rejection responses), the target frequency contrast (70% of target stimuli with distractors and larger reward for Hit responses compared to Correct Rejection responses) and the outcome value contrast (30% of target stimuli with distractors and the amount of reward was increased for Hit responses and no reward was given for Correct Rejection response). (B) Timeline of the task. One session is divided into runs that consisted of 200-letter-series presented at a pace of 1 Hz. Each 200-letter-series were pseudo-randomized in blocks of 50 letters, resulting in four blocks per run.

*Drug administration*

After stable baseline performance was established, atomoxetine a NE-reuptake inhibitor (ATX, Tocris Bioscience, Ellisville, MO) and saline (control) administration sessions began. ATX was administered intramuscularly 30 min prior to testing. For monkeys CI and LI, we tested four doses of ATX: 0.1, 0.5, 0.75 and 1 mg/kg. Each dose was administered during 1 week, each separated by at least seven days of washout. The smallest efficient dose in these two animals (0.5 mg/kg; see Supplemental Material) was then used for the other two monkeys (CA and CE) with the following design: one day of ATX administration followed by two day washout and one day of saline control condition. Each monkey completed 4 to 5 ATX sessions with the 0.5 mg/kg dose and 4 to 8 saline sessions.

*Data analysis*

We first computed for each monkey and each contrast task condition, the HIT (% go correct) and CR (% nogo correct) rates per 50-trial-block. We then calculated a sensitivity index (*d-prime* - equation 1) (Stanislaw and Todorov 1999), reflecting the subject's ability to discriminate target from distractors, and a bias index (*c* - equation 2) reflecting the subject's tendency to respond by a 'Go' or a 'Nogo' (Stanislaw and Todorov 1999), two parameters taken from the Signal Detection Theory.

$$d' = \Phi^{-1}(\text{Hit proportion}) - \Phi^{-1}(\text{False alarm proportion}) \quad ; \quad 1$$

NB : the  $\Phi^{-1}$  function is the inverse of the normal cumulative distribution function

$$c = -\frac{\Phi^{-1}(\text{Hit proportion}) + \Phi^{-1}(\text{False alarm proportion})}{2} \quad ; \quad 2$$

A *c* value significantly superior to 0 reflected a 'Nogo' bias whereas a *c* value significantly inferior to 0 reflected a 'Go' bias.

Finally, we examined the median and standard deviation of the reaction times (RTs) for each 50-trial-block.

### Relationship between sensitivity and response bias: Distance to line of optimal response (LOR) & Utility

We then investigated the relationship between sensitivity and bias. We estimated the Line of Optimal Response (LOR) for each contrast task, i.e. the amount of bias that will maximize utility (maximize benefits and minimize cost) over  $d$ -prime values (i.e.  $\beta_{\text{optimal}}$ ) (equation 3) (Lynn and Barrett 2014). Note that any unique set of environmental base-rate and outcome values has a unique LOR. The optimal bias was defined as:

$$c_{\text{optimal}} = \frac{\log(\beta_{\text{optimal}})}{d'} \quad ; \mathbf{3}$$

where  $\beta_{\text{optimal}}$  value (equation 4) could be calculated from the target frequency and outcome values (Tanner and Swets 1954):

$$\beta_{\text{optimal}} = \frac{(1-\alpha)}{\alpha} \times \frac{(j-a)}{(h-m)} \quad ; \mathbf{4}$$

where  $\alpha$  is the target frequency and  $[j, a, h, m]$  are the outcome values for correct rejections (CR), false alarms (FA), correct detections (HIT) and missed detections (MISS), respectively. Depending of the outcome values contrast conditions, we used  $[35, -10, 50, -10]$  for the task with reward for both correct 'Go' and 'Nogo' responses, versus  $[0, -10, 150, -10]$  for the task with reward only for correct 'Go' responses. Then, we calculated the euclidean-distance to the LOR for each couple of  $d$ -prime and  $c$  values as a measure of how well the monkey is able to adjust its bias to optimally invest its level of sensitivity.

Finally, we estimated the utility function for every possible response bias location, such as:

$$\hat{U}(x) = \alpha h P[\text{HIT}] + \alpha m P[\text{MISS}] + (1 - \alpha)a P[\text{FA}] + (1 - \alpha)j P[\text{CR}] \quad ; \mathbf{5}$$

where  $P[\text{HIT}]$  = probability of correct response, measured as the integral of the target distribution from bias to infinity over  $x$ ,

$P[\text{MISS}]$  = probability of missed response, equal to  $1 - P[\text{HIT}]$

$P[\text{FA}]$  = probability of false alarm, measured as the integral of the distractor distribution from bias to infinity over  $x$ ,

$P[\text{CR}]$  = probability of correct rejection, equal to  $1 - P[\text{FA}]$ .

The target and distractor Gaussian curves were modeled using:  $[\mu_{target} = d' \text{ values}; \sigma_{target} = 3]$ ;  $[\mu_{distractor} = 0; \sigma_{distractor} = 3]$ . Expected utility was then calculated for each 50-letters-pseudo-randomized block. Simply put, expected utility represents the amount of reward earned for each block rely on both response bias and sensitivity level of the subject.

### Statistical analysis

We examined the effect of ATX on the different variables computed above for each monkey, using linear mixed model. The predictor tested was the pharmacological condition, and for monkeys LI and CI we also used the contrast task as a predictor. The factors of non-interest *sessions* was also considered by including it as random intercept. Post-hoc comparisons were carried out using pairwise comparisons through the ‘lsmeans’ package for R (p-adjusted with false discovery rate method, Lenth 2016). One-sample t-tests were also performed to assess individual biases.

## Results

### Baseline performances

Table 1 summarizes the baseline performance of each monkey as recorded in the saline condition (Figure 2, blue lines) and contrast tasks involving a high degree of interference (presence of distractors) and response inhibition (30% targets) – i.e. the reference task (both HITs and CRs rewarded) and the outcome value contrast task (rewarded HITs / unrewarded CRs).

*Response type and sensitivity* - In terms of response type, among the four animals, two (monkey CE and LI) reached nearly ~ 80% or 90% correct in both HIT and CR responses (fig. 2. top panel – blue line representing saline condition). The performances of the remaining two animals were lower: see Table 1, 57% versus 80% and 80% versus 81% of HIT and CR responses, respectively for monkeys CA and CI. Accordingly, the sensitivity index (*d-prime*), reflecting the subject’s ability to discriminate a target from distractors, was higher in monkeys CE and LI ( $2.48 \pm 0.85$  and  $2.3 \pm 0.77$ , respectively) compared to those of monkeys CI and CA ( $1.95 \pm 0.62$  and  $0.97 \pm 1.46$ , respectively).

*Bias* – . The  $c$  values revealed the monkey's preference, if any, for either the ‘Go’ or the ‘Nogo’ response. The response bias tended to follow the monkey’s response type profiles such that a higher performance on HIT responses compared to CR responses generally indicated a bias toward ‘Go’ responses as in monkey LI ( $t_{(19)} = -4.05$  ;  $p\text{-value} < 0.001$ ). Conversely, monkey CA with poor HIT performances and monkey CE with slightly better CR performances compared to HIT were both biased toward ‘Nogo’ responses (all  $p\text{-values} < 0.0001$  ;  $t_{(131)} = 10.06$  and  $t_{(200)} = 7.04$ , respectively). Finally, monkey CI with similar performances on HIT and CR trials did not exhibit any bias ( $t_{(19)} = -0.57$  ;  $p\text{-value} > 0.5$ ).

*Effect of task contingencies*. Two monkeys (LI and CI) were tested on the versions of the task with reduced interference (black screen instead of distractors) and reduced response inhibition (70% targets instead of 30%). Both manipulations significantly enhanced the monkeys' performance in both monkeys, improving CR (all  $p\text{-values} < 0.0001$ ;  $\chi^2(2) = 57.07$  and  $\chi^2(2) = 29.20$ , respectively for monkeys CI and LI) and HIT (all  $p\text{-values} < 0.05$ ;  $\chi^2(2) = 8.29$  and  $\chi^2(2) = 15.0$ , respectively for monkeys CI and LI). The manipulations significantly improved the sensitivity index only in monkey LI ( $p\text{-value} < 0.0001$ ;  $\chi^2(2) = 35.52$ ), with a slight tendency for monkey CI ( $p\text{-value} = 0.06$ ;  $\chi^2(2) = 5.55$ ) and modulated the response bias in both animals ( $p\text{-value} < 2e-16$ ;  $\chi^2(2) = 120.35$  and  $\chi^2(2) = 81.66$ , respectively for monkeys CI and LI). These results suggest that reducing interference and response inhibition facilitated performances and modulate response strategy. Overall, we found that the response profiles varied across animals and contrast tasks.

**Table 1.** Monkey profiles

Monkey	N	Decision Contrast	Response type		Sensitivity	Bias	Distance from LOR	RT	
			% HIT	% CR	<i>d-prime</i>	<i>c</i>		median	sd
CA	132	<i>No Reward Nogo 30% target with distractors</i>	57±36	80±14	0.97±1.46	0.43±0.49	1.84±1.09	283±63	115±52
CE	201	<i>No Reward Nogo 30% target with distractors</i>	88±18	91±8	2.48±0.85	0.15±0.29	0.94±0.47	257±37	56±28
CI	12	<i>Reward Nogo 30% target with distractors</i>	80±16	81±10	1.95±0.62	-0.06±0.36	0.44±0.24	225±24	88±36
LI	20	<i>Reward Nogo 30% target with distractors</i>	90±13	77±19	2.3±0.77	-0.29±0.32	0.59±0.37	263±33	75±38

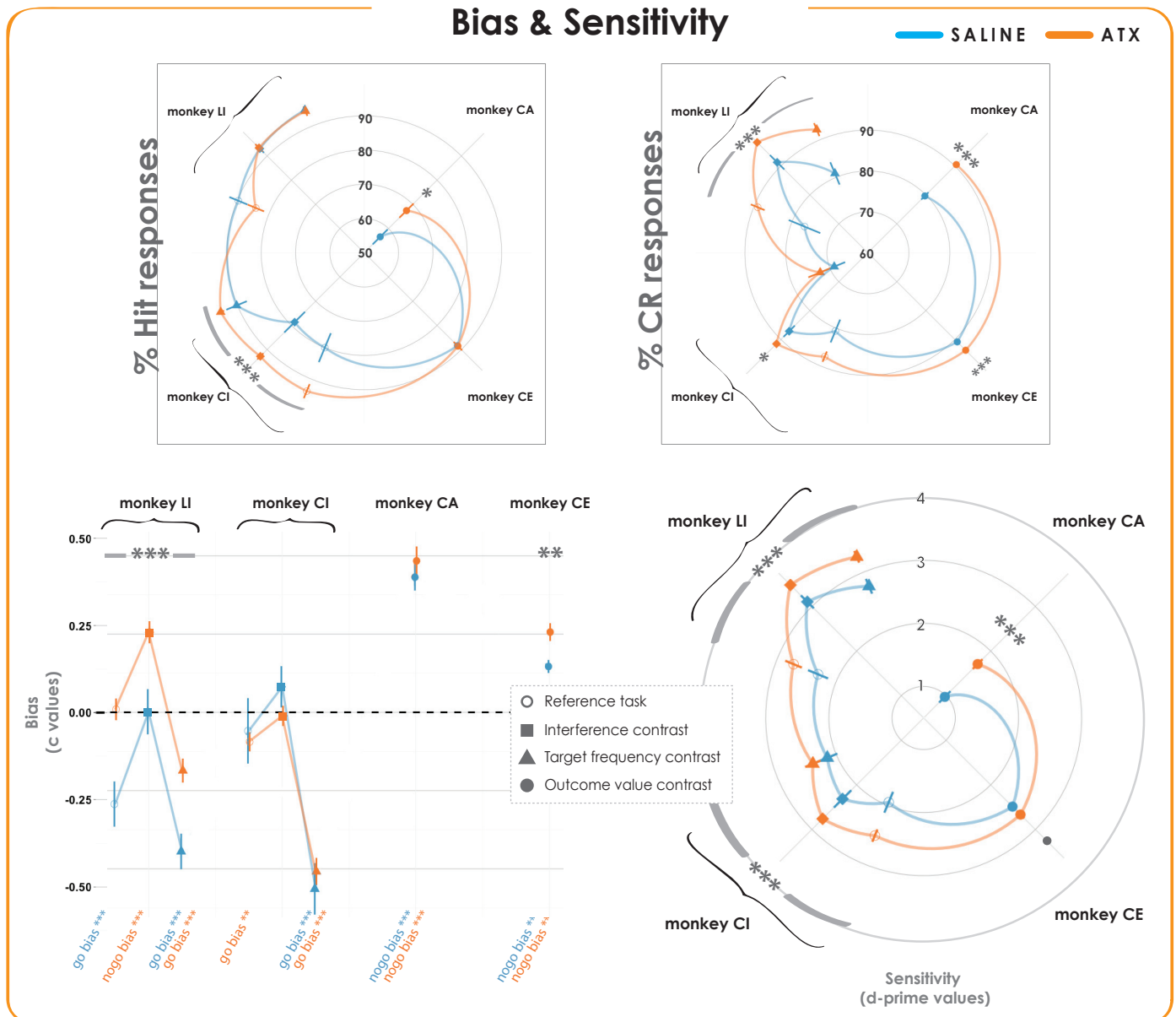
Baseline performances for each monkey in the reference task and the outcome value contrast task. Data are shown as mean ± standard deviation computed across blocks. *FA* = false alarm errors ; *LOR* = Line of Optimal Response ; *MISS* = miss errors ; *N* = number of blocks ; *RT* = reaction time ; *sd* = standard deviation.

### Effect of ATX on response type, bias and sensitivity

The results below compare the (0.5 mg/kg) dose of ATX, which was found to improve sensitivity in all four animals, to the saline condition.

*Bias and response type* – Figure 2 (bottom-left panel) illustrates the response bias of each monkey and contrast task in both saline (blue dots) and ATX (orange dots) conditions. ATX was found to significantly affect the response bias in two out of the four monkeys (i.e. monkeys LI and CE), regardless of task demand. In both of these animals, boosting NE transmission tended to reduce or suppress the bias toward go responses and/or increase the bias toward nogo responses (p-values < 0.005;  $\chi^2(1)=45.63$  and  $\chi^2(1)=9.95$ , for monkey LI and CE respectively). Accordingly, for these animals, only the CR responses were improved under the ATX condition (figure 2 top-right panel, p-values < 0.005;  $\chi^2(1)=31.74$  and  $\chi^2(1)=13.13$ , respectively for monkeys LI and CE). For the two other monkeys for which ATX did not significantly change the response bias, we observed a significant improvement for both HIT and CR responses (figure 2 top panels, all p-values < 0.05; HIT responses:  $\chi^2(1)=26.40$  and  $\chi^2(1)=6.28$ ; CR responses:  $\chi^2(1)=5.56$  and  $\chi^2(1)=53.44$ , respectively for monkey CI and CA).

## Response types, Bias & Sensitivity



**Figure 2. ATX effect on response type, bias and sensitivity** – Top panels illustrate respectively the percentage of Hit and Correct Rejection responses - Bottom panels illustrate respectively the response bias index and the sensitivity index. For the plots illustrating response biases, the black dashed line divides the *c* values according to ‘Go’ (negative values) and ‘Nogo’ (positive values) biases. Orange lines correspond to ATX condition and blue correspond to saline (control) condition, for the reference task (unfilled circle), the interference contrast (filled square), the target frequency contrast (filled triangle) and the outcome value contrast (filled circle). Colored stars indicate the presence of a response bias (significantly different from 0), whereas grey stars indicate statistical differences between saline and ATX conditions. Throughout this figure, results are plotted as mean ± SEM. (\*\* = p-value < 0.001; \* = p-value < 0.05; • = p-value < 0.1; ----\*---- = main effect of pharmacological condition).

*Sensitivity* – The spider plot in Figure 2 illustrates the sensitivity in each monkey and contrast task in both saline (blue dots) and ATX (orange dots) conditions. After ATX administration, the sensitivity to discriminate target stimuli was significantly improved in three out of four monkeys regardless of the

contrast task (all p-values < 0.001;  $\chi^2(1)=12.02$ ,  $\chi^2(1)=16.23$  and  $\chi^2(1)=18.48$ , respectively for monkeys CI, LI and CA). In monkey CE that reached ~90% correct on both HIT and CR responses in the saline condition, the difference in sensitivity between the saline and ATX condition failed to reach significance ( $\chi^2(1)=3.40$ ; p-value = 0.07).

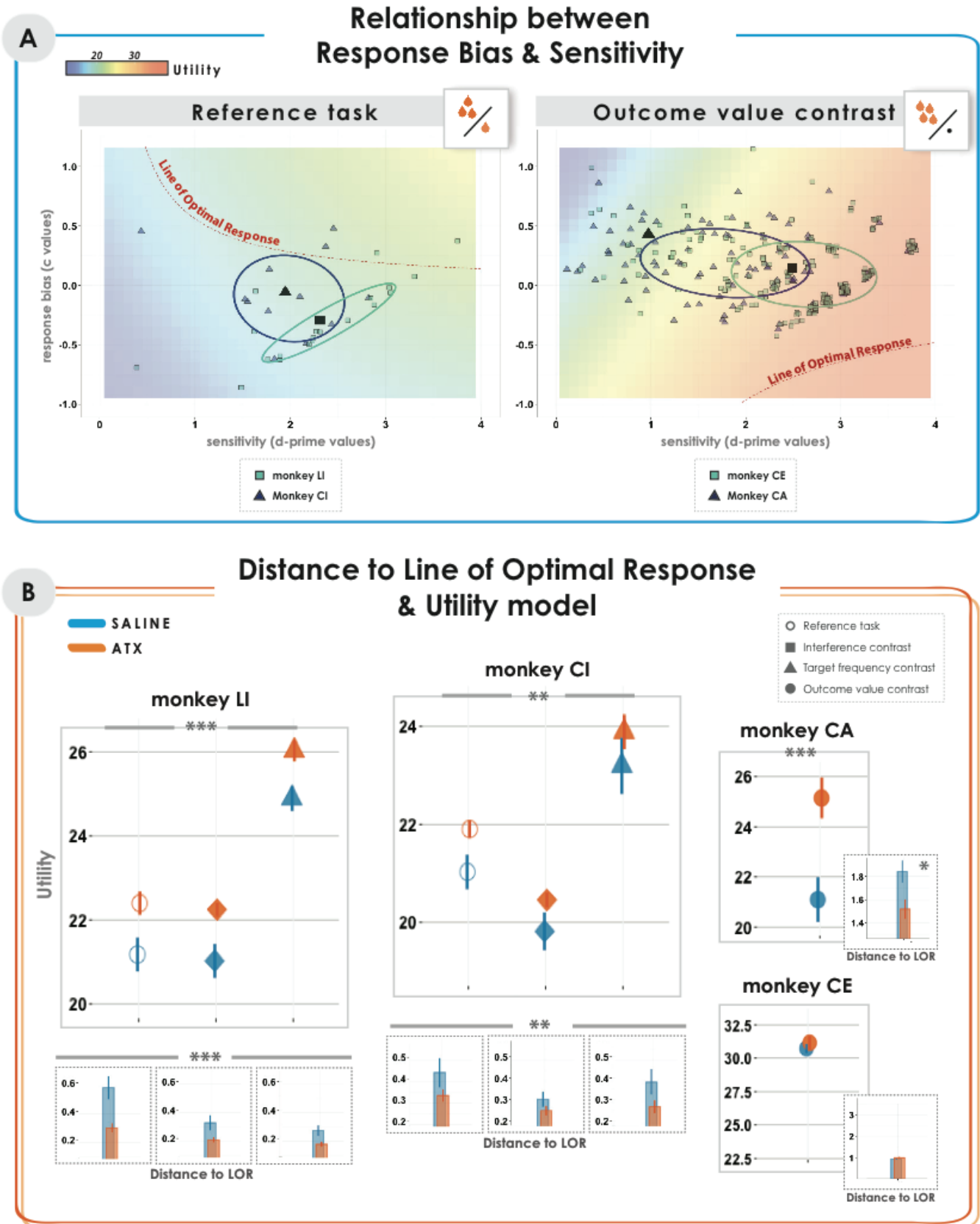
*Task contingencies.* No significant interaction between task and pharmacological conditions was found, suggesting that ATX affected performances regardless of the context.

Taken together, our results show that increasing NE availability improves sensitivity when the level of interference, response inhibition or the outcome values was manipulated, and help adjust the response bias according to the individual error profiles.

### **Relationship between sensitivity and response bias: Distance to line of optimal response (LOR) & Utility**

To examine the relationship between sensitivity scores and response bias and integrate them into the economic framework of decision-making, we modeled the LOR and the utility function depending on the four contrast tasks (see methods for details). As shown in Figure 3A, the contrast task modifies the relationship between sensitivity score and response bias resulting in different shapes of the LOR. Regardless of the contrast task, the LOR follows a general trend such that lower sensitivity scores are related to more pronounced bias. By definition, the LOR is tightly linked to the amount of expected utility (Lynn and Barrett 2014). We overlaid the animal performances on the modeled LOR and utility function to estimate the distance to the LOR and the amount of utility. The plots in Figure 3B display the averaged values for these two parameters. We found that both the LOR and utility varied across animals and were significantly impacted by task contingencies (distance to LOR: p-values < 0.05;  $\chi^2(2)=7.10$  and  $\chi^2(2)=36.09$  – utility: p-values < 2.2e-16;  $\chi^2(2)=103.72$  and  $\chi^2(2)=205.40$ , respectively for monkeys CI and LI).





**Figure 3.** ATX effect on Line of Optimal Response (LOR) and utility- (A) Plots illustrating the relationship between sensitivity and response bias in two contrast tasks. The red dashed line represents the LOR for each contrast task that depends on both target frequency and outcome value of the task. In this example, the target frequency was the same (30%), but the outcome values were manipulated. Each dot represents the *d-prime* and *c* value for a given

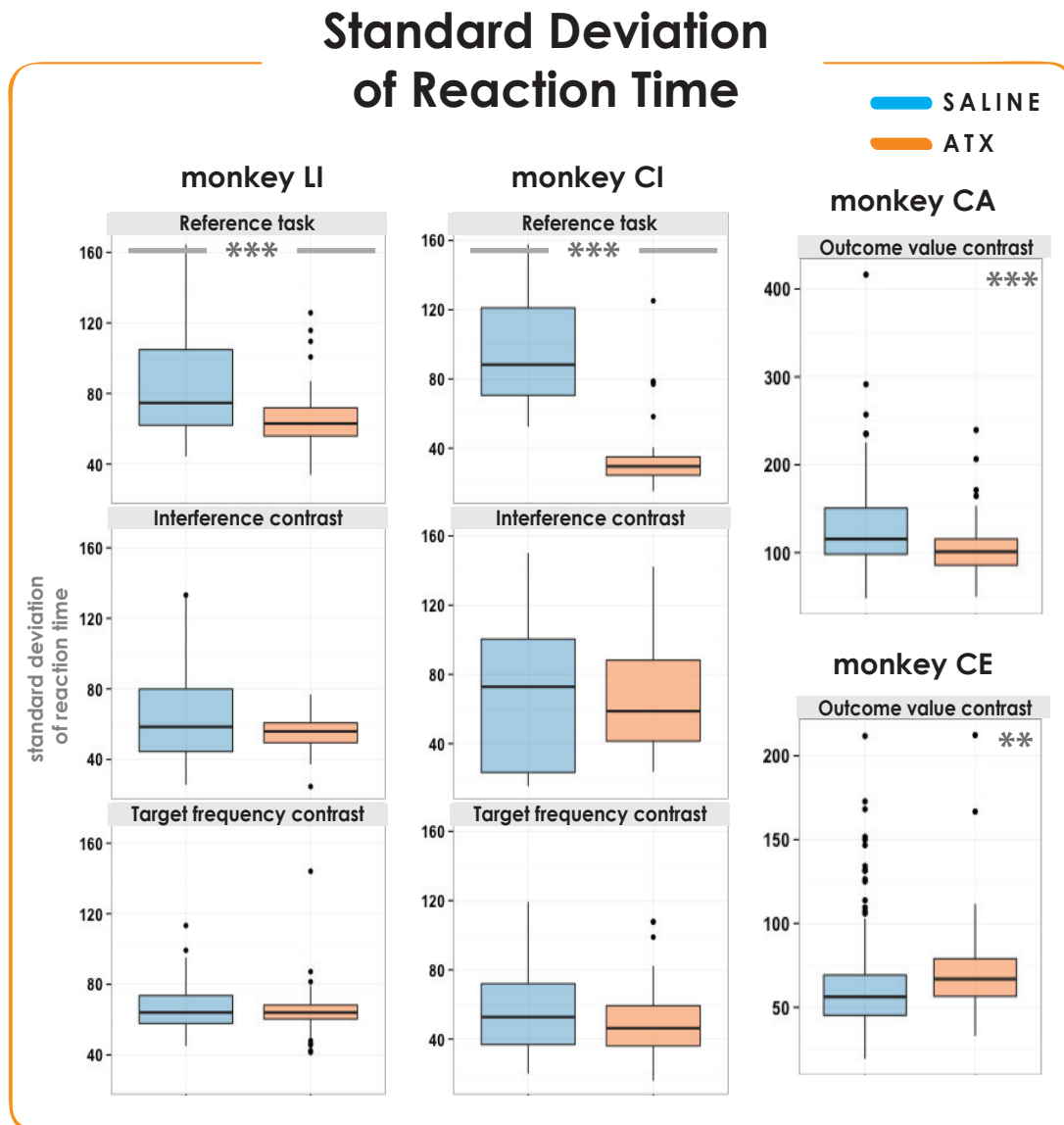
block, for monkeys CI, CE (green squares) and monkeys LI, CA (blue triangles) and the barycenter? is represented by the larger symbols. The ellipse surrounding the cloud was drawn using a confidence level at 0.5. (B) Dot plots illustrate the utility and gray insert bar plot illustrate the distance to LOR. Orange bars correspond to ATX condition and blue bars correspond to saline (control) condition, for the reference task (unfilled circle), the interference contrast (filled square), the target frequency contrast (filled triangle) and the outcome value contrast (filled circle). Grey stars indicate statistical differences between saline and ATX conditions. Throughout this figure, results are plotted as mean  $\pm$  SEM. (\*\* = p-value < 0.0001; \*\* = p-value < 0.001; \* = p-value < 0.05; • = p-value < 0.1; ----\*---- = main effect of pharmacological condition).

After ATX administration, we found that the distance to LOR decreased while the amount of utility significantly increased in three out of four monkeys (all p-values < 0.05; distance to LOR:  $\chi^2(1)=8.63$ ,  $\chi^2(1)=27.75$  and  $\chi^2(1)=6.17$  – utility:  $\chi^2(1)=6.79$ ,  $\chi^2(1)=23.50$  and  $\chi^2(1)=11.05$ , respectively for monkeys CI, LI and CA). For the distance to LOR, an interaction was found between contrast task and pharmacological condition in monkey LI (p-value < 0.05;  $\chi^2(2)=6.89$ ), revealing that ATX only affected performance on the reference task and the interference contrast task but not on the target frequency contrast. As shown for sensitivity, monkey CE exhibited the highest utility score, likely leaving little or no room for improvement and thereof a lack of significant effect of ATX.

Overall, our results show that boosting NE transmission altered both sensitivity and response bias leading to response strategy optimization and utility maximization.

### **Effect of ATX on reaction times (RT)**

RTs increased and/or their variability decreased after ATX administration in all four monkeys. RTs significantly increased in three out of four animals (all p-values < 0.005;  $\chi^2(1)=33.07$ ,  $\chi^2(1)=8.12$  and  $\chi^2(1)=7.06$ , respectively for monkeys CI, LI and CE). RTs variability decreased in three out of four monkeys, as shown by the significantly smaller standard deviation values, (Figure 4: all p-values < 0.001;  $\chi^2(1)=18.59$ ,  $\chi^2(1)=11.43$  and  $\chi^2(1)=20.74$ , respectively for monkeys CI, LI and CA). The only exceptions to the above rule about ATX effects were 1) in CE, an increased RT variability ( $\chi^2(1)=6.95$ ; p-value = 0.01), and 2) in CI, a RT increase restricted to the target frequency contrast task ( $\chi^2(2)=11.16$ ; p-values < 0.01), and RT variability decrease restricted to the reference task ( $\chi^2(2)=21.59$ ; p-values < 0.01).



**Figure 4. Standard deviation of reaction time** – Box plots illustrate the standard deviation of reaction times in each monkey and contrast task under saline condition (blue) and ATX condition (orange). Grey stars indicate statistical differences between saline and ATX conditions (\*\*\*) = p-value < 0.0001; (\*\*) = p-value < 0.001; (\*) = p-value < 0.05; (•) = p-value < 0.1; (----\*)---- = main effect of pharmacological condition).

## Discussion

Our objective was to investigate the role of NE transmission on the functional relationship between the aptitude to discriminate a target stimulus in a myriad of background events, termed sensitivity, and the propensity to adopt a given response bias. We compare the performances of four monkeys before and after ATX injection in a Go/Nogo task. We used the integrated framework of signal detection theory (SDT) to assess the effect of ATX on both sensitivity scores and response bias

in different contexts. As previously reported, we found that boosting NE transmission improved the sensitivity to detect target stimuli and reduced impulsive responses (Go responses). This effect was found regardless of the context. Importantly, using a novel economic framework of decision-making integrating both perceptual aspects of the decision and the outcome value associated with a given choice (utility-based approach to SDT, Lynn and Barrett 2014), we found that boosting NE transmission altered the functional relationship between sensitivity scores and response bias leading to a better fit with the optimal strategy. Boosting NE also increased the amount of utility associated with the different task contingencies (i.e. the net benefit earned over a series of decisions). Finally, the effect of ATX reflected a speed-accuracy tradeoff that was counterbalanced by a significant narrowing in RT distribution. These results suggest that enhancing NE transmission optimizes response strategy.

### **Boosting NE transmission optimizes behavioral responses and maximizes utility**

As previously reported we found that boosting NE transmission improved sensitivity scores in a go/no task. This effect was found in both humans and monkeys, on both correct detection (e.g. Coull et al. 1995; Decamp et al. 2011) or rejection (e.g. Usher et al. 1999). Here, we further manipulated the task contingencies (level of interference, target frequency and outcome values). In the control condition (saline), we found an effect of these manipulations on both response types and sensitivity scores such that increasing the level of interference and decreasing the target frequency altered the animals' performance in the two animals tested with these manipulations (monkeys LI and CI). We found that ATX injections improved the animals' sensitivity scores regardless of the task contingencies. This result suggest that boosting NE transmission improves the sensitivity to discriminate a target stimulus whether or not the discrimination process involves interfering distractors, a rare or frequent event or different outcome values. Two possible, not mutually exclusive, interpretations can explain these results. One possibility is that this improvement in the different variants of the task reflects a general arousal effect following ATX injection (Robbins 1997; Coull et al. 2004; Berridge et al. 2012). Alternatively, our results also fit with a more recent claim suggesting that the LC-NE system plays a role in mobilizing energy resources (Raizada and Poldrack 2007; Malecek and Poldrack 2013; Kalwani et al. 2014; Bouret and Richmond 2015; Varazzani et al. 2015).

Regardless of whether boosting NE transmission promotes one or both of these processes, the main question addressed in the present work was whether the improvement in terms of sensitivity scores in the different variants of the task following ATX injection reflected an optimization of the animals' response strategy. This demonstration would provide evidence for a role of this neuromodulator in the optimality of the decision as previously theorized by several groups (Aston-Jones and Cohen 2005; Gilzenrat et al. 2010; Jepma and Nieuwenhuis 2011). We thus explored the effect of ATX injection on the functional relationship between sensitivity scores and response bias by modeling the Line of Optimal Response for each contrast task, which describes the amount of bias needed according to the subject's sensitivity. This relationship depends of task contingencies (perceptual aspects of the decision and the outcome value associated with a given choice) resulting in different shapes of the LOR. We also evaluated the effect of ATX injection on the amount of utility associated with each contrast task that reflects the net benefit earned over a series of decisions. We found that boosting NE transmission lead to a reduction of the distance to the LOR in three out of four animals. This effect was also associated with a maximization of the amount of utility. Altogether these results provide a new evidence of an effect of NE transmission in optimizing response strategy and maximizing utility in different contexts, providing support for previous theories interpreting the role of NE in terms of utility in decision-making (Aston-Jones and Cohen 2005; Gilzenrat et al. 2010; Jepma and Nieuwenhuis 2011).

### **Boosting NE transmission reduces trial-by-trial variability in reaction times**

Interestingly, the optimization of response strategy found in the ATX condition was accompanied by increased RTs and/or decreased RT variability. Prolonged RT measures could reflect accumulating information for a longer period before selecting an option (Bogacz et al. 2010). Alternatively, prolonged RTs could result from an enhancement of inhibitory control as shown in healthy human subjects performing a stop-signal reaction time task after ATX administration (Aston-Jones and Gold 2009; Chamberlain et al. 2009). Trial-by-trial variability is considered a hallmark of how we select an option over multiple choices (Bellgrove et al. 2004; Johnson et al. 2007). A recent study by Murphy et al. (2014) found a correlation between variation in pupil diameter (considered as a

proxy of LC activity) and response time variability. Using a drift diffusion model, they found that increased pupil size was correlated with greater response variability in a motion-discrimination task. Based on these results, they suggested that the level of catecholamine availability in the brain influences decisional processing. Here, we did not record pupil dilation given that the animals were performing the task head free and instead we altered the NE transmission with ATX injection. ATX acts by preventing the reuptake of NE, leading to an increase of the post-synaptic effect of LC activation in each target area. The resulting increase in NE concentration following ATX injection is also expected to act on LC inhibitory autoreceptors (Aghajanian et al. 1977) and reduce LC activity (Bari and Aston-Jones 2013). It is therefore possible that the significant narrowing in RTs distribution that we observed after ATX administration reflects an adjustment of LC activity and neural gain to optimize performance (Servan-Schreiber et al. 1990). We also recently reported NE-dependent network reorganizations and a reduction in functional connectivity between associative and sensory-motor networks as well as within sensory-motor networks (Guedj et al. 2016) potentially emphasizing an adjustment of brain state to optimize cognitive processes (Harris and Thiele 2011). Such interpretation nicely fits with the results discussed above in terms of optimality and maximization of the response strategy.

### **Individual differences and the effect of NE transmission: ATX effects on response bias**

As shown in figure 2, the four animals did not perform the task with the same aptitude in the control condition. Two animals (monkey CE and LI) reached a top response rate in both HIT and CR responses while performances of the remaining two animals were lower (between 60 and 80 % correct responses). All four animals improved their sensitivity after ATX injection, with or without an accompanying change in response bias.. ATX significantly modified the bias in the two animals that performed more poorly on CR compared to HIT responses and that showed a significant improvement only in CR responses after ATX injection (i.e. monkey LI and CE). As suggested by Lynn and Barrett (2014), a given perceiver is able to adjust his bias to optimally accommodate his level of sensitivity. We found that ATX injection helps promote this impulse. It is possible that ATX reduces impulsive responses (Robinson et al. 2008; Chamberlain et al. 2009), although this hypothesis alone does not

explain why the shift in response bias observed in our study was restricted to two animals. Interestingly, the LC-NE system seems to be implicated in the individual propensity to say ‘yes’ or ‘no’ as illustrated by the study of Gee et al. (2014). Using pupillary indices (a proxy for noradrenergic system activation), the authors found that the amount of changes in pupil-dilation between a ‘yes’ versus a ‘no’ response was correlated with subject’s bias, underlining a potential role of NE individual response profile. Here we found that ATX injection modified the response profile (i.e. bias) of some animals. The differences found between animals could reflect genetic determinants differences such as the polymorphic gene SLC6A2 related to NE-transporter (Kim et al. 2006; Hart et al. 2012) and/or the effects of modulators can also significantly differ across individuals given the measured variability in neuronal and synaptic properties (Hamood and Marder 2014).

## **Conclusion**

In the present study, using a novel economic framework of decision-making integrating both perceptual aspects of the decision and the outcome value associated with a given choice (utility-based approach to SDT, Lynn and Barrett 2014), we provide empirical evidence for a role of NE transmission in optimizing response strategy. Boosting NE transmission modified the functional relationship between sensitivity scores and response bias leading to a better fit with the optimal strategy and increased utility as well as a decreased in trial-by trial variability in reaction times.



## References

- Aghajanian GK, Cedarbaum JM, Wang RY. 1977. Evidence for norepinephrine-mediated collateral inhibition of locus coeruleus neurons. *Brain Res.* 136:570–577.
- Aston-Jones G, Cohen JD. 2005. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci.* 28:403–450.
- Aston-Jones G, Gold JJ. 2009. How we say no: norepinephrine, inferior frontal gyrus, and response inhibition. *Biol Psychiatry.* 65:548–549.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. 1999. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry.* 46:1309–1320.
- Baarendse PJJ, Winstanley CA, Vanderschuren LJMJ. 2013. Simultaneous blockade of dopamine and noradrenaline reuptake promotes disadvantageous decision making in a rat gambling task. *Psychopharmacology (Berl).* 225:719–731.
- Bari A, Aston-Jones G. 2013. Atomoxetine modulates spontaneous and sensory-evoked discharge of locus coeruleus noradrenergic neurons. *Neuropharmacology.* 64:53–64.
- Bellgrove MA, Hester R, Garavan H. 2004. The functional neuroanatomical correlates of response variability: evidence from a response inhibition task. *Neuropsychologia.* 42:1910–1916.
- Berridge CW, Schmeichel BE, España RA. 2012. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med Rev.* 16:187–197.
- Bogacz R. 2007. Optimal decision-making theories: linking neurobiology with behaviour. *Trends Cogn Sci.* 11:118–125.
- Bogacz R, Wagenmakers E-J, Forstmann BU, Nieuwenhuis S. 2010. The neural basis of the speed–accuracy tradeoff. *Trends Neurosci.* 33:10–16.
- Bouret S, Richmond BJ. 2009. Relation of locus coeruleus neurons in monkeys to Pavlovian and operant behaviors. *J Neurophysiol.* 101:898–911.
- Bouret S, Richmond BJ. 2015. Sensitivity of locus coeruleus neurons to reward value for goal-directed actions. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 35:4005–4014.
- Bouret S, Sara SJ. 2004. Reward expectation, orientation of attention and locus coeruleus-medial frontal cortex interplay during learning. *Eur J Neurosci.* 20:791–802.
- Brown E, Gao J, Holmes P, Bogacz R, Gilzenrat M, Cohen JD. 2005. Simple neural networks that optimize decisions. *Int J Bifurc Chaos.* 15:803–826.
- Chamberlain SR, Hampshire A, Müller U, Rubia K, del Campo N, Craig K, Regenthal R, Suckling J, Roiser JP, Grant JE, Bullmore ET, Robbins TW, Sahakian BJ. 2009. Atomoxetine Modulates Right Inferior Frontal Activation During Inhibitory Control: A Pharmacological Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry.* 65:550–555.
- Coull JT, Jones MEP, Egan TD, Frith CD, Maze M. 2004. Attentional effects of noradrenaline vary with arousal level: selective activation of thalamic pulvinar in humans. *NeuroImage.* 22:315–322.
- Coull JT, Middleton HC, Robbins TW, Sahakian BJ. 1995. Clonidine and diazepam have differential effects on tests of attention and learning. *Psychopharmacology (Berl).* 120:322–332.
- de Gee JW, Knapen T, Donner TH. 2014. Decision-related pupil dilation reflects upcoming choice and individual bias. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111:E618–625.
- Decamp E, Clark K, Schneider JS. 2011. Effects of the alpha-2 adrenoceptor agonist guanfacine on attention and working memory in aged non-human primates. *Eur J Neurosci.* 34:1018–1022.
- Doucette W, Milder J, Restrepo D. 2007. Adrenergic modulation of olfactory bulb circuitry affects odor discrimination. *Learn Mem.* 14:539–547.
- Eckhoff P, Wong-Lin K, Holmes P. 2009. Optimality and robustness of a biophysical decision-making model under norepinephrine modulation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 29:4301–4311.
- Gilzenrat MS, Nieuwenhuis S, Jepma M, Cohen JD. 2010. Pupil diameter tracks changes in control state predicted by the adaptive gain theory of locus coeruleus function. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 10:252–269.
- Gold JJ, Shadlen MN. 2007. The neural basis of decision making. *Annu Rev Neurosci.* 30:535–574.
- Green DM, Swets JA. 1966. *Signal Detection Theory and Psychophysics.* John Wiley and Sons.
- Guedj C, Monfardini E, Reynaud AJ, Farnè A, Meunier M, Hadj-Bouziane F. 2016. Boosting Norepinephrine Transmission Triggers Flexible Reconfiguration of Brain Networks at Rest. *Cereb Cortex.*
- Hamood AW, Marder E. 2014. Animal-to-Animal Variability in Neuromodulation and Circuit Function. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 79:21–28.
- Harris KD, Thiele A. 2011. Cortical state and attention. *Nat Rev Neurosci.* 12:509–523.
- Hart AB, de Wit H, Palmer AA. 2012. Genetic factors modulating the response to stimulant drugs in humans. *Curr Top Behav Neurosci.* 12:537–577.
- Jepma M, Nieuwenhuis S. 2011. Pupil diameter



- predicts changes in the exploration-exploitation trade-off: evidence for the adaptive gain theory. *J Cogn Neurosci*. 23:1587–1596.
- Johnson KA, Kelly SP, Bellgrove MA, Barry E, Cox M, Gill M, Robertson IH. 2007. Response variability in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Evidence for neuropsychological heterogeneity. *Neuropsychologia*. 45:630–638.
- Kalwani RM, Joshi S, Gold JI. 2014. Phasic activation of individual neurons in the locus ceruleus/subceruleus complex of monkeys reflects rewarded decisions to go but not stop. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 34:13656–13669.
- Kim C-H, Hahn MK, Joung Y, Anderson SL, Steele AH, Mazei-Robinson MS, Gizer I, Teicher MH, Cohen BM, Robertson D, Waldman ID, Blakely RD, Kim K-S. 2006. A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103:19164–19169.
- Lenth, R. V. 2016. Least-squares means: the R Package lsmeans. *J Stat Softw*, 69, 1-33.
- Lynn SK, Barrett LF. 2014. “Utilizing” Signal Detection Theory. *Psychol Sci*. 25:1663–1673.
- Lynn SK, Wormwood JB, Barrett LF, Quigley KS. 2015. Decision making from economic and signal detection perspectives: development of an integrated framework. *Cognition*. 6:952.
- Malecek NJ, Poldrack RA. 2013. Beyond dopamine: the noradrenergic system and mental effort. *Behav Brain Sci*. 36:698-699-726.
- Murphy PR, Vandekerckhove J, Nieuwenhuis S. 2014. Pupil-linked arousal determines variability in perceptual decision making. *PLoS Comput Biol*. 10:e1003854.
- Raizada RDS, Poldrack RA. 2007. Challenge-driven attention: interacting frontal and brainstem systems. *Front Hum Neurosci*. 1:3.
- Robbins TW. n.d. Arousal systems and attentional processes. 15.
- Robinson ESJ, Eagle DM, Mar AC, Bari A, Banerjee G, Jiang X, Dalley JW, Robbins TW. 2008. Similar effects of the selective noradrenaline reuptake inhibitor atomoxetine on three distinct forms of impulsivity in the rat. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 33:1028–1037.
- Servan-Schreiber D, Printz H, Cohen JD. 1990. A network model of catecholamine effects: gain, signal-to-noise ratio, and behavior. *Science*. 249:892–895.
- Shea-Brown E, Gilzenrat MS, Cohen JD. 2008. Optimization of decision making in multilayer networks: the role of locus coeruleus. *Neural Comput*. 20:2863–2894.
- Stanislaw H, Todorov N. 1999. Calculation of signal detection theory measures. *Behav Res Methods Instrum Comput J Psychon Soc Inc*. 31:137–149.
- Summerfield C, Tsetsos K. 2012. Building Bridges between Perceptual and Economic Decision-Making: Neural and Computational Mechanisms. *Front Neurosci*. 6:70.
- Tanner Jr. WP, Swets JA. 1954. A decision-making theory of visual detection. *Psychol Rev*. 61:401–409.
- Usher M, Cohen JD, Servan-Schreiber D, Rajkowski J, Aston-Jones G. 1999. The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. *Science*. 283:549–554.
- Varazzani C, San-Galli A, Gilardeau S, Bouret S. 2015. Noradrenaline and dopamine neurons in the reward/effort trade-off: a direct electrophysiological comparison in behaving monkeys. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 35:7866–7877.
- Wickens TD. 2001. *Elementary Signal Detection Theory*. Oxford University Press.

## Supplemental Material

*Optimal dose selection* - The efficient ATX dose was determined based the sensitivity index as it was selected as an indicator of the overall performances on the task based on previous literature (Coull et al. 1995). For that, we computed *d-prime* values in the reference task for monkey CI and LI. Then, for each doses, *d-prime* values were normalized as the percent change from saline control condition :

$$\text{individual } \Delta \text{ scores} = \frac{\text{SCORE(ATX condition)} - \text{SCORE(mean of SALINE condition)}}{|\text{SCORE(mean of SALINE condition)}|} \times 100 \quad ;$$

One sample t-tests were performed to determine whether these individual  $\Delta$  scores significantly differed from 0.

We tested the effect of four ATX doses on monkey CI and LI sensitivity index in the reference task. For monkey CI, the sensitivity to discriminate target from distractors under ATX condition was significantly impaired at 0.1mg/kg ( $t_{(23)} = -2.10$  ;  $p < 0.05$ ), whereas it was improved for the three other doses compared to saline (control) condition (all p-values  $< 0.005$  ;  $t_{(31)} = 5.4$  ,  $t_{(15)} = 6.4$  and  $t_{(27)} = 3.6$ , respectively for the doses 0.5, 0.75 and 1mg/kg). For monkey LI, all ATX doses significantly improved the sensitivity compared to saline condition (all p-values  $< 0.01$  ;  $t_{(23)} = 3.1$  ,  $t_{(39)} = 3.0$ ,  $t_{(43)} = 5.8$  and  $t_{(55)} = 10.3$ , respectively). Here, we selected the smallest efficient dose i.e. 0.5mg/kg for the rest of the experiment.



## Chapitre 6

# MODULATION NORADRÉNERGIQUE DE L'ATTENTION DANS L'ESPACE

---

### É T U D E 2

---

#### **Boosting norepinephrine transmission induces attentional reorienting**

Carole Guedj, Amélie J Reynaud, Elisabetta Monfardini, Alessandro Farnè, Martine Meunier,

Fadila Hadj-Bouziane

--- Résultats préliminaires ---

#### *Points importants de l'article*

- Nous avons exploré l'effet de l'atomoxetine sur une tâche de détection avec indice, pour contrôler le locus d'attention dans l'espace.
- Nous avons étudié l'impact de l'atomoxetine sur l'effet de validité, c'est-à-dire le bénéfice apporté par un indice valide (indiquant correctement la position de la cible à venir) par rapport à un indice invalide.
- La stimulation de la transmission noradrénergique via l'atomoxetine entraînait une réduction du coût engendré par les indices invalides, et ce, de manière consistante lorsque les animaux avaient déjà vraisemblablement déplacé leur attention à la localisation signalée par l'indice.
- Ces résultats préliminaires suggèrent un effet facilitateur de l'atomoxetine sur les processus de réorientation de l'attention.

## Summary

The locus coeruleus–norepinephrine (LC–NE) system is thought to promote behavioral flexibility. This property of the le LC-NE system has been highlighted in set-shifting or task-switching paradigms. Accumulating evidence in studies manipulating NE transmission have also demonstrated a critical role of this neuromodulator in attentional processes. Here, we propose that LC-NE system also promote behavioral flexibility in attentional tasks by modulating attentional orientation and reorientation. To test this hypothesis, we enhanced NE transmission using a NE-reuptake inhibitor in monkeys performing a spatial attention cued task that allows manipulating the locus of attention with predictive cues preceding the target appearance. The difference in reaction time to validly and invalidly cued targets, called the ‘validity effect’, is used to measure attentional orientation and reorientation processes. We found that ATX administration induced a decrease of the validity effect and specifically reduced the latencies of the invalid trials when the locus of attention is likely already engaged. We propose that this effect underlines a role of NE in attentional disengagement or switching, in line with the recent proposal of Corbetta et al. (2008) suggesting that the LC-NE system promotes brain states changes required for attentional reorienting to behaviorally relevant and/or unexpected stimuli.

## Introduction

We are constantly switching from one task to another, interrupted by the ring of our phone or by an email alert and our brain allows us to quickly adapt and process new situations we facing effectively, providing us with behavioral flexibility. Recent theories suggest that this behavioral flexibility is permitted by neuromodulators, such as norepinephrine (Aston-Jones et al. 1999; Aston-Jones and Cohen 2005; Bouret and Sara 2005; Corbetta et al. 2008; Arnsten et al. 2012). Empirical support for the role of the locus-coeruleus-norepinephrine (LC-NE) system in behavioral flexibility has been provided through set-shifting or task-switching paradigms (Lapiz and Morilak 2006; Newman et al. 2008; Cain et al. 2011; von der Gablentz et al. 2015), where it was found that enhancing NE transmission reduced the number of trials required to reach the “learning” criterion.

Task-switching experiments address behavioral flexibility in terms of the ability to disengage from a task in order to engage in another one (De Jong 2000; Monsell 2003). Notably, the investigation of reaction time distributions in such paradigms provided a comprehensive insight of the cost induced by the task disengagement, as it was demonstrated that switch-costs are absent at the fastest end of the distribution, considered as trials where subjects are prepared for the task switch, compared to the slower end of the distribution where subjects failed to prepare (*failure-to-engage theory*, De Jong 2000). In such paradigm, it is assumed that, the cost following task disengagement involves task-set reconfiguration processes between stimulus attributes or condition–action rules enabling a different response set (Monsell 2003). Could the improvement observed in set-shifting or task-switching paradigms following the manipulation of NE transmission result from a modulation of NE transmission on attentional processes? Accumulating evidence in both behavioral and imaging studies have demonstrated an impact of NE agents on attentional processes (Robbins 1984; Arnsten et al. 1996; Coull et al. 1999; Chamberlain et al. 2009; Decamp et al. 2011). In addition, Corbetta et al. (2008) recently proposed that the LC-NE system endorses brain states changes that helps promoting attentional shift requires to reorient attention toward behaviorally relevant or unexpected stimuli (Bouret and Sara 2005; Dayan and Yu 2006).

To further address the role of NE in attentional disengagement, we used a spatial attention cued paradigm that controls for the locus of attention. This type of task involves attentional shifting when misleading information are provided by spatially invalid cues (Posner et al. 1980; Fan et al. 2002). Specifically, the difference in reaction times to validly and invalidly cued targets, called the ‘validity effect’, is used as a behavioral measure for attentional orienting or reorienting. However, in such context, the role of the LC-NE system on the validity effect is still unclear. While few studies demonstrated a possible involvement of the LC-NE system in this effect using pharmacological modulation of the NE transmission (Clark et al. 1989; Coull et al. 2001), other studies failed to show this effect (Witte and Marrocco 1997). Could differences in task procedures explain this discrepancy? For example, the use of either a central cueing paradigm (Clark et al. 1989; Coull et al. 2001) or a peripheral cueing paradigm (Witte and Marrocco 1997) may have lead to differential effect of NE agents on ‘top-down’ versus ‘bottom-up’ processes (Desimone and Duncan 1995; Buschman and Miller 2007),

In the present study, we boosted NE transmission in monkeys performing a saccadic spatial attention cued task with peripheral predictive cues, using a NE-reuptake inhibitor (atomoxetine, ATX). We reasoned such that if the LC-NE system is involved in shifting attention, the use of exogenous cues would be prompter to trigger attentional reorienting than endogenous central cues (Müller and Rabbitt 1989). Importantly, here we analyzed the data from another perspective, that of the task-switching paradigms, by exploring the reaction time distributions. We predicted that enhancing NE transmission would alter the validity effect, facilitating attentional reorienting to unexpected target position. More specifically, we expected a more robust effect in the fastest end of saccade latency distributions, where attention is presumably already engaged at the cue location (De Jong 2000).

## Methods

### *Subjects*

Three female rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) aged 5-14 years participated to this study. Animals had free access to water and were maintained on a food regulation schedule, individually

optimized to maintain stable motivation and performance for each monkey. This study was conducted in strict accordance with Directive 2010/63/UE of the European Parliament and the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, enacted into French law in February 2013. The project was authorized by the French Ministry for Higher Education and Research (project no. 20-12-0401-005) in accordance with the French transposition texts of Directive 2010/63/UE. This authorization was based on ethical evaluation by the French Committee on the Ethics of Experiments in Animals (C2EA) CELYNE registered at the national level as C2EA number 42.

### *Experimental set-up*

Monkeys were seated in a primate chair in a sphinx position, with the head immobilized via a surgically implanted head post (monkey CE) or a non-invasive head restraint helmet (monkey CA and GU) (Hadj-Bouziane et al. 2014), in front of a computer screen (distance: 57cm). Gaze location was sampled at 120 Hz using an infrared pupil tracking system (ISCAN Raw Eye Movement Data Acquisition Software) interfaced with a program for stimulus delivery and experimental control (Presentation®).

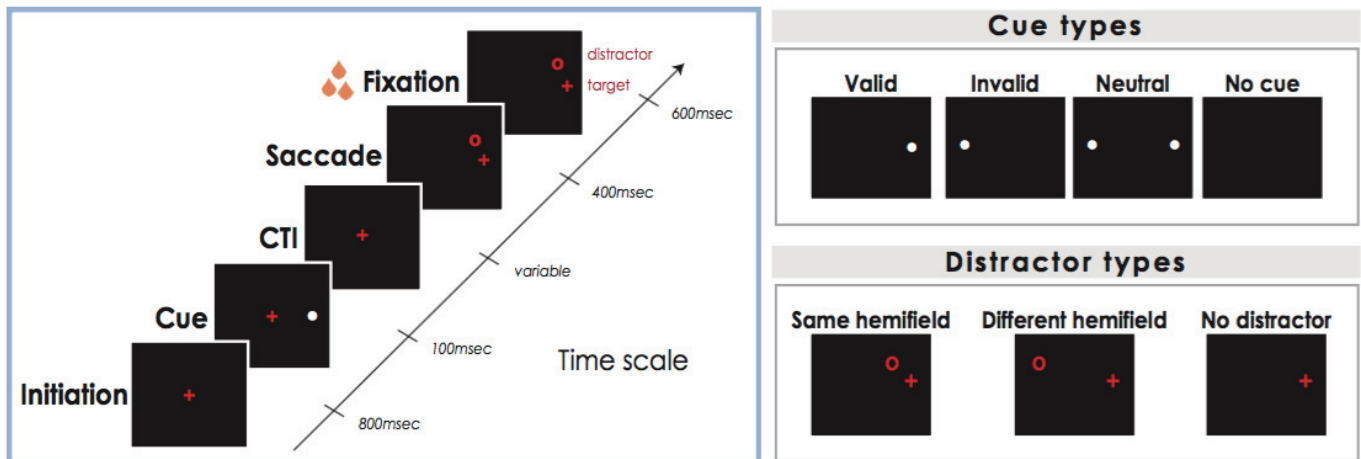
### *Behavioral task*

The task was a spatial attention cued task with peripheral predictive cues (Posner et al. 1980) (Figure 1). The monkeys were required to fixate a target (i.e. a red cross) that appeared on the center of the screen to initiate the trial. After 800ms, the target jumped randomly to the left or right side of the screen (10 degrees eccentricity), and the animals had to make an eye movement as fast as possible to the new target location and hold fixation for 600 msec to receive a reward (fruit juice). In 80 % of the trials, following the presentation of the central target, a visual cue (a white dot) was flashed on one side of the screen (10 degrees eccentricity on the right or on the left side) predicting accurately the upcoming target location ('*valid cue*'). In the remaining 20% of the trials, the cue was either absent ('*no cue*'), or presented on the opposite side of target location ('*invalid cue*'), or two cues were simultaneously presented ('*neutral cue*'). The cues were presented during 100 msec, and the cue-target



interval (CTI) was fixed for monkey CE (100 msec), and randomized for monkeys CA and GU (200, 300 or 400 msec).

In addition, a distractor (red circle) could appear simultaneously with the target jump, randomly on either side of the screen, i.e. in the *same* or in the *opposite* hemifield as the target. The ‘no distractor’, ‘same hemifield’ and ‘different hemifield’ conditions were equally distributed across trials. Monkeys were required to fixate the target and ignore the distractor. Each testing session was composed of a variable number of runs (according to the monkey's willingness to perform the task). Each run contained 90 trials, but the total number of completed trials varied according to the monkey's willingness to initiate trials. Note that the effect of the distractor type was not investigated in this study.



**Figure 1. Spatial attention cued task.** Monkeys initiated the trial by fixating the red cross (target). Then, a cue was flashed during 100 ms and the monkey was required to keep his gaze on the red cross. The cue could either be valid, invalid, neutral or absent (top-right panel). After a cue-target interval (CTI), the target jumped either on the left or on the right side of the screen. Simultaneously, a distractor could appear in the same or opposite hemifield of the target location (bottom-right panel). The monkey had to ignore the distractor and saccade to the new target location to successfully complete the trial and receive a reward.

### Drug administration

Once the animals reached stable performance, atomoxetine a NA-reuptake inhibitor (ATX, Tocris Bioscience, Ellisville, MO) and saline (control) administration sessions began. ATX was administered intramuscularly 30 min prior to testing. Different doses of ATX were tested: 0,1mg/kg, 0,5mg/kg, 1mg/kg and 1,5mg/kg. Note that the dose of 1,5mg/kg was tested only in the two younger

monkeys (GU and CA) because monkey CE exhibited difficulties in holding fixation when tested with 1,0mg/kg of ATX. In total, for each animal, we collected 4 to 6 sessions for each dose of ATX and 7 to 10 sessions of saline condition. The drug administration schedule for each animal is detailed in Table 1.

**Table 1.** Drug administration schedule across time (from left to right)

<b>Monkey CA</b>	Saline 1	ATX 0.1mg/kg	ATX 0.5mg/kg	ATX 1mg/kg	ATX 1.5mg/kg		Saline 2
<b>Monkey CE</b>	ATX 0.5mg/kg		Saline 1	ATX 0.1mg/kg		Saline 2	ATX 1mg/kg
<b>Monkey GU</b>	Saline 1	ATX 0.1mg/kg	ATX 0.5mg/kg	ATX 1mg/kg	ATX 1.5mg/kg		Saline 2

Each box represents a week of experiment, including 4 to 5 sessions. Gray boxes represent washout periods, not included in the data analysis. Blue boxes are saline periods included in this preliminary report. Note that we are currently investigating potential long-lasting effects of ATX injections in the different saline and washout conditions.

### Data analysis

The data were analyzed separately for each monkey. Saccades were visually inspected with a customized toolbox implemented in MATLAB. Saccades with artifacts related to blinking were filtered out.

**Global performances** –We first examined the number of initiated trials, the performance accuracy and the saccade latencies of correct trials on a trial-by-trial basis. Correct trials included the completion of the five successive steps (i.e. Figure 1: initiation of the trial, fixation during the ‘cue’ and ‘CTI’ period, saccade to the correct target location and fixation on the new target location). Incorrect trials corresponded to either incomplete trials or trials where saccades were made to the wrong target location or to the distractor location.

**Validity effect** – We computed a validity effect score to assess the benefit provided by valid cue in terms of orienting processes on saccade latency for each CTI tested. We excluded from the analysis data with the CTI that did not induce a benefit of valid cue in baseline saccade latencies (see Table 2, CTI 400 for monkey CA). We also excluded sessions where the number of trials per cue type (valid and invalid) was under-represented (i.e. less than 3 trials). We ensured that the different distractor types were equally distributed across the various cue types and the different pharmacological

conditions in the remaining trials (see Supplemental Material). Validity effect was then determined for each trial as the percent change from the median of invalid cue type trials (all CTI collapsed) across pharmacological conditions:

$$\text{Validity effect score} = \frac{\text{latency}_{(\text{valid})} - \text{latency}_{(\text{median of INVALID trials})}}{|\text{latency}_{(\text{median of INVALID trials})}|} \times 100 \quad ;$$

We then plotted the cumulative distribution of saccade latencies. Exploring differences between experimental conditions throughout the whole latency distribution provides a finer-grained analysis compared to differences between central-tendency estimates. For each pharmacological condition and cue types (valid and invalid), empirical latencies were smoothed using a standard kernel density estimator. Densities were estimated at 874 evenly spaced points between the minimum and the maximum of empirical saccade latencies, using a Gaussian kernel with a bandwidth value given by Silverman's (1986) “rule of thumb” automatic bandwidth selector (Brown et al. 2006). The number of points was based on the averaged number of correct saccades across subjects, cue type and pharmacological conditions. Then, we plotted the cumulative distribution function of this smoothed dataset for each pharmacological condition. A cumulative distribution function is a step function that jumps up by  $1/n$  at each observation value. Focusing on the first and the fourth quartiles of these distributions, we calculated, separately for each quartile, the percent change between each values of the valid curve and the median values of the invalid curve (see the formula described above). Investigating the whole latency distributions, by constructing cumulative distribution frequency plots, may provide a finer-grained analysis to understand the influence of NE agents on attentional processes (Grange and Houghton 2011). In task-switching paradigms, it is assumed that the fastest responses corresponds to trials where the subjects were prepared for the rule change, whereas the slowest latencies reflect the proportion of trials in which subjects were not prepared (Grange and Houghton 2011 ; De Jong 2000). Here we thus reasoned such that the first and the fourth quartiles of these distributions relate respectively to prepared and unprepared trials.

**Comparison with neutral condition** – Finally, we also constructed the cumulative distribution of saccade latencies, as described below, for the neutral cue type trial to investigate the

relative changes, i.e. ‘*cost*’ and ‘*benefit*’, provided by both invalid and valid cue type trials respectively, compared to neutral cue type trials. Densities were estimated at 668 evenly spaced points between the minimum and the maximum of empirical saccade latencies, based on the average number of correct saccade across subjects, cue type and pharmacological conditions. We considered the same dataset as this used for the validity effect – i.e. we excluded from the analysis the CTI 400 for monkey CA, and we also excluded sessions where the number of trials per cue type (valid, invalid and neutral) was under-represented (i.e. less than 3 trials).

Monkey	CTI (ms)	Cue type	N	Latency (ms)	Latency differences (ms)
CA	200	<i>Invalid</i>	58	197.5±40	<u>-4.5</u>
		<i>Valid</i>	718	193±35	
	300	<i>Invalid</i>	66	194±34	<u>-4.0</u>
		<i>Valid</i>	736	190±33	
	400	<i>Invalid</i>	56	193.5±27	4.5
		<i>Valid</i>	709	198±33	
CE	100	<i>Invalid</i>	385	216±37	<u>-21.0</u>
		<i>Valid</i>	4636	195±37	
GU	200	<i>Invalid</i>	69	155±13	<u>-10.0</u>
		<i>Valid</i>	796	145±25	
	300	<i>Invalid</i>	76	149±12	<u>-11.0</u>
		<i>Valid</i>	810	138±26	
	400	<i>Invalid</i>	49	149±11	<u>-12.0</u>
		<i>Valid</i>	706	137±29	

**Table 2. Mean latencies in the saline condition.** Data are shown as median  $\pm$  standard deviation computed across cue types (valid and invalid) and CTI. The last column computed latency differences between valid and invalid cue types. Valid cues induced faster reaction time compared to invalid cue expect for monkey CA at the CTI 400 ms. CTI = cue-target interval; N = number of saccades.

**Statistical analysis** – Using linear models, we examined for each monkey the effect of ATX on the different variables computed above. For the number of initiated trials and performance accuracy we used a generalized linear mixed model (binomial family) with the pharmacological condition and both the pharmacological condition and cue type, as fixed factors respectively, using the ‘lme4’ package for R (Bates et al. 2014). The mixed model approach allowed taking into account factors of non-interest, namely sessions and runs, by including them as random intercept. For the saccade latencies, we examined the effect of ATX regardless of the cue condition and thus performed a linear mixed model including, together with sessions and runs, the CTI and the cue type as random factors. The occurrence

of validity effect was assessed with one-sample t-tests to determine whether the changes in saccade latencies differed significantly from 0. Comparisons between pharmacological conditions were carried out using linear mixed model including sessions and runs as random intercept. For the cumulative latency distributions, as a first step, we examined that the distributions between valid and invalid cue type trial were significantly different using a two-sample Kolmogorov-Smirnov test. Then, we investigated the effect of ATX respectively on the first and the fourth quartiles of this two distributions. We used a linear model including both the pharmacological condition and the quartile (first vs. fourth) as factors. Finally, we assessed the effect of ATX on valid, invalid and neutral cue type trials to disentangle the respective impact of ATX on valid and invalid cue type trials, compared to neutral cue type trials. We ran a linear model separately for each quartile, including both the pharmacological condition and the cue type as factors. Post-hoc comparisons were carried out using pairwise comparisons through the 'lsmeans' package for R (p-adjusted with false discovery rate method, Lenth 2016).

## Results

### ATX effect on global performance

The averaged percentage of initiated trials per run in saline condition was  $56\% \pm 21$ ,  $92\% \pm 10$  and  $60\% \pm 26$ , respectively for monkeys CA, CE and GU. We found a main effect of ATX in all three monkeys (all p-values  $< 0.05$ ;  $\chi^2(4) = 11.4$ ,  $\chi^2(3) = 211.15$  and  $\chi^2(4) = 9.82$ , respectively for monkeys CA, CE and GU), but none of these effects survived post-hoc correction for multiple comparison excepted in monkey CE where the highest dose (1,0mg/kg) significantly decreased the number of initiated trials ( $p < 0.0001$ ), due to difficulties for the animal to hold fixation. The average percentage of correct trials per run in saline condition was  $94\% \pm 9$ ,  $\pm 5$ , and  $\pm 7$ , respectively for monkeys CA, CE and GU, all cue types collapsed. ATX significantly influenced accuracy in two monkeys (all p-values  $< 0.05$ ;  $\chi^2(3) = 150.68$  and  $\chi^2(4) = 10.72$ , respectively for monkeys CE and GU). Post-hoc analyses revealed a significant drop of accuracy following ATX administration at the doses 0,5mg/kg and 1,0mg/kg for monkey CE and 0,1mg/kg for monkey GU.

Second, we assessed the effect of ATX on saccade latencies regardless of the cue condition. ATX significantly increased saccade latency in all three monkeys (all p-values < 0.0001;  $\chi^2(4)= 85.54$ ,  $\chi^2(3)= 271.94$  and  $\chi^2(4)= 116.58$ , respectively for monkeys CA, CE and GU) at all doses (post-hoc tests: all p-values <0.005), excepted for the highest dose where ATX had the opposite effect for monkey CE (ATX 1.0mg: p<0.0001), and no effect for monkey GU (ATX 1.5mg/kg)(see Table 3).

**Table 3.** Effect of ATX on median latencies in correct trials

Monkeys	Pharmacological condition	N	Latency (ms)
CA	Saline	2707	195±34
	ATX01	989	214±43
	ATX05	1080	211±37
	ATX10	1377	216±37
	ATX15	1781	205±36
CE	Saline	5790	200±37
	ATX01	4863	207±43
	ATX05	5042	215±39
	ATX10	1618	171±40
	Saline	2895	144±26
GU	ATX01	857	160±34
	ATX05	1110	166±34
	ATX10	1149	151±30
	ATX15	1514	146±27

Data are shown as median ± standard deviation computed across trials for each pharmacological condition. *N* = number of trials. ATX01, ATX05, ATX10, ATX15 = ATX 0.1 mg/kg, ATX 0.5 mg/kg, ATX 1 mg/kg, ATX 1.5 mg/kg, respectively.

### ATX effect on validity effect

To explore the effect of ATX on attention orienting we computed the ‘validity effect’. We calculated the percent change in saccade latencies between each valid trial and the median of invalid trials across pharmacological conditions. The plot in Figure 2A displays these percent change for each monkey and each pharmacological condition. In the saline condition, all monkeys exhibited a significant validity effect (all p-values <0.01;  $t_{(1290)}=-3.50$ ,  $t_{(4596)}=-34.48$  and  $t_{(2228)}=-11.01$ , respectively for monkeys CA, CE and GU), underlining the benefit provided by the valid cue.

ATX significantly modified the validity scores in all three animals in a dose-dependent manner (all p-values < 0.05;  $\chi^2(4)=26.25$ , ;  $\chi^2(3)=9.43$  and  $\chi^2(4)=48.28$ , respectively for monkeys CA, CE and GU). As show in Figure 2A, the validity effect was significantly reduced or

reversed at low ATX doses in all monkeys (post-hoc tests: monkey CA and GU at ATX 0.1mg and 0.5mg; and monkey CE at ATX 0.5mg; all  $p$ -values $<0.05$ ), whereas it was either not affected or significantly increased at the highest dose (post-hoc tests: monkey CA at ATX 1.5mg:  $p$ -value=0.035).

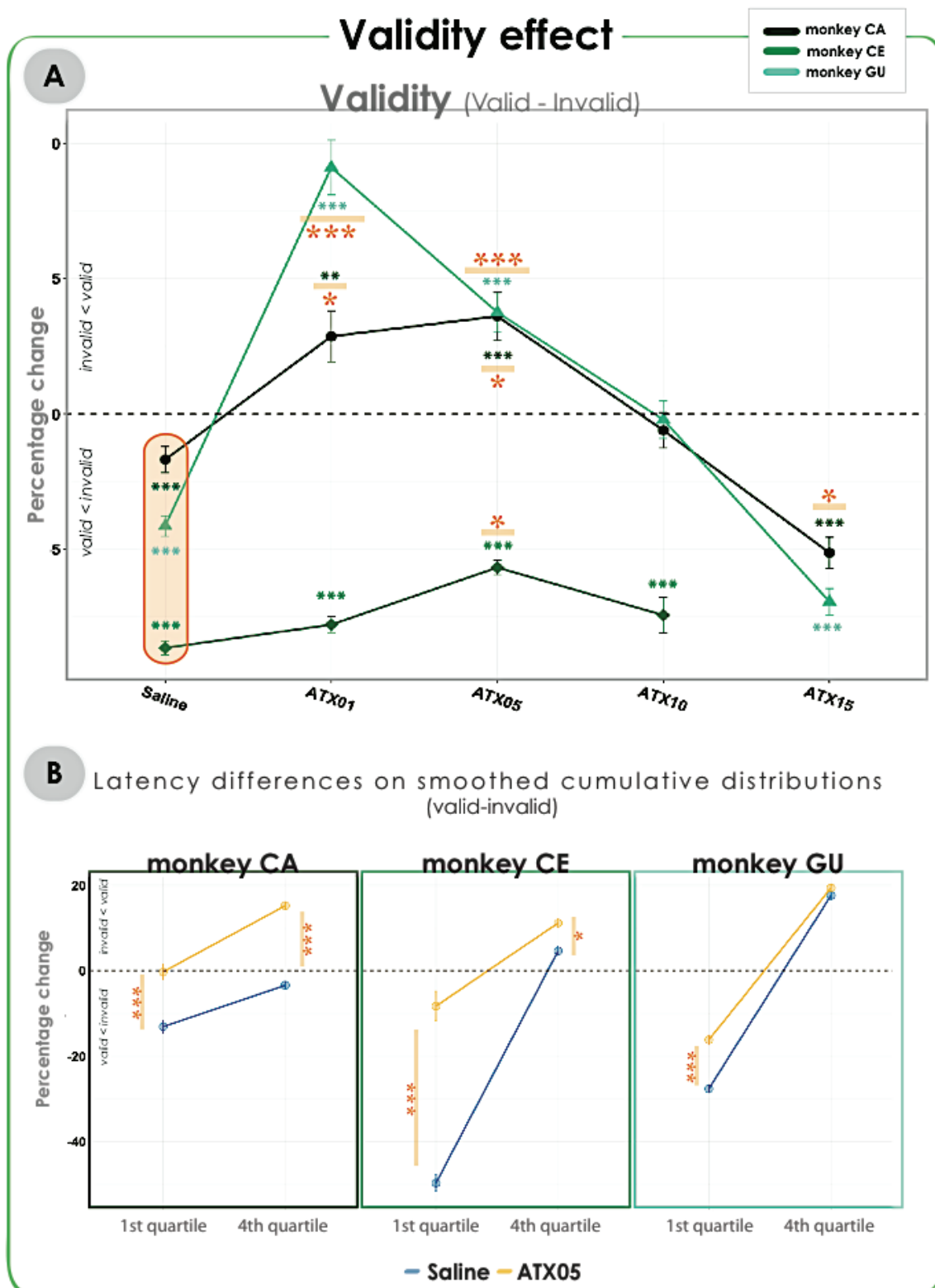
### ATX effect prepared and unprepared trials

We then investigated the effect of ATX on the smoothed cumulative distributions of saccade latencies in both valid and invalid trials. Here, based on the findings described above, we first focused in this preliminary report on the analysis of the low dose of ATX that consistently reduced the benefit provided by valid cues in all monkeys, i.e. ATX 0.5mg.

We found a significant difference between the valid and invalid smoothed cumulative distributions of saccade latencies for each pharmacological condition (all  $p$ -values  $<0.001$ ). We then characterized the effect of ATX on the validity effect in the fastest end and the slowest end of the distributions. Indeed, it is assumed that these two tails of reaction times cumulative distributions represents ‘*prepared*’ and ‘*unprepared*’ responses, respectively (De Jong, 2000). We computed the percent change in latency fitted values between valid and invalid trials in the first and in the fourth quartiles (Grange and Houghton 2011). The plots in Figure 2B display the averaged values of these differences for each monkey and each pharmacological condition. In the saline condition, a significant validity effect was found in all animals in ‘*prepared*’ trials (i.e. first quartile) (all  $p$ -values  $<0.0001$ ;  $t_{(327)}=-8.70$ ,  $t_{(338)}=-25.14$  and  $t_{(279)}=-29.83$ , respectively for monkeys CA, CE and GU), whereas it was reversed (monkey CE and GU respectively:  $t_{(442)}=4.46$  and  $t_{(486)}=20.40$ ;  $p$ -values $<0.0001$ ) or reduced (monkey CA:  $t_{(436)}=-4.62$ ;  $p<0.0001$ ) in ‘*unprepared*’ trials (i.e. fourth quartile). This resulted in a significant interaction between the pharmacological condition and the quartiles in all monkeys (all  $p$ -values  $< 0.05$ ;  $F_{1,1521}=5.67$ ,  $F_{1,1561}=76.49$  and  $F_{1,1482}=24.73$ , respectively for monkeys for monkeys CA, CE and GU), suggesting that ATX affected saccade latencies in valid trials differently depending on whether the animal was prepared or not. Indeed, low doses of ATX (i.e. ATX 0.5mg) significantly reduced the validity effect in the first quartile, consistently for all three monkeys (post-hoc test: all  $p$ -values $<0.0001$ ), while it reversed this effect (monkey CA and CE;  $p$ -values  $< 0.05$ ) or had no effect (monkey GU:  $p=0.13$ ) in the fourth quartile.

Overall, our findings demonstrate that, in the saline condition, the benefit provided by valid cues is predominant in prepared trials (i.e. the first quartile of latency distributions). Boosting NE transmission alters the validity effect differently in prepared and unprepared trials. In particular, low ATX dose was found to consistently reduce the benefit of valid cues in prepared trials.



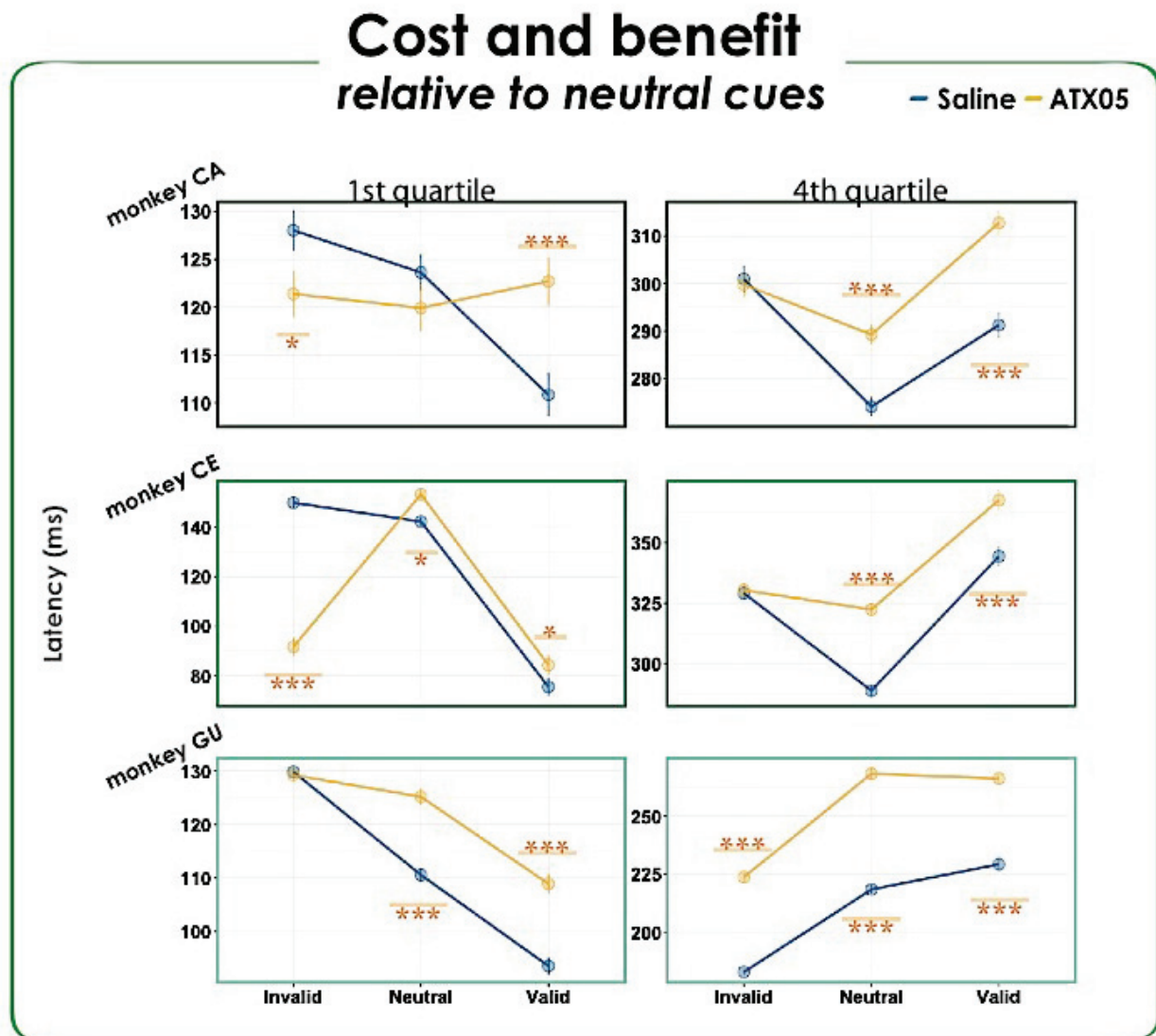


**Figure 2.** (A) Effect of ATX on validity effect. The plot illustrates the percentage change in saccade latencies between valid and invalid cue type trials. Positive values means that RTs in invalid trials < RTs in valid trials, and negative values means that RTs in valid trials < RTs in invalid trials. Green stars indicate statistical differences between cue types (i.e. validity effect, benefit and cost), whereas orange stars indicate statistical differences between saline and ATX conditions. (B) Effect of ATX on smoothed cumulative distribution of saccade latencies. We investigated the validity effect (percentage change) on the fastest end (i.e. prepared trials, 1st quartile) and the slowest end (i.e. unprepared trials, fourth quartile) of these distributions. Orange stars indicate statistical differences between saline and ATX conditions (\*\* = p-value < 0.001; \*\* = p-value < 0.01; \* = p-value < 0.05).

**ATX effect on invalid and valid cue type trials**

Finally, we assessed the effect of ATX administration on the benefit and cost provided by invalid and valid cues compared to neutral cues. We plotted the smoothed cumulative distributions of saccade latencies for each cue type and pharmacological condition and focused on the first and the fourth quartiles of these distributions. The plots in Figure 3 display the averaged values of these latencies for each monkey, cue type and each pharmacological condition. We found a significant interaction between the pharmacological condition and the cue type in all quartiles and monkeys (all p-values < 0.0001; Q1:  $F_{2,1639}=9.31$ ,  $F_{2,1159}=72.57$  and  $F_{2,1159}=26.62$ ; Q4:  $F_{2,1839}=12.15$ ,  $F_{2,1977}=14.02$  and  $F_{2,2212}=7.0$ , respectively for monkeys CA, CE and GU), suggesting that ATX affected saccade latencies differently across cue types. In the first quartile, ATX significantly increased saccade latencies in valid cue type trials for all monkeys (all p-values < 0.05), and in neutral cue type trials for two out of the three monkeys (p-values < 0.05). By contrast, ATX either decreased (all p-values < 0.05) or had no effect on invalid cue type trials, suggesting that the ATX modulation of validity effect score previously described is more strongly driven by changes in latencies of the invalid cue type trials. In the fourth quartile, where the ATX modulation of validity effect score was less consistent, ATX significantly increased saccade latencies in both valid and neutral trials for all monkeys (all p-values < 0.0001), while this effect was present for invalid cue type trial for only one monkey (p<0.0001).

Taken together, these results suggested that reduction of validity effect described above is driven by a decrease in invalid cue type trial latencies that was, again, more consistent in prepared trials.



**Figure 3.** Effect of ATX on invalid, neutral and valid trials on the smoothed cumulative distribution of saccade latencies. We plotted the effect in the fastest end (i.e. prepared trials, 1st quartile) and the slowest end (i.e. unprepared trials, fourth quartile) of these distributions. Orange stars indicate statistical differences between saline and ATX conditions (\*\*\*) =  $p$ -value < 0.0001; \*\* =  $p$ -value < 0.001; \* =  $p$ -value < 0.05).

## Discussion

Our objective was to clarify whether the NE system is involved in attentional orienting and/or reorienting processes. We increased NE transmission in three monkeys using ATX, and explored the ensuing changes in saccade latencies during a spatial attention cued task. Specifically, we explored the validity effect (i.e. the difference in reaction times to validly and invalidly cued targets) and found that boosting NE transmission significantly affected latencies, leading to a reduction or an extinction of the validity effect. This result is further strengthened by a finer-grained analysis of reaction times showing

that the ATX effect is even more consistent in the fastest trials, i.e. when the animals are thought to have already covertly oriented their attention, thus suggesting a NE role in attentional reorienting.

In most of the experiment using Posner-like tasks, the authors typically characterized the orienting and reorienting processes using mean differences of reaction time, either between valid and invalid trials, or between valid versus neutral and invalid versus neutral trials (Posner et al. 1980; Fan et al. 2005; Chica et al. 2014). Using this strategy, we found that boosting NE transmission altered the validity effect in a dose-dependent manner. In particular, the validity effect was significantly reduced under low ATX doses, whereas no consistent effect was found with higher doses. Two other studies reported a similar result on the validity effect after noradrenergic manipulation (reduction of the validity effect: Clark et al. 1989; Coull et al. 2001). In both experiments, the authors used clonidine, an alpha-2 agonist that attenuates LC activity (Valentino et al. 1986), thus possibly decreases NE transmission. In the present study, we administered ATX, that is thought to increase NE availability in the post-synaptic clefts of target regions (Bymaster et al. 2002) and presumably act on the LC inhibitory auto-receptors (Aghajanian et al. 1977), thus also likely reduce its activity (Bari and Aston-Jones 2013).

Here, using the framework of the ‘*failure-to-engage*’ theory (De Jong 2000), we provided a finer-grained analysis of these attentional processes by exploring the distribution of latencies. Specifically, we focused on the fastest and slowest ends of these distributions (i.e. first and fourth quartiles) assuming that, in these trials, the locus of covert attention of the monkeys was, respectively, already engaged at the cue position or not. Using this strategy, we found that, in the control condition (saline), the validity effect was stronger in the first quartile of latency distributions compared to the last quartile, where it was decreased or reversed. This result indicates a robust cost for invalid, compared to valid trials, when monkeys had potentially already moved their attention at the cued position. In contrast, in the last quartile of saccade latencies, the small or reversed validity effect suggests a ‘default’ of attentional preparation, and a shift from an invalidly cued trials *cost* to an invalidly cued trials *benefit*. A possible explanation for this shift in unprepared trials could be provided by the high cue predictability (80%), which made invalidly cued trials rare and unexpected, and

therefore highly salient (McCarthy et al. 1997; Corbetta et al. 2002; Indovina and Macaluso 2007; see also Soto et al. 2008). ATX injection induced a consistent reduction of the validity effect across the three animals in the first quartile of these distributions, which could correspond to trials where the monkeys are prepared to make the saccade. In addition, in those prepared trials, ATX administration induced a decrease in invalid trials latencies compared to both neutral and valid trials. We propose that this effect underlines a role of NE in attentional disengagement or switching (Clark et al. 1989; Devauges and Sara 1990; Coull et al. 2001). This finding is in line with the recent proposal of Corbetta et al. (2008) suggesting that the LC-NE system promotes brain states changes required for attentional reorienting to behaviorally relevant and/or unexpected stimuli (Bouret and Sara 2005; Dayan and Yu 2006). This role is also in accordance with the recent demonstration of the role of the noradrenergic system in large-scale brain network reorganization (Guedj et al. 2016). Finally, the adaptive gain theory proposed by Aston-Jones and Cohen (2005) highlights the pivotal role of the LC-NE system in the trade-off between exploitation and exploration. According to this theory, an increased of NE level or in tonic (spontaneous) LC neuron activity should promote the exploration behavior. It is possible that the decrease in invalid trials latencies that we described here reflects the expression of an exploration behavior. Interestingly, a similar interpretation was put forward by Vossel and colleagues (2008) in a study challenging the cholinergic system. They demonstrated a decrease in the validity effect restricted to the 90% cue validity condition (compared to the 60% cue validity condition) after nicotine administration, and proposed that nicotine facilitates attentional reorienting in situations where top-down modulation predominates. This assumption is based on imaging results showing a reduction of reorienting-related activity in right parietal brain areas in invalid trials, after nicotine administration. A reduced activity has also been observed in the same brain regions after administration of the NE agent clonidine (Coull et al. 2001), suggesting that the different neuromodulator systems are closely interacting to promote attentional processes (Harris and Thiele 2011).

## Conclusion

Altogether, our results confirmed the reduction of validity effect following the administration of NE agents. In addition, using the *'failure-to-engage'* theory framework (De Jong 2000), we demonstrated that boosting NE transmission facilitates attentional reorienting (by attenuating the cost elicited by invalid trials) in trials where the locus of attention is already engaged. Therefore on the one hand, NE tends to hamper the orientation process and on the other hand it tends to facilitate attentional reorientation. Should these NE-induced changes in a task where the cue is highly predictive (80 % of the trials) be seen as advantageous/adaptive for the behavior? While it is tempting to suggest that this preliminary report brings support for a role of NE in behavioral flexibility by facilitating attentional reorientation, it is nevertheless important to look at the overall picture to fully appreciate the role of this complex neuromodulator system.

## References

- Aghajanian GK, Cedarbaum JM, Wang RY. 1977. Evidence for norepinephrine-mediated collateral inhibition of locus coeruleus neurons. *Brain Res.* 136:570–577.
- Arnsten AF, Steere JC, Hunt RD. 1996. The contribution of alpha 2-noradrenergic mechanisms of prefrontal cortical cognitive function. Potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 53:448–455.
- Arnsten AFT, Wang MJ, Paspalas CD. 2012. Neuromodulation of Thought: Flexibilities and Vulnerabilities in Prefrontal Cortical Network Synapses. *Neuron.* 76:223–239.
- Aston-Jones G, Cohen JD. 2005. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci.* 28:403–450.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. 1999. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry.* 46:1309–1320.
- Bari A, Aston-Jones G. 2013. Atomoxetine modulates spontaneous and sensory-evoked discharge of locus coeruleus noradrenergic neurons. *Neuropharmacology.* 64:53–64.
- Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. 2014. Fitting Linear Mixed-Effects Models using lme4. *ArXiv14065823 Stat.*
- Bouret S, Sara SJ. 2005. Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends Neurosci.* 28:574–582.
- Brown S, Lehmann C, Poboka D. 2006. A critical test of the failure-to-engage theory of task switching. *Psychon Bull Rev.* 13:152–159.
- Buschman TJ, Miller EK. 2007. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science.* 315:1860–1862.
- Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW. 2002. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 27:699–711.
- Cain RE, Wasserman MC, Waterhouse BD, McGaughy JA. 2011. Atomoxetine facilitates attentional set shifting in adolescent rats. *Dev Cogn Neurosci.* 1:552–559.
- Chamberlain SR, Hampshire A, Müller U, Rubia K, del Campo N, Craig K, Regenthal R, Suckling J, Roiser JP, Grant JE, Bullmore ET, Robbins TW, Sahakian BJ. 2009. Atomoxetine Modulates Right Inferior Frontal Activation During Inhibitory Control: A Pharmacological Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry.* 65:550–555.
- Chica AB, Martín-Arévalo E, Botta F, Lupiáñez J. 2014. The Spatial Orienting paradigm: how to design and interpret spatial attention experiments. *Neurosci Biobehav Rev.* 40:35–51.
- Clark CR, Geffen GM, Geffen LB. 1989. Catecholamines and the covert orientation of attention in humans. *Neuropsychologia.* 27:131–139.
- Corbetta M, Kincade JM, Shulman GL. 2002. Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *J Cogn Neurosci.* 14:508–523.
- Corbetta M, Patel G, Shulman GL. 2008. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron.* 58:306–324.
- Coull JT, Büchel C, Friston KJ, Frith CD. 1999. Noradrenergically mediated plasticity in a human attentional neuronal network. *NeuroImage.* 10:705–715.
- Coull JT, Nobre AC, Frith CD. 2001. The noradrenergic alpha2 agonist clonidine modulates behavioural and neuroanatomical correlates of human attentional orienting and alerting. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 11:73–84.
- Dayan P, Yu AJ. 2006. Phasic norepinephrine: a neural interrupt signal for unexpected events. *Netw Bristol Engl.* 17:335–350.
- Decamp E, Clark K, Schneider JS. 2011. Effects of the alpha-2 adrenoceptor agonist guanfacine on attention and working memory in aged non-human



- primates. *Eur J Neurosci.* 34:1018–1022.
- Desimone R, Duncan J. 1995. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci.* 18:193–222.
- Devauges V, Sara SJ. 1990. Activation of the noradrenergic system facilitates an attentional shift in the rat. *Behav Brain Res.* 39:19–28.
- Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI. 2005. The activation of attentional networks. *NeuroImage.* 26:471–479.
- Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. 2002. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci.* 14:340–347.
- Grange JA, Houghton G. 2011. Task preparation and task inhibition: a comment on Koch, Gade, Schuch, & Philipp (2010). *Psychon Bull Rev.* 18:211–216.
- Guedj C, Monfardini E, Reynaud AJ, Farnè A, Meunier M, Hadj-Bouziane F. 2016. Boosting Norepinephrine Transmission Triggers Flexible Reconfiguration of Brain Networks at Rest. *Cereb Cortex.*
- Hadj-Bouziane F, Monfardini E, Guedj C, Gardechaux G, Hynaux C, Farnè A, Meunier M. 2014. The helmet head restraint system: a viable solution for resting state fMRI in awake monkeys. *NeuroImage.* 86:536–543.
- Harris KD, Thiele A. 2011. Cortical state and attention. *Nat Rev Neurosci.* 12:509–523.
- Indovina I, Macaluso E. 2007. Dissociation of Stimulus Relevance and Saliency Factors during Shifts of Visuospatial Attention. *Cereb Cortex.* 17:1701–1711.
- De Jong R. 2000. An Intention-Activation Account of Residual Switch. In: Monsell S., Driver J. Control of cognitive processes: Attention and performance XVIII. MIT Press. pp357-376.
- Lapiz MDS, Morilak DA. 2006. Noradrenergic modulation of cognitive function in rat medial prefrontal cortex as measured by attentional set shifting capability. *Neuroscience.* 137:1039–1049.
- Lenth RV. 2016. Least-squares means: the R Package lsmmeans. *J Stat Softw.* 69:1-33.
- McCarthy G, Luby M, Gore J, Goldman-Rakic P. 1997. Infrequent Events Transiently Activate Human Prefrontal and Parietal Cortex as Measured by Functional MRI. *J Neurophysiol.* 77:1630–1634.
- Monsell S. 2003. Task switching. *Trends Cogn Sci.* 7:134–140.
- Müller HJ, Rabbitt PM. 1989. Reflexive and voluntary orienting of visual attention: Time course of activation and resistance to interruption. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* 15:315–330.
- Newman LA, Darling J, McGaughy J. 2008. Atomoxetine reverses attentional deficits produced by noradrenergic deafferentation of medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl).* 200:39–50.
- Posner MI, Snyder CR, Davidson BJ. 1980. Attention and the detection of signals. *J Exp Psychol.* 109:160–174.
- Robbins TW. 1984. Cortical noradrenaline, attention and arousal. *Psychol Med.* 14:13–21.
- Silverman BW. 1986. Density Estimation for Statistics and Data Analysis. CRC Press.
- Soto D, Hodsoll J, Rotshtein P, Humphreys GW. 2008. Automatic guidance of attention from working memory. *Trends Cogn Sci.* 12:342–348.
- Valentino RJ, Martin DL, Suzuki M. 1986. Dissociation of locus coeruleus activity and blood pressure: Effects of clonidine and corticotropin-releasing factor. *Neuropharmacology.* 25:603–610.
- von der Gablentz J, Tempelmann C, Münte TF, Heldmann M. 2015. Performance monitoring and behavioral adaptation during task switching: an fMRI study. *Neuroscience.* 285:227–235.
- Vossel S, Thiel CM, Fink GR. 2008. Behavioral and neural effects of nicotine on visuospatial attentional reorienting in non-smoking subjects. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 33:731–738.
- Witte EA, Marrocco RT. 1997. Alteration of brain noradrenergic activity in rhesus monkeys affects the alerting component of covert orienting. *Psychopharmacology (Berl).* 132:315–323.



## **Supplemental Material**

### **Results**

Before to investigate the impact of ATX on the validity effect, we first assessed the distractor type repartition. We performed a linear models on the total number of distractor type, calculated per pharmacological condition and cue type, including the distractor type, the cue type and the pharmacological condition, as well as the interaction between distractor type and pharmacological condition, and between distractor type and cue type, as factors of interest. In this model, we didn't found any significant interaction between either distractor type and pharmacological condition, or between distractor type and cue type, suggesting a balanced repartition of distractor types.

## Chapitre 7

# IDENTIFICATION DES RÉSEAUX DE REPOS CHEZ LE PRIMATE NON-HUMAIN

---

### É T U D E 3

---

#### **The helmet head restraint system: a viable solution for resting state fMRI in awake monkeys**

Fadila Hadj-Bouziane\*, Elisabetta Monfardini\*, Carole Guedj \*, Gislène Gardechaux, Clément Hynaux,  
Alessandro Farnè, Martine Meunier

*\* These authors contributed equally to this work.*

(Article publié dans *Neuroimage*)

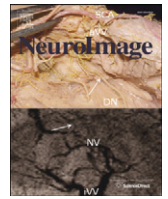
#### *Points importants de l'article*

- Nous avons exploré la connectivité fonctionnelle cérébrale au repos chez le singe éveillé.
- Nous avons utilisé: 1/ une approche par région d'intérêt nous permettant de mettre en évidence le réseau fronto-pariétal de l'attention ; et 2/ une analyse en composantes indépendantes. Cette dernière approche nous a permis d'identifier onze réseaux de repos (dont le réseau fronto-pariétal de l'attention), correspondants à ceux mis en évidence chez l'homme.
- Nous avons également exploré la variabilité interindividuelle de ces réseaux de repos en utilisant une analyse de corrélation intra-classe. Celle-ci suivait un pattern comparable à celui récemment décrit chez l'homme (Mueller et al. 2013) avec une tendance à être plus élevée dans les réseaux incluant des aires associatives que dans les réseaux incluant des aires corticales primaires.



Contents lists available at ScienceDirect

NeuroImage

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ynimg](http://www.elsevier.com/locate/ynimg)

## The helmet head restraint system: A viable solution for resting state fMRI in awake monkeys

Fadila Hadj-Bouziane<sup>a,b,\*</sup>, Elisabetta Monfardini<sup>a,b,c,1</sup>, Carole Guedj<sup>a,b,1</sup>, Gislène Gardechaux<sup>a,b</sup>, Clément Hynaux<sup>a,b</sup>, Alessandro Farnè<sup>a,b</sup>, Martine Meunier<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> INSERM, U1028, CNRS UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, ImpAct Team, Lyon F-69000, France

<sup>b</sup> University UCBL Lyon 1, F-69000, France

<sup>c</sup> Institut de Médecine Environnementale, Paris F-75007, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Accepted 25 September 2013

Available online 8 October 2013

### ABSTRACT

In monkey neuroimaging, head restraint is currently achieved via surgical implants. Eradicating such invasive head restraint from otherwise non-invasive monkey studies could represent a substantial progress in terms of Reduction and Refinement. Two non-invasive helmet-based methods are available but they are used exclusively by the pioneering research groups who designed them. In the absence of independent replication, they have had little impact in replacing the surgical implants. Here, we built a modified version of the helmet system proposed by Srihasam et al. (2010 *NeuroImage*, 51(1), 267–73) and tested it for resting state fMRI in awake monkeys. Extremely vulnerable to motion artifacts, resting state fMRI represents a decisive test for non-invasive head restraint systems. We compared two monkeys restrained with the helmet to one monkey with a surgically implanted head post using both a seed-based approach and an independent component analysis. Technically, the helmet system proved relatively easy to develop. Scientifically, although it allowed more extensive movements than the head post system, the helmet proved viable for resting state fMRI, in particular when combined with the independent component analysis that deals more effectively with movement-related noise than the seed-based approach. We also discuss the pros and cons of such device in light of the European Union new 2013 regulation on non-human primate research and its firm Reduction and Refinement requests.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Introduction

Awake monkey fMRI emerged at the turn of the century (Dubowitz et al., 1998; Logothetis et al., 1999; Stefanacci et al., 1998) as a unique tool to bridge the gap between human (generally whole-brain) and monkey (often single-cell) data. From the start, it was reputed for its technical challenges, a major one being the control of motion during scanning (Goense et al., 2010; Orban, 2002). In the European Union, awake monkey fMRI now faces an additional obstacle. Since January 2013, a new regulation on the protection of animals used for scientific purposes is being implemented. Much more restrictive than the preceding 1986 Directive, the new 2010/63/EU Directive requires strict compliance with the Reduction and Refinement requirements in projects using non-human primates (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>). How can we comply with this new regulation in monkey fMRI experiments while minimizing motion-induced artifacts?

Over the years, motion-induced signal loss and distortion have been successfully minimized by improving MRI sequences, coils, as well as

animals' training procedures (Chen et al., 2011; Stoewer et al., 2012). The one thing that remained unchanged is head restraint. In their vast majority, the studies have stuck to surgically implanted head posts, a device that decades of practice around the world have optimized. Brain motion being the archenemy, it made sense not to tamper with a device that reliably controls head movements, most of the time without adverse reactions. Achieving head restraint without surgery would, however, 1) allow re-use of the animal and 2) suppress a potential source of pain, suffering, and distress for the animal, thereby meeting both the Reduction and the Refinement requirements of Directive 2010/63/EU. This prompted us to test a non-invasive way to limit head movements in our current awake monkey fMRI studies.

Two non-invasive head restraint methods are already available in monkeys: a helmet filled with individually-molded foam developed by Howell et al. (2001) and a vacuum helmet maintained by mild suction developed by Srihasam et al. (2010). In both cases, the method's viability was confirmed in subsequent studies (see e.g. Murnane and Howell, 2010; Srihasam et al., 2012). Yet, to the best of our knowledge, no team around the world ever followed suit. Here, we provide the first independent support to the helmet approach pioneered by these two groups. Using a modified version of Srihasam et al.'s vacuum helmet, we compared the estimated movements and functional data obtained in two helmet-restrained monkeys with those obtained in one head post-restrained monkey.

\* Corresponding author at: INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, ImpAct Team, 16 avenue Doyen Lépine, 69500 Bron, France.

E-mail address: [fadila.hadj-bouziane@inserm.fr](mailto:fadila.hadj-bouziane@inserm.fr) (F. Hadj-Bouziane).

<sup>1</sup> These authors contributed equally to this work.

Our objective was threefold, technical, scientific, and ethical. The first aim was to test whether the system was technically easy to reproduce. The second aim was to determine whether it was compatible with resting state fMRI (rs-fMRI). Increasingly used in both humans and macaques (e.g. Birn, 2012; Hutchison et al., 2011), rs-fMRI extracts slow signal fluctuations (<0.1 Hz) from raw time series typically acquired over long (6–15 min) scanning epochs. Extremely vulnerable to physiological noise including movements, rs-fMRI thus represents a decisive test for alternative non-invasive head restraint systems. Several analyses are available for resting state data; we used both a seed-based approach and an independent component analysis. The third aim was to evaluate whether the system helps meet the Reduction and Refinement principles that are now central to monkey research in the European Union.

## Methods

### Subjects

Three female rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) participated in the study. Monkey CE (age: 10 yrs; weight: 5.5 kg) had a plastic head post secured by plastic screws and bone cement. Monkeys CA (12 yrs; 5.5 kg) and CI (5 yrs; 6 kg) were trained with the helmet system. Monkey CA had a head post two years before the present experiment and was tested for 6 months with this head-restraint system before her implant was rejected. Training with the helmet took place 6 months later, after she had fully recovered. Monkey CI never underwent surgery, and the helmet was the first head-restraint system that she ever experienced.

### Ethics

This study was carried out in strict accordance with Directive 2010/63/UE of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes that has been transposed into French law in February 2013. In accordance with the French transposition texts of Directive 2010/63/UE, the project was authorized by the French Ministry for Higher Education and Research (project no. 20-12-0401-005). This authorization was based on the ethical evaluation of the French Committee on the Ethics of Experiments in Animals (C2EA) CELYNE registered at the national level as C2EA number 42.

### Helmet system (Fig. 1)

Srihasam et al. (2010) used a “one size fits all” vacuum helmet and no body restraint, whereas Howell et al. (2001) used individually fitted foam-filled helmets coupled with body restraint. We opted for an individually fitted vacuum helmet and no body restraint. The helmet was

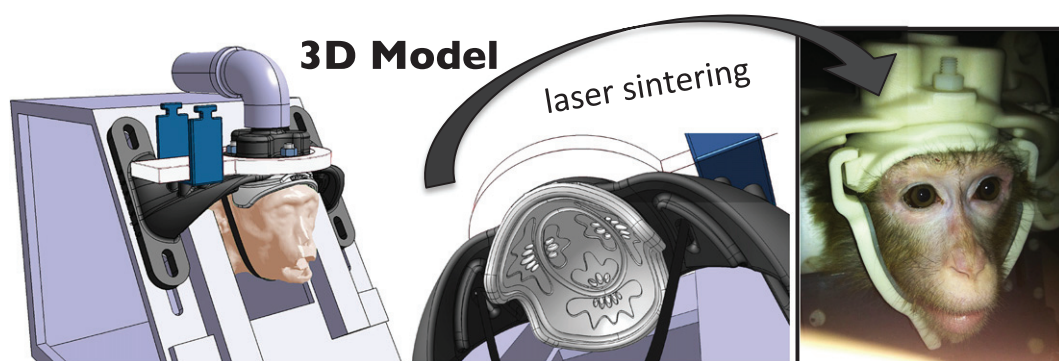
composed of two pieces. The inner piece fitted each monkey's skull shape as reconstructed from anatomical MR images using theBrainsight neuronavigation system (<http://www.rogue-resolutions.com/neuronavigation/brainsight>). The outer piece served to anchor the system to the monkey chair and to connect it to the vacuum blower via a plastic tube (internal diameter: 25 mm). It also held the surface coil. Three ports for suction and two concentric grooves for silicone gaskets (diameter: 3 mm) applied a mild suction (approximately 2 psi) that, with the help of a chin piece, held the animal's head. Nova Simulation (<http://nova-simulations.com>) created the digital model of the two-piece helmet with the Catia software (<http://www.3ds.com/products/catia/>). The helmet was then manufactured by E2R (<http://www.e2r-rp.com>) using laser sintering of PA12, a polyamide powder that we had previously tested for magnetic susceptibility.

### Training and scanning procedures

The helmet-restrained monkeys underwent 2–5 training sessions per week for 6 (monkey CI) to 12 (monkey CA) months before the present data were collected. These intervals were used to optimize the helmet and familiarized the animals to it. The monkey with the head post used for comparison was an extensively trained animal with more than two years of experience with both mock and real scanners. As in Hadj-Bouziane et al. (2008, 2012), the scans were performed after injection of an exogenous contrast agent (Feraheme®, 10 mg/kg) into the saphenous vein to increase the contrast-to-noise ratio and optimize the localization of the fMRI signal. During the scans, the alert monkey was placed into the magnet bore, in the dark. Imaging data were collected on a 1.5 T Siemens Magnetom (Siemens AG, Erlangen, Germany) scanner. Functional data from the whole brain were acquired with a gradient echo sequence lasting 13.33 min and a custom-made 9 cm receive surface coil (Rapid Biomed) (TR = 2 s; TE = 27 ms; 2 × 2 × 3 mm; 400 TRs). Typically, RSN studies use 6 minutes-scans as correlation values stabilize after 6 min (Van Dijk et al., 2010). We chose longer, 13 minutes-scans to test the new head-restraint system because these longer scans result in greater intra-session reliability scores (Birn et al., 2013). Two thousand functional volumes were collected in monkeys CE and CI (5 runs), 1600 in monkey CA (4 runs) during a single scanning session. Monkeys were rewarded in between runs. Although helmet-restrained animals showed no overt sign of pain, an analgesic treatment (paracetamol, 30 mg/kg) was given at the end of each training and scanning session as a precautionary measure.

### Preprocessing

Data were analyzed using the AFNI software (Cox, 1996). The preprocessing pipeline included: despiking, motion correction, temporal filtering to extract the spontaneous, slowly-fluctuating brain activity



**Fig. 1.** The vacuum helmet – left: 3D model of a helmet-restrained monkey showing the inner (gray) and outer (black) piece of the helmet, the surface coil (white), and the coil holder (blue). Middle: The inner piece of the helmet was individually customized to fit each animal's skull shape as reconstructed from an anatomical scan. The helmet was manufactured using laser sintering of PA12, a polyamide powder previously tested for magnetic susceptibility. Right: Picture of an alert monkey placed in the helmet.

(0.01–0.1 Hz), linear regression to remove nuisance variables (i.e. the six parameter estimates for head motion, linear and quadratic trends, and the CSF signal) and spatial smoothing with a 3-mm FWHM Gaussian kernel. Data from all runs were concatenated for each monkey. Data were then aligned onto a MRI-based atlas of the rhesus macaque (McLaren et al., 2009), normalized to the Saleem and Logothetis (2007) stereotaxic atlas and projected onto an inflated version of a single macaque cortical surface (F99, packaged with CARET).

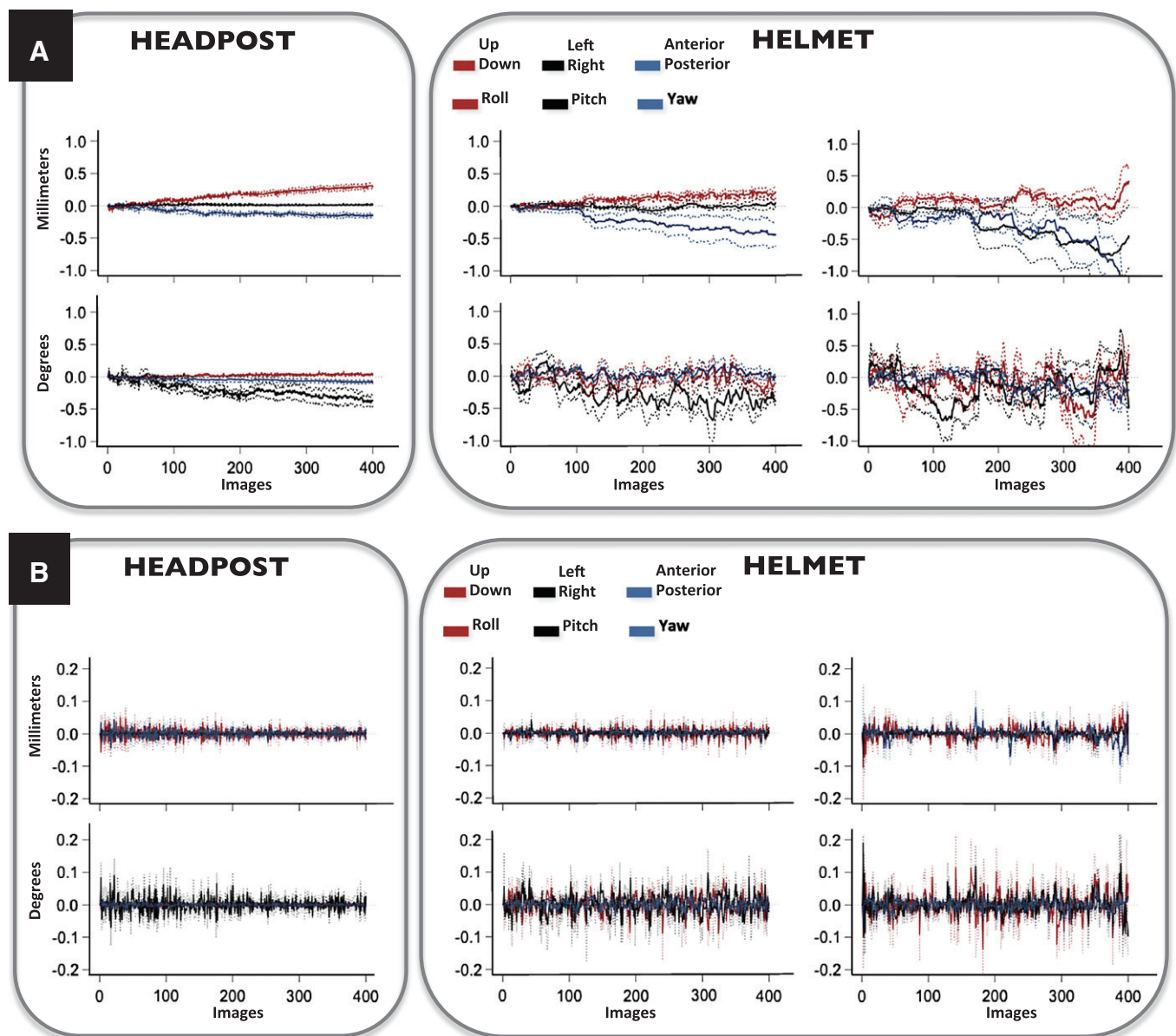
*Estimated brain motion and temporal signal-to-noise ratio (TSNR)*

For each animal, we estimated six possible movements (three rotations and three translations) based on the motion correction algorithm. First, we computed cumulative motion normalized to the first volume. Then, we computed volume-to-volume displacements (i.e. derivatives);

Van Dijk et al., 2012; Power et al., 2012). In both cases, we calculated one value per volume. For each animal and each run, we also quantified TSNR as the ratio of the mean signal in each voxel to the temporal standard deviation, using a whole brain mask. Estimated motion and TSNR were compared across monkeys using one way ANOVAs with the monkeys as a factor followed by Tukey's HSD test for pairwise comparisons.

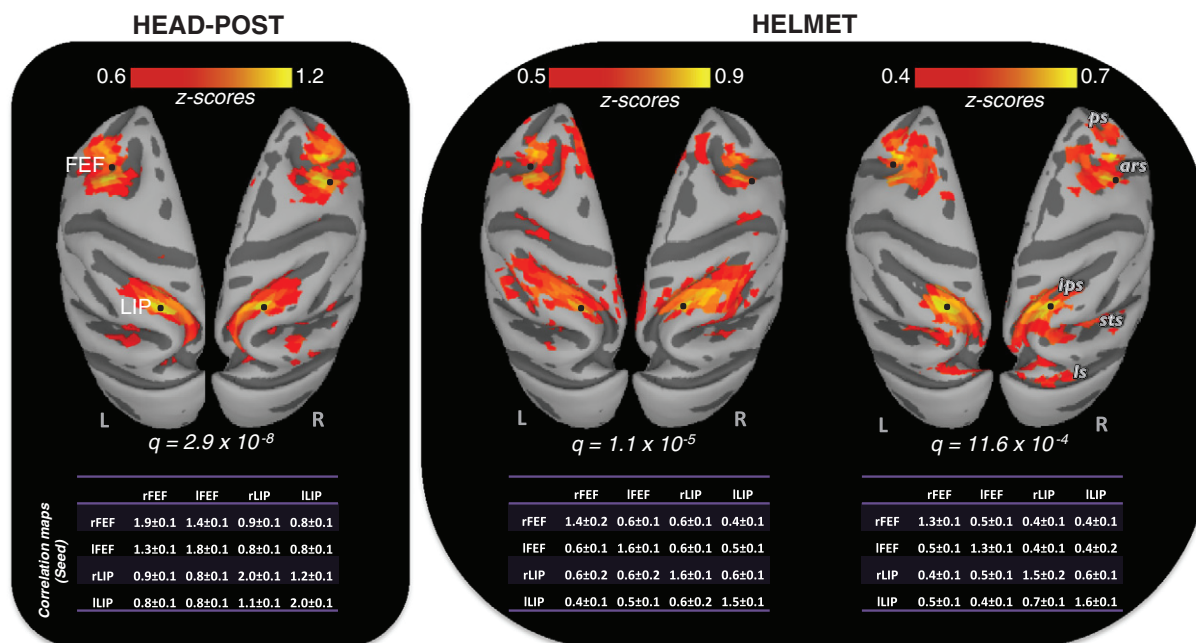
*Identification of resting-state networks (RSNs)*

We first used a seed-based approach to uncover the attention fronto-parietal network in each monkey, which was among the first RSNs described in the monkey (Vincent et al., 2007). We selected 4 seed regions (diameter = 2 mm): the left and right LIP and FEF (Kagan et al., 2010). For each animal, we computed the correlation maps from each seed region and averaged them to unveil the fronto-parietal functional



**Fig. 2.** Estimated brain motion, expressed as cumulative motion normalized to the first volume (A) or as volume-to-volume displacements (i.e. derivatives, B). In both cases, translation movements (in millimeters) are shown on the top panels and rotation movements (in degrees) in the bottom panels, for the monkey (CE) with the head post (left) and for the monkeys with the helmet (middle: monkey CI and right: monkey CA). The x-axis is the image number; one image was taken every 2 s. Each scan consisted of 400 images. Mean (solid lines)  $\pm$  standard error to the mean (dotted lines).





**Fig. 3.** The fronto-parietal attention RSN as revealed by the seed-based analysis – the functional connectivity maps are shown on inflated cortical surfaces (dorsal view) for the monkey (CE) with the head post (left) and for the monkeys with the helmet (middle: monkey CI and right: monkey CA). The black dots correspond to the coordinates of the seeds used to compute the correlation maps (right FEF x, y, z = [16 –27 25]; left FEF x, y, z = [–16 –27 25]; right LIP x, y, z = [12 –1 31]; left LIP x, y, z = [–12 –1 31]). The tables underneath the functional connectivity maps provide the inter-hemispheric and intra-hemispheric z-transformed r values (mean ± SD across runs) within the right and left FEF and LIP. Each row corresponds to the correlation map (labeled with its seed). Each column corresponds to a ROI (radius = 2 mm). Abbreviations: ps = principalis sulcus, ars = arcuate sulcus, ips = intraparietal sulcus, sts = superior temporal sulcus, ls = lunate sulcus, L = left and R = right hemispheres.

connectivity map. We converted the resultant correlation coefficients using Fisher's r-to-z transformation. A false discovery rate-adjusted p value (or q-value) of  $p < 0.05$  was used to create all the statistical maps. In addition, we applied the probabilistic Independent Components Analysis (ICA) approach implemented in FSL (MELODIC) with the built-in model order selection tool to automatically estimate the number of noise and signal sources in the data for each animal (Beckmann and Smith, 2004). The resulting ICs were classified into four categories akin to those used by Moeller et al. (2009): 1) 'real' (bilateral networks consistent with known anatomical and functional circuits), 2) duplicate (bilateral networks overlapping 'real' networks), 3) unilateral (asymmetrical networks overlapping 'real' networks) and 4) noise-related ICs (random speckle patterns and rim patterns). Final maps were thresholded at a posterior probability threshold of  $p < 0.5$  (i.e., an equal loss is placed on false positives and false negatives) by fitting a Gaussian/Gamma mixture model to the histogram of intensity values (Beckmann and Smith, 2004).

*Comparison of RSNs across animals*

For the seed analysis, the four individual z-transformed correlation maps were compared using a  $3 \times 4$  (monkey  $\times$  map) ANOVA to detect significant differences in spatial extent and/or intensity across animals and head restraint system. For the ICA, comparison across animals was performed on the 11 'real' networks identified in all three animals (see Results). We first ran a  $3 \times 11$  (monkey  $\times$  network) ANOVA as for the seed based approach to detect significant differences across animals and head restraint system. Then we ran an intra-class correlation (ICC) to study reproducibility in fMRI data as proposed by Thomason et al. (2011) using 3dICC\_REML implemented in AFNI (Chen et al., 2013).

**Results**

1. Estimated brain motion with the helmet vs. the head post

Unlike Srihasam et al. (2010), we found that estimated motion significantly differed across head-restraint systems. When motion was estimated relative to the first volume (Fig. 2A), five movements (all but the up-down translation) were larger with the helmet than with the head post (all  $p$ 's  $< 0.001$ ). When motion was estimated as volume-to-volume displacements (Fig. 2B), three movements (roll, yaw, and left-right translation) were larger in the helmet-restrained monkey than in head post-restrained monkey (all  $p$ 's  $< 0.001$ ). The most frequent pattern consisted in a gradient with the monkey with the head post (CE) exhibiting the smallest movements and the least compliant monkey with the helmet (CA) exhibiting the largest movements. The more compliant helmet-restrained monkey (CI) fell in between.

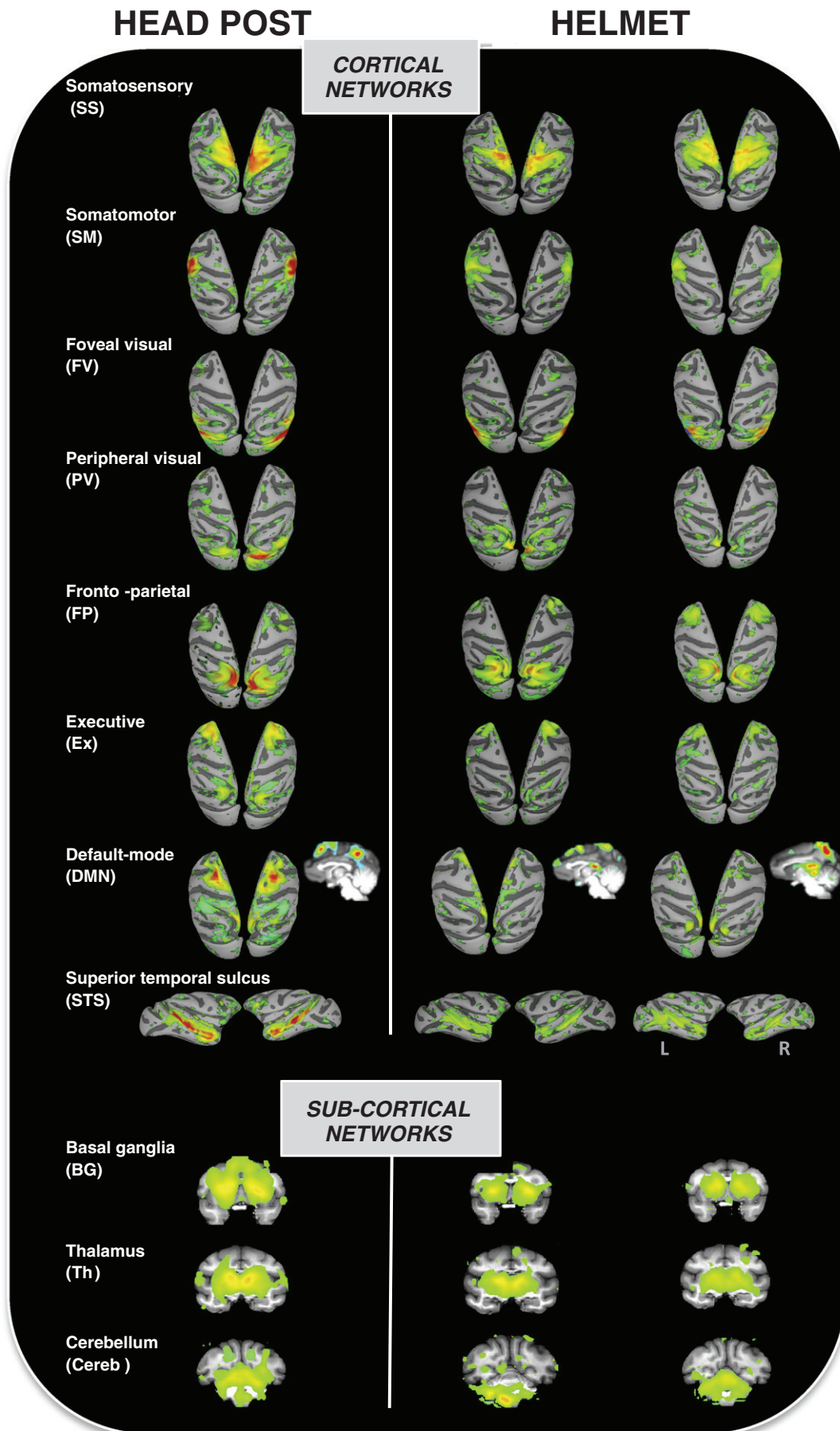
In our hands, the helmet system allowed deviations 2 to 10 times larger than those permitted by the head post. The amplitude of the translations and rotations calculated relative to the first volume remained, however, around 0.5 mm and  $0.5^\circ$  respectively, in the most compliant helmet-restrained monkey (CI), and reached at most 1 mm and  $1^\circ$  in the least compliant helmet-restrained monkey (CA).

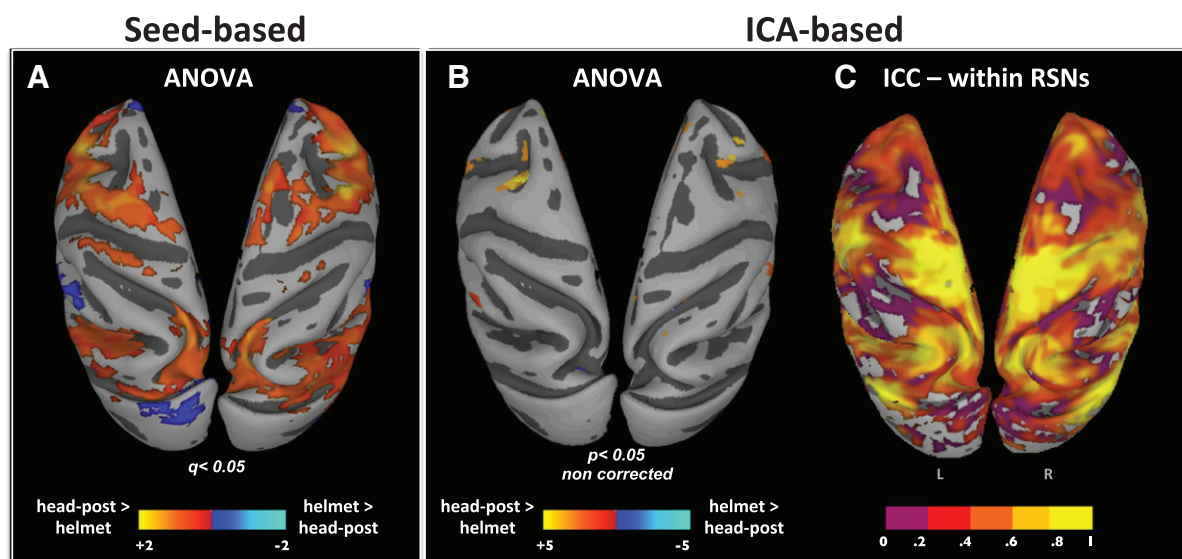
2. Temporal signal-to-noise ratio

TSNR did differ across animals ( $F_{2,11} = 6.2, p = 0.02$ ). The TSNR obtained with the helmet was not, however, systematically inferior to that obtained with the head post (monkey CE:  $34 \pm 0.5$ ). This was true only in the least compliant helmet-restrained animal (monkey CA:  $27 \pm 2.6, p = 0.01$ ). In the most compliant animal, TSNR was comparable to that obtained with the head post (monkey CI:  $31 \pm 0.9, p = 0.40$ ).

3. The attention RSN identified with the seed-based approach

Fig. 3 illustrates the fronto-parietal "attention" RSN identified by the seed-based approach in each monkey. In all three monkeys, the network comprised areas located around the arcuate sulcus (including FEF) and within the intra-parietal sulcus (including LIP). In terms of spatial extent, the network identified in the helmet-restrained monkeys resembled the attention RSN of the monkey with the head post, as well as





**Fig. 5.** Comparison of RSNs across head restraint systems shown on inflated cortical surfaces (dorsal view) – A. Seed-based approach: ANOVA comparing the attention RSN obtained with the head post vs. the helmet. Correlation strength was stronger for the head post than for the helmet within the fronto-parietal attention network (yellow). The small areas (blue) showing the reverse, i.e. greater correlations for the helmet than for the head post, likely reflect movement-related noise. B. ICA: ANOVA comparing the 11 ‘real’ RSNs identified in all monkeys across head restraint systems. This time, the ANOVA yielded differences only for a few small areas and only when no correction was applied for multiple comparisons. C. ICA: ICC maps illustrating the reliability scores within the 11 ‘real’ RSNs identified across all animals. The purple regions present low reproducibility across animals whereas the yellow regions show high reproducibility across animals. As recently described in humans (Mueller et al., 2013), inter-individual reliability tended to be higher in primary cortices compared to association cortices but, overall, reproducibility was good ( $>0.4$ ) in the 11 RSNs. See Fig. S2 for a more exhaustive presentation of the ICC maps illustrated together with the contours of the 11 ‘real’ RSNs.

the attention RSN previously described in the anesthetized monkey by Vincent et al. (2007).

#### 4. The RSNs revealed by the ICA

In the monkey with the head post (CE), the ICA revealed 13 ‘real’ bilateral networks (Table S1). Among these 13 ‘real’ networks, 12 were identified in the most compliant helmet-restrained monkey (CI) and 11 in the least compliant helmet-restrained monkey (CA). In both cases, the missing ‘real’ network(s) was/were actually detected by the ICA but only unilaterally. This is true for the premotor-parietal RSN missing in both helmet-restrained monkeys, and for the auditory RSN missing in monkey CA (Fig. S1). The 11 networks common to all 3 monkeys are illustrated in Fig. 4. The major difference across monkeys concerned the noise-related ICs. The ICA revealed 24 noise-related ICs in the monkey with the head post, compared to 31 and 47 in the most and least compliant helmet-restrained monkeys, respectively.

#### 5. Comparison of RSNs across head restraint systems

In the seed-based approach, as evoked above, the spatial extent of the attention RSN was comparable across animals. However, there was a difference across head restraint systems in terms of correlation intensity. The maximum z-score was 1.2 in the monkey with the head post, compared to 0.9 and 0.7, respectively, in the most and least compliant helmet-restrained monkeys. As illustrated in Fig. 5A, direct comparison of the individual maps using an ANOVA confirmed this difference. On the contrary, the ANOVA comparing the 11 RSNs identified in all 3 monkeys by the ICA revealed only minor differences across head restraint systems that did not survive correction for multiple comparisons (Fig. 5B). In line with this result, the ICC analysis showed a good reproducibility within these 11 RSNs (Fig. 5C). ICC scores were greater than 0.4 in 4 RSNs (STS, DMN, FP, Ex in Fig. 4), superior to 0.6 in 3 other RSNs (SM, PV, Cereb) and exceeded 0.8 in the remaining 4 RSNs (SS, FV, Th and BG), which involved either primary cortices or subcortical structures.

## Discussion

The answer to our first question is yes the vacuum helmet proposed by Srihasam et al. (2010), even in our individually tailored version, is relatively easy to produce technically-wise. The answer to our second question is also yes: the vacuum helmet is compatible with the long runs of rs-fMRI, in particular combined with the ICA, an analysis that effectively extracts signal from the noise. Technical feasibility and scientific validity do not mean panacea, however. In answer to our third question, we found a mitigated outcome of helmet systems in terms of Reduction and Refinement.

### The vacuum helmet scientific viability

The present data provide the first confirmation independent of the two pioneering groups that first designed them (Howell et al., 2001; Murmane and Howell, 2010; Srihasam et al., 2010, 2012) that non-invasive helmets are viable head restraint systems in awake monkey imaging. For fMRI, the vacuum helmet has only been used for short scans of task-driven activation studies (Srihasam et al., 2010, 2012). We show that this system is also compatible with the long rs-fMRI scans, a decisive test for any head restraint system.

Estimated movements, especially roll, yaw, and left-right translation, were markedly larger with the helmet than with the head post. These ample movements may be linked to the idleness associated with rs-fMRI as they were not present in Srihasam et al. (2010) monkeys, who were engaged in a task and rewarded for it. The most frequent pattern consisted in a gradient in the amplitude of the estimated movements. At one extreme, the monkey with the head post (CE) exhibited the smallest movements. At the other extreme, the least compliant helmet-restrained monkey (CA) exhibited the largest movements. The well-behaved helmet-restrained monkey (CI) fell in between.

**Fig. 4.** The 11 ‘real’ cortical and subcortical RSNs identified by the ICA in all three animals – the functional connectivity maps are shown on inflated cortical surfaces and coronal sections for the monkey (CE) with the head post (left) and for the monkeys with the helmet (middle: monkey CI and right: monkey CA). Two additional RSNs were identified in the monkey with the head post that was missing in one or both of the helmet-restrained monkeys. These missing RSNs were actually detected with the helmet but only unilaterally. They are shown in Fig. S1 together with examples of unilateral, duplicate/unclear, and noise-related ICs.



Not surprisingly, as motion induces more noise in the fMRI signal, the more extensive movements permitted by the helmet impacted the fMRI results. In the seed-based approach, the gradient observed across monkeys for the amplitude of the movements was paralleled by a decrease in the correlation strength. In the ICA approach, the movement gradient was paralleled by an increase in the number of noise-related ICs, with the least compliant animal (CA) showing twice as many noise-induced ICs as monkey CE (47 compared to 24). The other consequence of the movement-related noise in the ICA was that some RSNs identified bilaterally with the head post were detected only unilaterally with the helmet. This, however, occurred for only one RSN (out of 13) in monkey CI (the most compliant) and a maximum of 2 RSNs in monkey CA (the least compliant). Whether this represents a limit of the helmet head restraint system or can be optimized remains to be determined.

The important point is that despite these differences, we successfully identified RSNs in our two helmet-restrained monkeys. Using the seed-based approach, we uncovered the fronto-parietal attention RSN, originally identified in anesthetized monkeys (Hutchison et al., 2011; Vincent et al., 2007). Using the ICA approach, we identified in the three animals, regardless of the head restraint system, 11 RSNs, comparable to those previously described in both anesthetized and awake monkeys (Hutchison et al., 2011; Moeller et al., 2009). In addition, the ICC analysis showed good inter-subject reproducibility for these 11 RSNs. Interestingly, the degree of inter-individual reliability in RSNs followed a pattern similar as the one recently described in humans (Mueller et al., 2013). Inter-individual reliability tended to be higher in primary cortices compared to association cortices. Inter-individual variability per se may therefore also have contributed to the variations seen in our data in addition to the head restraint system.

Overall, both data analyses allowed us to reveal RSNs regardless of the head restraint system. The seed-based approach proved a valuable tool but ICA may be the method of choice with non-invasive head restraint devices. ICA decomposes the signal and eliminates movement-related noise, thereby resulting in cleaner correlation maps.

#### Reduction and Refinement

We initiated the present study with the Reduction and Refinement requirements put forward by the European Directive 2010/63/EU in mind. Across the EU, monkeys can be submitted to no more than two moderate severity procedures such as surgical implants. Non-surgical head restraints downgrade brain imaging into a mild severity procedure. The vacuum helmet, like any non-surgical head restraint, therefore constitutes a substantial progress in terms of compliance with the Reduction requirement.

For the Refinement requirement, the picture is more mixed. The helmet does spare the animals the per- and post-surgery pain associated with head implants but this may not be a major refinement given the current, very efficient, management of surgical pain (Flecknell, 2008). Second, like Srihasam et al. (2010), we observed no bruising or swelling, as long as the pressure was kept at ~2 psi, but one monkey did show skin rashes (that receded with rest and prednisolone spray). Third, we detected no overt pain signs after helmet removal but this is to be taken with caution as headaches can easily go unnoticed in monkeys.

#### Helmet disadvantages and limits

The vacuum helmet used here presents two disadvantages. Cost-wise, the laser sintering technique is expensive; other solutions may be cheaper, e.g. individually-molded foam cradles (Howell et al., 2001) or thermoplastic masks (see <http://www.nc3rs.org.uk/researchportfolio/showcatportfolio.asp?id=319>). In our hands, the system also proved time-consuming, with one monkey still presenting ample movements after 12 months of training. Adding a restraining device (e.g. foam or bean bags) to limit body motion, as Howell et al. (2001) did, may reduce

the training period, and also limit the amplitude of movements during scanning.

Helmet systems have two other important limits that are worth noting. First, they entail more bite risks for the experimenters than the head post due to the handling they require around the animal's mouth. This explains why most imaging data published to date using helmet systems in awake monkeys have been collected in females or juvenile males (Srihasam et al., 2010, 2012; Howell et al., 2001; Murnane and Howell, 2010; present study). Second, helmet systems are adapted when neuroimaging is used on its own, or together with other non-invasive procedures such as systemic drug injections. In our opinion, they are not suitable when intra-cerebral devices such as recording electrodes or injection needles are needed. In the latter cases, head rotations or translation of 0.5 to 1 mm or degree, or a rupture of the suction seal, could lead to brain damage.

#### Conclusion

Head posts have been optimized thanks to decades of cooperation among research teams involved in monkey research. Comparatively, little effort has been invested in developing non-invasive head restraint systems. Here, we provide firm evidence that helmet restraint systems are viable for rs-fMRI in awake monkeys. We believe this evidence should encourage researchers worldwide to consider implementing helmet systems in the future. Though challenging, this endeavor is worth pursuing in order to precisely delimit the extent to which these systems can improve the welfare of non-human primates involved in neuroimaging studies without jeopardizing data quality.

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.068>.

#### Acknowledgments

We thank Ivan Balarsard and Emmanuel Procyk for performing monkey CE's surgery, Valérie Gaveau, Jean Christophe Comte, Danièle Ibarrola and Dominique Sappey-Marinié for their invaluable help with collecting imaging data, Camille Lamy for help with processing anatomical data, Cindy O'Mondays and Gang Chen for help with the statistical analyses, and Frederic Volland and Roméo Salemme for technical and engineering assistance. This work was funded by the French National Research Agency (ANR) ANR-08-BLAN-0068-1 grant. It was also supported by ANR grant no. RPV08085CSA, the NEURODIS Foundation and the James S. McDonnell Scholar award. It was performed within the framework of the LABEX CORTEX (ANR-11-LABX-0042) of Lyon University within the program "Investissements d'Avenir" (ANR-11-IDEX-0007) operated by the ANR.

#### Conflict of interest

The authors certify that no actual or potential conflict of interest in relation to this article exists.

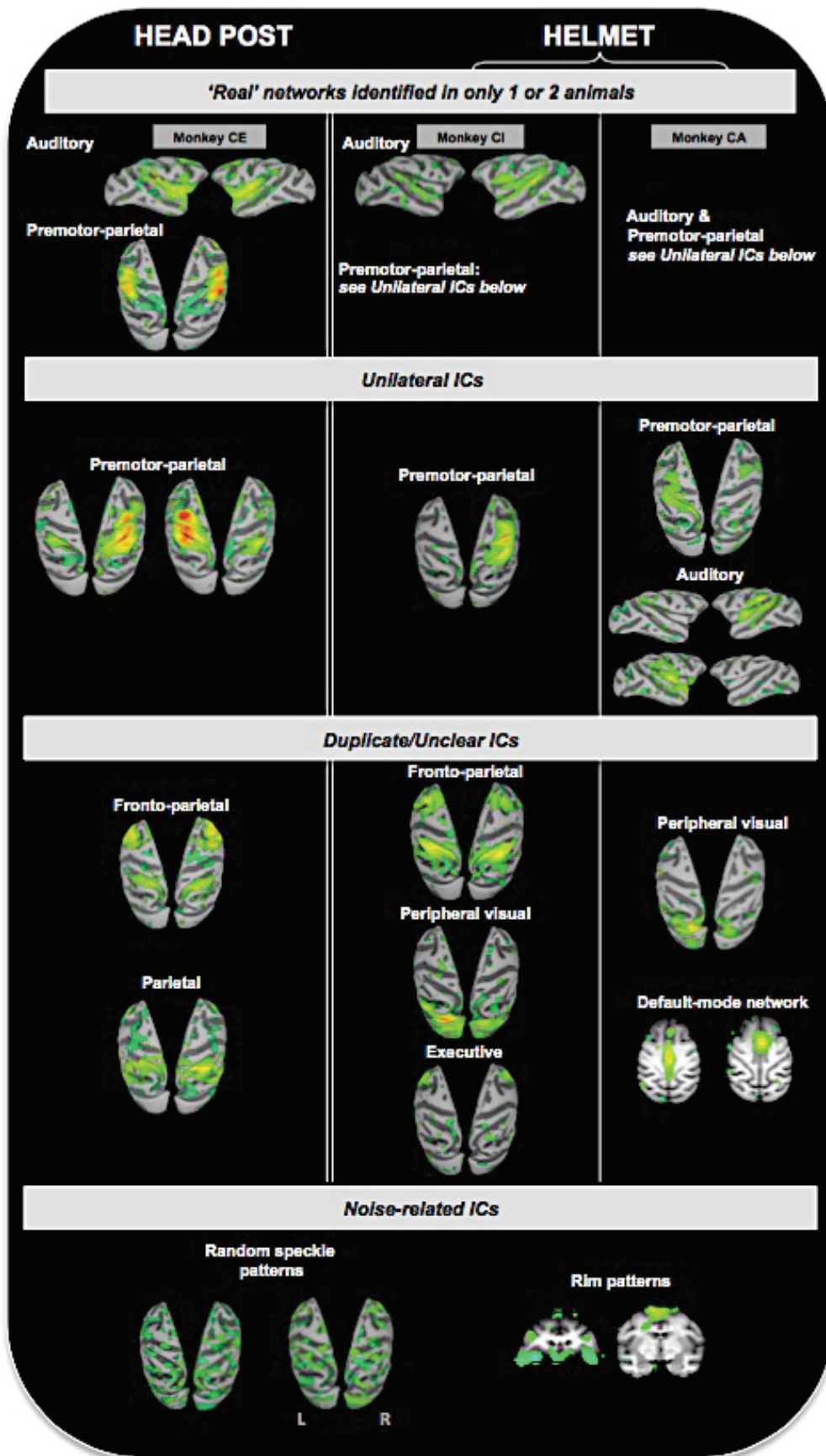
#### References

- Beckmann, C.F., Smith, S.M., 2004. Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging* 23, 137–152.
- Birn, R.M., 2012. The role of physiological noise in resting-state functional connectivity. *Neuroimage* 62, 864–870.
- Birn, R.M., Molloy, E.K., Patriat, R., Parker, T., Meier, T.B., Kirk, G.R., Nair, V.A., Meyerand, M.E., Prabhakaran, V., 2013. The effect of scan length on the reliability of resting-state fMRI connectivity estimates. *Neuroimage* 83C, 550–558.
- Chen, G., Wang, F., Dillenburg, B.C., Friedman, R.M., Chen, L.M., Gore, J.C., Avison, M.J., Roe, A.W., 2011. Functional magnetic resonance imaging of awake monkeys: some approaches for improving imaging quality. *Magn. Reson.* 30, 36–47.
- Chen, G., Saad, Z.S., Britton, J.C., Pine, D.S., Cox, R.W., 2013. Linear mixed-effects modeling approach to fMRI group analysis. *Neuroimage* 73, 176–190.
- Cox, R.W., 1996. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput. Biomed. Res.* 29 (3), 162–173.
- Dubowitz, D., Chen, D., Atkinson, D., 1998. Functional magnetic resonance imaging in macaque cortex. *Neuroreport* 9, 2213–2218.

- Flecknell, P., 2008. Analgesia from a veterinary perspective. *Br. J. Anaesth.* 101, 121–124.
- Goense, J.B.M., Whittingstall, K., Logothetis, N.K., 2010. Functional magnetic resonance imaging of awake behaving macaques. *Methods* 50, 178–188.
- Hadj-Bouziane, F., Bell, A.H., Knusten, T. a, Ungerleider, L.G., Tootell, R.B.H., 2008. Perception of emotional expressions is independent of face selectivity in monkey inferior temporal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 5591–5596.
- Hadj-Bouziane, F., Liu, N., Bell, A.H., Gothard, K.M., Luh, W.-M., Tootell, R.B.H., Murray, E.A., Ungerleider, L.G., 2012. Amygdala lesions disrupt modulation of functional MRI activity evoked by facial expression in the monkey inferior temporal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, E3640–E3648.
- Howell, L.L., Hoffman, J.M., Votaw, J.R., Landrum, A.M., Jordan, J.F., 2001. An apparatus and behavioral training protocol to conduct positron emission tomography (PET) neuroimaging in conscious rhesus monkeys. *J. Neurosci. Methods* 106, 161–169.
- Hutchison, R.M., Leung, L.S., Mirsattari, S.M., Gati, J.S., Menon, R.S., Everling, S., 2011. Resting-state networks in the macaque at 7 T. *Neuroimage* 56, 1546–1555.
- Kagan, I., Iyer, A., Lindner, A., Andersen, R.A., 2010. Space representation for eye movements is more contralateral in monkeys than in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 7933–7938.
- Logothetis, N.K., Guggenberger, H., Peled, S., Pauls, J., 1999. Functional imaging of the monkey brain. *Nat. Neurosci.* 2, 555–562.
- McLaren, D.G., Kosmatka, K.J., Oakes, T.R., Kroenke, C.D., Kohama, S.G., Matochik, J.A., Ingram, D.K., Johnson, S.C., 2009. A population-average MRI-based atlas collection of the rhesus macaque. *Neuroimage* 45, 52–59.
- Moeller, S., Nallasamy, N., Tsao, D.Y., Freiwald, W.A., 2009. Functional connectivity of the macaque brain across stimulus and arousal states. *J. Neurosci.* 6;29 (18), 5897–5909.
- Mueller, S., Wang, D., Fox, M.D., Yeo, B.T., Sepulcre, J., Sabuncu, M.R., Shafee, R., Lu, J., Liu, H., 2013. Individual variability in functional connectivity architecture of the human brain. *Neuron* 77 (3), 586–595.
- Murnane, K.S., Howell, L.L., 2010. Development of an apparatus and methodology for conducting functional magnetic resonance imaging (fMRI) with pharmacological stimuli in conscious rhesus monkeys. *J. Neurosci. Methods* 191, 11–20.
- Orban, G., 2002. Functional MRI in the awake monkey: the missing link. *J. Cogn. Neurosci.* 14, 965–969.
- Power, J.D., Barnes, K.A., Snyder, A.Z., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E., 2012. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage* 59, 2142–2154.
- Saleem, K.S., Logothetis, N.K., 2007. A combined MRI and Histology Atlas of the Rhesus Monkey Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic, London.
- Srihasam, K., Sullivan, K., Savage, T., Livingstone, M.S., 2010. Noninvasive functional MRI in alert monkeys. *Neuroimage* 51, 267–273.
- Srihasam, K., Mandeville, J.B., Morocz, I.A., Sullivan, K.J., Livingstone, M.S., 2012. Behavioral and anatomical consequences of early versus late symbol training in macaques. *Neuron* 73, 608–619.
- Stefanacci, L., Reber, P., Costanza, J., Wong, E., Buxton, R., Zola, S., Squire, L., Albright, T., 1998. fMRI of monkey visual cortex. *Neuron* 20, 1051–1057.
- Stoewer, S., Goense, J., Keliris, G., Bartels, A., Logothetis, N.K., Duncan, J., Sigala, N., 2012. An analysis approach for high-field fMRI data from awake non-human primates. *PLoS One* 7, e29697.
- Thomason, M.E., Dennis, E.L., Joshi, A.A., Joshi, S.H., Dinov, I.D., Chang, C., Henry, M.L., Johnson, R.F., Thompson, P.M., Toga, A.W., Glover, G.H., Van Horn, J.D., Gotlib, I.H., 2011. Resting-state fMRI can reliably map neural networks in children. *Neuroimage* 55, 165–175.
- Van Dijk, K.R., Hedden, T., Venkataraman, A., Evans, K.C., Lazar, S.W., Buckner, R.L., 2010. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *J. Neurophysiol.* 103, 297–321.
- Van Dijk, K.R., Sabuncu, M.R., Buckner, R.L., 2012. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *Neuroimage* 59, 431–438.
- Vincent, J.L., Patel, G.H., Fox, M.D., Snyder, A.Z., Baker, J.T., Van Essen, D.C., Zempel, J.M., Snyder, L.H., Corbetta, M., Raichle, M.E., 2007. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature* 447, 83–86.

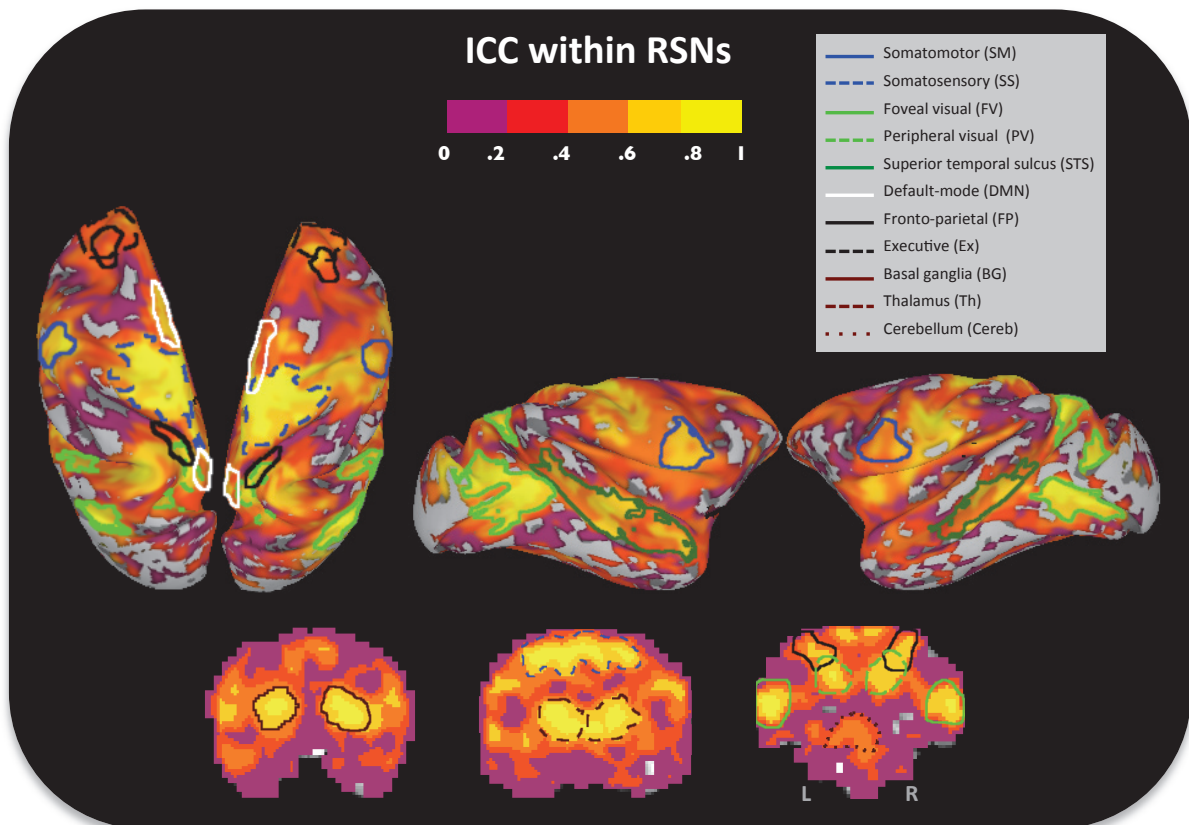
**Supplementary Material****Table S1.** Categorization of ICs identified by the ICA in each monkey.

	Monkey CE	Monkey CI	Monkey CA
<b>Total ICs</b>	<b>41</b>	<b>50</b>	<b>68</b>
Real networks	13	12	11
Duplicate/ Unclear ICs	2	3	3
Unilateral ICs	2	4	7
Noise-related ICs	24	31	47



**Figure S1.** Illustration of the 'real' networks identified by the ICA in the monkey with the head post and missing in one or both of the monkeys with the helmet, and examples of the other three categories of ICs: duplicate/unclear, unilateral and noise-related - The functional connectivity maps

are shown on inflated cortical surfaces (dorsal or lateral views) and coronal sections. Note that the premotor-parietal network identified as a 'real' bilateral network in monkey CE with the head post (left) was detected in the two monkeys with the helmet (monkey CI, middle and monkey CA, right) only as a unilateral network probably due to the noise associated with their more extensive movements. The same holds true for the auditory network, another of the 'real' networks that is missing in monkey CA, the least compliant of the animals with the helmet. Abbreviations: L = left and R = right hemispheres.



**Figure S2.** Inflated cortical surfaces and coronal sections showing the contours of the 11 'real' RSNs reliably identified in all animals superimposed on the ICC maps - The purple regions present low reproducibility across animals whereas the yellow regions show high reproducibility across animals. ICC scores were greater than 0.4 for the STS, DMN, FP, and Ex RSNs, superior to 0.6 for the SM, PV, and Cereb RSNs, and exceeded 0.8 for the SS and FV networks, which involved primary cortices, as well as for the subcortical Th and BG RSNs. Abbreviations: L = left and R = right hemispheres.

# Chapitre 8

## MODULATION NORADRÉNERGIQUE DE LA CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE AU REPOS

---

### É T U D E 4

---

#### **Boosting norepinephrine transmission triggers flexible reconfiguration of brain networks at rest**

Carole Guedj, Elisabetta Monfardini, Amélie J Reynaud, Alessandro Farnè, Martine Meunier,  
Fadila Hadj-Bouziane

(Article publié dans *Cerebral Cortex*)

#### *Points importants de l'article*

- Nous avons exploré l'effet de l'atomoxetine sur la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux de repos.
- Nous avons utilisé : 1/ une analyse en composantes indépendantes pour explorer l'effet de l'atomoxetine sur la connectivité fonctionnelle inter- et intra-réseaux, et 2/ une analyse par région d'intérêt pour se focaliser sur la connectivité fonctionnelle de la région du locus coeruleus (LC).
- La stimulation de la transmission noradrénergique via l'atomoxetine induisait une réorganisation des réseaux fonctionnels cérébraux à l'échelle du cerveau entier incluant : une modulation de la connectivité du réseau du tronc cérébral incluant le LC ; une diminution de la connectivité au sein des réseaux sensori-moteurs et entre les réseaux associatifs et sensori-moteurs.
- Le réseau fronto-pariétal de l'attention présentait un motif unique de changement de connectivité avec le réseau du tronc cérébral (incluant le LC), passant d'une corrélation négative à positive.
- Nous avons également montré que la région du LC augmentait sa connectivité avec des aires pariétales (notamment LIP) et avec l'amygdale, deux régions clés dans la détection des stimuli saillants de l'environnement.





ORIGINAL ARTICLE

# Boosting Norepinephrine Transmission Triggers Flexible Reconfiguration of Brain Networks at Rest

Carole Guedj<sup>1,2</sup>, Elisabetta Monfardini<sup>1,2,3</sup>, Amélie J Reynaud<sup>1,2</sup>,  
Alessandro Farnè<sup>1,2</sup>, Martine Meunier<sup>1,2</sup>, and Fadila Hadj-Bouziane<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ImpAct Team, Lyon Neuroscience Research Center, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon F-69000, France, <sup>2</sup>University UCBL Lyon 1, F-69000, France, and <sup>3</sup>Institut de Médecine Environnementale, Paris F-75007, France

Address correspondence to Carole Guedj and Fadila Hadj-Bouziane, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, ImpAct Team, 16 Avenue Doyen Lépine 69500 BRON, France. Emails: carole.guedj@inserm.fr; fadila.hadj-bouziane@inserm.fr.

C.G., M.M., and F.H.B. designed the experiment; C.G., M.M., and F.H.B. conducted the experiment; C.G. and F.H.B. analyzed the data; and C.G., E.M., A.R., A.F., M.M., and F.H.B. wrote the paper.

## Abstract

The locus coeruleus–norepinephrine (LC–NE) system is thought to act as a reset signal allowing brain network reorganization in response to salient information in the environment. However, no direct evidence of NE-dependent whole-brain reorganization has ever been described. We used resting-state functional magnetic resonance imaging in monkeys to investigate the impact of NE-reuptake inhibition on whole-brain connectivity patterns. We found that boosting NE transmission changes functional connectivity between and within resting-state networks. It modulated the functional connectivity pattern of a brainstem network including the LC region and interactions between associative and sensory–motor networks as well as within sensory–motor networks. Among the observed changes, those involving the fronto-parietal attention network exhibited a unique pattern of uncoupling with other sensory–motor networks and correlation switching from negative to positive with the brainstem network that included the LC nucleus. These findings provide the first empirical evidence of NE-dependent large-scale brain network reorganization and further demonstrate that the fronto-parietal attention network represents a central feature within this reorganization.

**Key words:** atomoxetine, fronto-parietal network, locus coeruleus, monkey, resting-state fMRI

## Introduction

The locus coeruleus–norepinephrine (LC–NE) system is thought to act at synaptic, cellular, microcircuit, and network levels and modulate sensory–motor responses and prefrontal cortex activity to facilitate cognitive functions, including attention, emotion, decision-making, motivation, learning and memory (Aston-Jones et al. 1999; Berridge and Waterhouse 2003; Corbetta et al. 2008; Kehagia et al. 2010; Arnsten et al. 2012; Sara and Bouret 2012). Based on neuronal properties revealed in animal models (Aston-Jones et al. 1991; Rajkowski et al. 1994; Bouret and Sara 2004), it has been proposed that the LC–NE system acts as an “interrupt” signal (Dayan and Yu 2006) or

“network reset” signal (Bouret and Sara 2005) that allows flexible reconfiguration of brain networks to adapt and respond appropriately to the current context (Servan-Schreiber et al. 1990; Aston-Jones and Cohen 2005). The challenge is to understand how such a specific effect arises from the “nonspecific”, widely distributed, ascending projections of the LC–NE system.

Here, we sought to provide evidence for NE-dependent whole-brain network reconfiguration. All theories about LC–NE function being based on data acquired in animal models (rodents and non-humans primates), we conducted this study in monkeys. We used the whole-brain approach afforded by functional magnetic resonance imaging (fMRI) to assess

NE-dependent brain network reconfiguration. We focused on the resting-state condition to eliminate any task-specific changes and to circumvent confounds that can complicate interpretation of task-based studies. We measured changes in functional connectivity induced by intramuscular injections of atomoxetine (ATX, 0.5 mg/kg). ATX is currently used in the pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder (Swanson et al. 2006; Garnock-Jones and Keating 2010). It has been shown to affect dopamine levels in prefrontal cortex (Morón et al. 2002) and could also potentially affect NMDA transmission (Di Miceli and Gronier 2015). Its main action, however, is to increase extracellular levels of NE by occupying the presynaptic norepinephrine-reuptake transporters (Wong et al. 1982; Bymaster et al. 2002; Swanson et al. 2006). It also improves the LC signal-to-noise ratio and modulates the coupling between the LC and cortical regions (Bari and Aston-Jones 2013).

A few functional connectivity studies have tested the effects of NE modulators in humans and rats at rest (Easton et al. 2007; Marquand et al. 2012; Farr et al. 2014; Metzger et al. 2015), but none has investigated interactions between and within large brain networks to reveal putative network reorganization mediated by the LC-NE system. Our objective was to measure the changes in brain activity pattern following ATX injection. We reasoned that ATX would enhance NE availability within several brain regions while reducing LC activity via inhibitory autoreceptors and induce large-scale brain network reconfigurations. To test this hypothesis, we assessed ATX-induced changes in (1) the interactions within and between associative, sensory-motor and subcortical brain networks, and (2) the functional connectivity pattern of the brainstem region including the LC.

## Methods

### Subjects

Three female rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) were examined in the study: CE (age, 10 years; weight, 5.5 kg), CA (12 years; 5.5 kg), and CI (5 years, 6 kg). CE underwent surgery under anesthesia during which a plastic head post was secured by plastic screws and bone cement on its skull. CA and CI were tested with a non-invasive head-restrained helmet system (Hadj-Bouziane et al. 2014).

### Ethics

This study was conducted in strict accordance with Directive 2010/63/UE of the European Parliament and the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, enacted into French law in February 2013. The project was authorized by the French Ministry for Higher Education and Research (project no. 20-12-0401-005) in accordance with the French transposition texts of Directive 2010/63/UE. This authorization was based on ethical evaluation by the French Committee on the Ethics of Experiments in Animals (C2EA) CELYNE registered at the national level as C2EA number 42.

### Drug Administration

ATX (0.5 mg/kg, Tocris Bioscience, Ellisville, MO), an inhibitor of NE reuptake, or saline (control condition) injections was administered intramuscularly 1 h before the scanning session. In monkeys, ATX, at the dose of 0.5 mg/kg, induces an estimated 94% of NE-reuptake transporters occupancy (Takano et al. 2009)

and improves working memory without side effects (Gamo et al. 2010). There was at least a 1-week washout period between saline or ATX injections. ATX was diluted in sterile saline immediately prior to injection. Monkeys received either 0.1 ml/kg ATX solution or 0.5 ml of saline.

### Scanning Procedures

Before each scanning session, an exogenous contrast agent (Feraheme<sup>®</sup>, 10 mg/kg) was injected into the saphenous vein to increase the contrast-to-noise ratio and optimize the localization of the fMRI signal. During the scans, the alert monkey was placed into the magnet bore in the dark. Imaging data were collected on a 1.5 T MAGNETOM scanner (Siemens AG, Erlangen, Germany). Functional data from the whole brain were acquired with a gradient echo sequence lasting 13.33 min and a custom-made 9-cm receive surface coil (Rapid Biomed) (TR = 2 s; TE = 27 ms;  $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$ ; 400 TRs per run). These long-lasting runs ensure high test-retest reliability scores (Birn et al. 2006). A total of 6 imaging runs were acquired over 2 or 3 different days for each monkey per condition (ATX and saline conditions). Monkeys were rewarded only in between runs.

### Preprocessing

Data were preprocessed using the AFNI software (Cox 1996). The preprocessing pipeline included despiking, motion correction, and temporal filtering to extract the spontaneous slowly fluctuating brain activity (0.01–0.1 Hz). Data from all three monkeys were then realigned to the INIA 19 rhesus monkey template containing tissue probability maps and cortical and sub-cortical parcellation maps based on the NeuroMaps atlas (Rohlfing et al. 2012; <http://nitrc.org/projects/inia19/>). Finally, a linear regression was applied to remove nuisance variables (the six parameter estimates for head motion, and the cerebrospinal fluid and white matter signals from the INIA 19 segmentation, including regions of the brainstem). Spatial smoothing with a 6-mm FWHM Gaussian kernel was applied to the output of the regression.

### Estimated Brain Motion and Temporal Signal-to-noise Ratio

For each animal, we extracted the estimated brain movements (three rotations and three translations) based on a motion correction algorithm. We computed absolute values of volume-to-volume displacements normalized to the first volume for each run (Power et al. 2012; Van Dijk et al. 2012). We then standardized each value across conditions for each motion type and monkey. We computed the mean value per run and averaged these values across volumes and motion types. To investigate the effect of ATX on estimated motion, we performed a linear mixed model, using pharmacological condition as fixed factor and monkey as random factor.

For each animal and each run, we also quantified the temporal signal-to-noise ratio as the ratio of the mean signal in each voxel to the temporal standard deviation using a whole brain mask. To investigate the effect of ATX on temporal signal-to-noise ratio, we used a linear mixed model using pharmacological condition as fixed factor and monkey as random factor.



### Impact of ATX Injections on Brain Activity Pattern

Figure 1 illustrates an overview of the three steps taken to characterize the impact of ATX injections on resting-state functional connectivity. We focused on changes between and within large-scale brain networks common to all three animals after ATX injection and therefore run the following analyses at the group level.

#### 1- Identification of Resting-State Networks (RSNs) Using Independent Component Analysis

We performed the probabilistic independent component analysis approach using the FMRIB Software Library’s MELODIC toolbox on the full dataset, obtained by temporally concatenating across subjects and conditions (Schmithorst and Holland 2004; Calhoun et al. 2009 for review) to create a single four-dimension dataset decomposed into 20 independent components. Thirteen resting-state networks exhibited the typical bilateral pattern of resting state ‘real’ networks (Moeller et al. 2009). The remaining seven networks were either ‘unilateral’ (asymmetrical networks overlapping ‘real’ networks) or ‘noise-related’ (random speckle patterns and rim patterns) (Moeller et al. 2009; Hadj-Bouziane et al. 2014). Figure 2 presents the 13 ‘real’ networks, with Z-scores thresholded for visualization purposes with an alternative-hypothesis testing approach at  $p < 0.5$ .

#### 2- Effect of ATX on Functional Connectivity within Networks

We investigated the differences in spatial extent and/or intensity on the thirteen real networks between ATX versus saline (control) conditions using FMRIB Software Library’s dual regression that allows for voxel-wise comparisons of resting-state fMRI (Filippini et al. 2009; Zuo et al. 2010). Note that the effect of ATX was also assessed on the seven networks that were discarded to check for any unspecific effect. This method uses the group-level spatial maps in a linear model fit against the separate fMRI datasets and provides timeseries for each component to estimate individual spatial maps (one per subject and per run). To assess the effect of ATX on the functional connectivity within RSNs, we applied FMRIB Software Library’s randomise permutation-testing analysis, a non-parametric permutation test (5000 permutations performed within each subject), to

detect significant voxel-wise differences in spatial maps across pharmacological conditions for the three animals. Given the null hypothesis that the labels (saline and ATX) are arbitrary, we compared the distribution of values obtained when the labels are permuted (Winkler et al. 2014). We addressed the issue of multiple comparisons by controlling for false positives using a threshold-free cluster enhancement technique (Smith and Nichols 2009) associated with a family-wise error correction of  $p$ -values to create all the statistical maps.

#### 3-Effect of ATX on the functional coupling between networks

To investigate the effect of ATX on the temporal relationships among networks, we used the “FSLNets” package (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLNets>) implemented in Matlab. The first step consisted of creating matrices of partial correlations to estimate only the direct connection strengths (L1-regularized partial correlation with lambda value of 100) between all RSNs for each subject and each run based on time series generated by the dual-regression. Resulting Fisher’s  $r$  correlation coefficients were Z-transformed and corrected for temporal autocorrelation using an autoregressive model AR(1) that calculate effective degrees of freedom for temporally smoothed data. Finally, to test the effect of ATX on the network interactions, we applied a cross-subject/run general linear model (including the three animals) with inference using FMRIB Software Library’s randomise permutation-testing tool (5000 permutations performed within each subject) to compare the distribution of values obtained when the labels are permuted. Results were corrected for false-positive errors using  $p < 1/N = 0.0119$ , where  $N$  was the number of possible comparisons. Given our small sample size that by itself makes Type II errors more likely, such correction is less likely to increase the risk of Type II errors (i.e., false negatives, e.g., Rothman 1990; Bassett and Lynall 2013). For visualization purposes, we created partial correlation matrices separately for each condition (ATX and saline) by averaging correlation scores across subjects and runs.

#### 4- Effect of ATX on the Functional Connectivity of a Brainstem Region Including the LC

The effect of ATX was assessed on the functional connectivity of brainstem region including the LC. The LC nucleus was

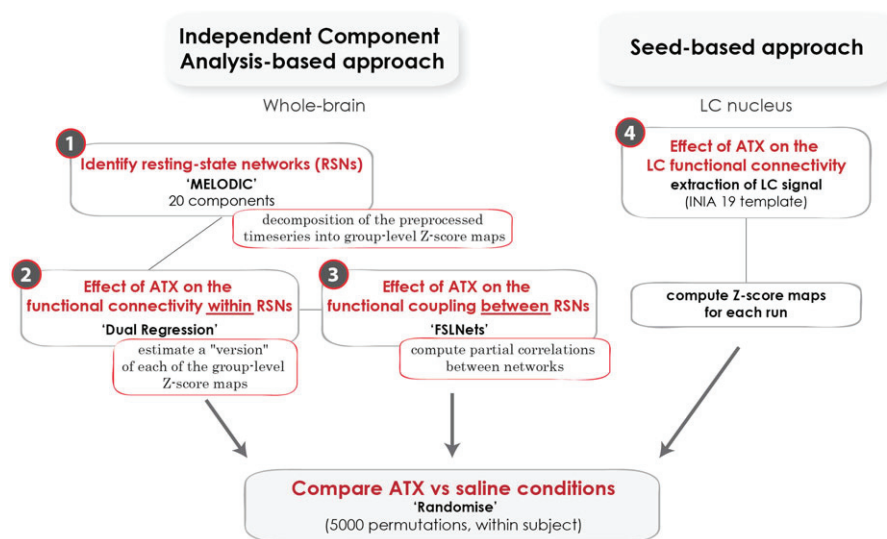
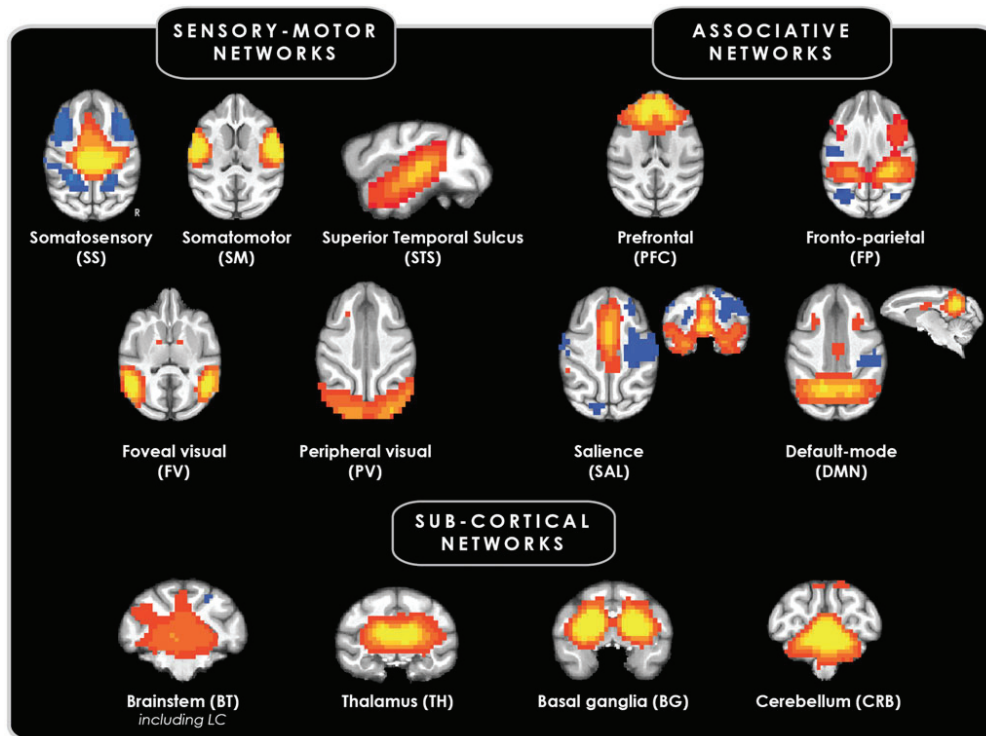


Figure 1. Resting-state data analysis overview: impact of ATX injections on large-scale brain networks.



**Figure 2.** Resting-state networks identified by independent component analysis overlaid on the INIA19 brain-segmented monkey template. The identified networks were classified into three categories: associative, sensory–motor, and subcortical. Warm colors correspond to positive correlations and cool colors to negative correlations. Abbreviation: R = right hemisphere.

identified based on the INIA19 atlas segmentation. For each animal and each run, we computed the correlation maps from each seed region (LC left and right) and converted the resulting correlation coefficients using Fisher’s  $r$ -to- $Z$  transformation. We then averaged them to yield the mean bilateral functional connectivity map of interest. Finally, to test the effect of ATX on the functional connectivity map of this region, we applied a cross-subject/run general linear model with inference using FMRIB Software Library’s randomise permutation-testing tool (5000 permutations performed within each subject). Results were corrected for multiple testing by applying both threshold-free cluster enhancement technique and family-wise error correction. A neighboring region of the LC nucleus in the brainstem was also selected as a control region. The effect of ATX on the functional connectivity of this region was also assessed (Supplementary material, Figure S1).

## Results

We checked for any effect of ATX on estimated brain motion and temporal signal-to-noise ratio during scans but found no differences between pharmacological conditions (ATX versus saline) [estimated brain motion:  $\chi^2 = 0.0003$ ,  $p = 0.99$ ; temporal signal-to-noise ratio:  $\chi^2 = 1.44$ ,  $p = 0.23$ ]. The functional connectivity patterns were then compared between conditions by both independent component analysis and seed-based analysis.

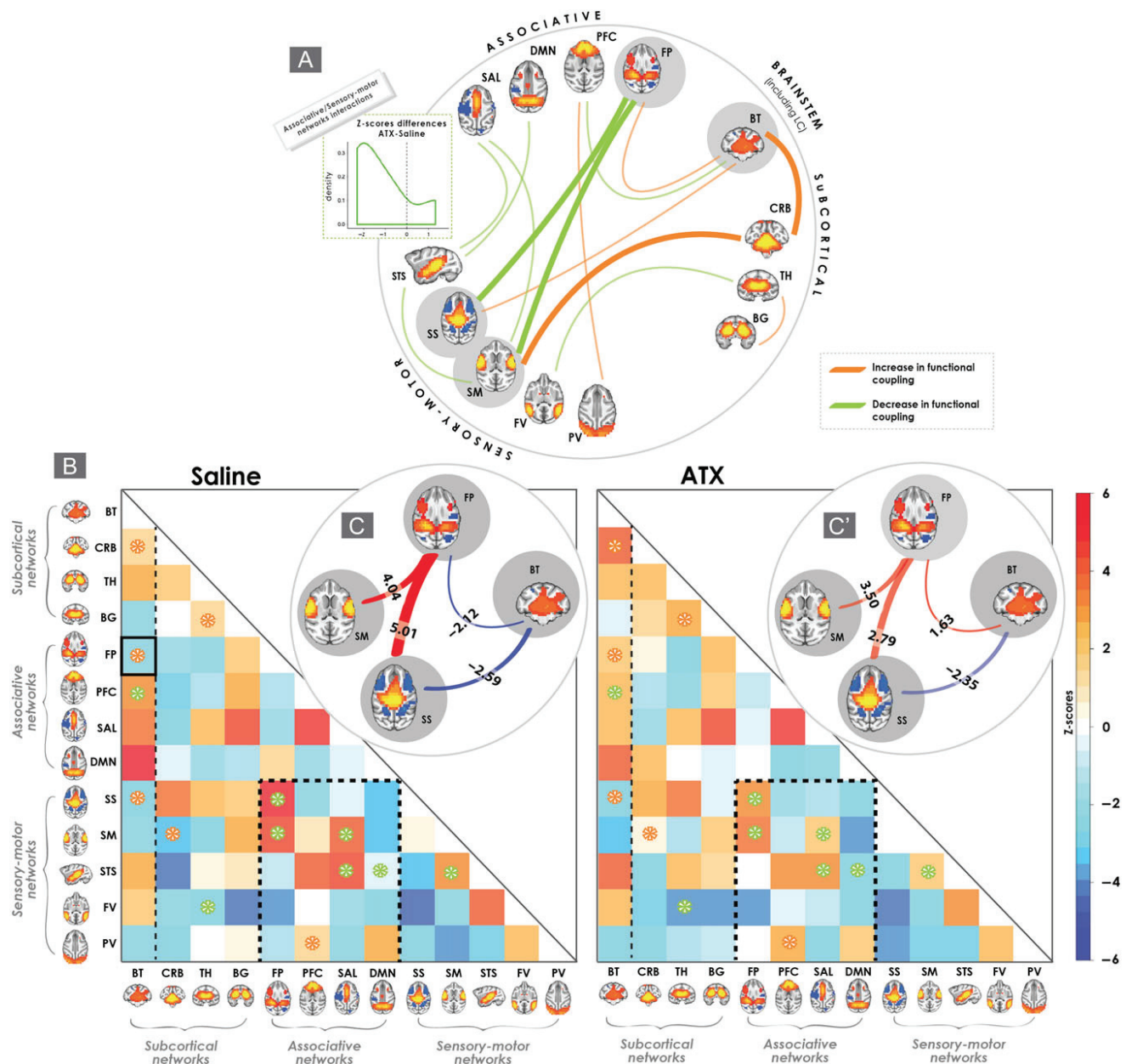
### Resting-State Networks Revealed by Independent Component Analysis

Using the probabilistic independent component analysis approach, we decomposed the full fMRI dataset into 20 ICs.

Figure 2 illustrates the 13 group-average RSNs revealed across monkeys and conditions (saline and ATX). They included nine cortical networks and four subcortical networks. The nine cortical networks comprised four associative networks: the default-mode network, the prefrontal network, the saliency network (encompassing the amygdala), and the fronto-parietal network (linking the lateral intraparietal area to the frontal eye fields), and five sensory–motor networks: the somatosensory, somatomotor, peripheral visual, foveal visual and superior temporal sulcus networks. The four subcortical networks comprised: the basal ganglia, thalamic and cerebellar networks, plus a brainstem network including the LC region.

### ATX-induced Reconfigurations within and Between Independent Component Analysis-identified Resting State Brain Networks

First, we examined the functional connectivity between resting state brain networks following ATX injection. Injection of ATX significantly modified the functional coupling of the independent component analysis-identified brainstem network including the LC region with four other RSNs (Fig. 3B). Specifically, functional coupling with the fronto-parietal, somatosensory, and cerebellar networks increased, whereas functional coupling with the prefrontal network decreased. Among these changes, only the functional coupling between the brainstem and the fronto-parietal network exhibited a shift from negative in the saline condition to positive after ATX administration. Boosting NE transmission also reduced virtually all interactions between associative and sensory–motor networks (Fig. 3A, green lines). We computed the density plot of the significant Z-score differences between ATX and saline conditions for the



**Figure 3.** Functional coupling between independent component analysis-identified resting-state networks (RSNs) in ATX versus saline conditions. (A) Overview of the functional coupling changes between the 13 RSNs. Line thicknesses reflect the correlation strength of the ATX-induced changes. (B) Correlation matrices in both saline (left) and ATX (right) conditions illustrating the interactions between RSNs. Warm colors correspond to positive correlations and cool colors to negative correlations. \* = significant changes ( $p < 1/N$ , false-positive correction). (C, C') Inserts illustrate the ATX-induced changes among the brainstem, fronto-parietal, and two sensory-motor networks. Line thicknesses reflect the correlation strength (with corresponding Z-scores). ATX injection modulated the functional coupling of the subcortical network including the LC and decreased the functional coupling between associative and sensory-motor networks. The fronto-parietal network, negatively correlated with the brainstem network including the LC region in the saline condition, switched to a positive correlation under ATX. Abbreviations: ATX = atomoxetine, BG = basal ganglia, BT = brainstem, CRB = cerebellum, DMN = default-mode network, FP = fronto-parietal, FV = foveal visual, PFC = prefrontal cortex, PV = peripheral visual, SAL = salience, SM = somatomotor, SS = somatosensory, STS = superior temporal sulcus, and TH = thalamus.

associative/sensory-motor network interactions and found a negative shift (Fig. 3A, insert). Among these changes, we found that the functional coupling of the fronto-parietal network significantly decreased with two sensory-motor networks, the somatosensory and the somatomotor networks, but remained positive (Fig. 3C and C'). The functional coupling of the saliency network encompassing the amygdala with the superior temporal sulcus and somatomotor networks decreased, as did the functional coupling between the default mode and the superior temporal sulcus networks. Only the functional

coupling between the prefrontal network and the peripheral visual network increased following ATX injection. Finally, other more modest effects of ATX were found between sensory-motor networks and subcortical structures that included the basal ganglia, the thalamic and the cerebellar networks (Fig. 3B).

Second, we examined the functional connectivity within resting state brain networks following ATX injection. ATX injection led to a significant decrease in correlation strength within one associative network (the fronto-parietal network)



and within four sensory-motor networks (the somatosensory, somatomotor, superior temporal sulcus and peripheral visual networks, (Fig. 4, Table S1, all  $p$ -values < 0.05).

Collectively, our results show that ATX injection switched functional connectivity between the brainstem network including the LC region and the fronto-parietal network from negative to positive, while attenuating the positive functional coupling between associative and sensory-motor networks and within sensory-motor networks.

### ATX-induced Changes Revealed by a Brainstem Region Including the LC

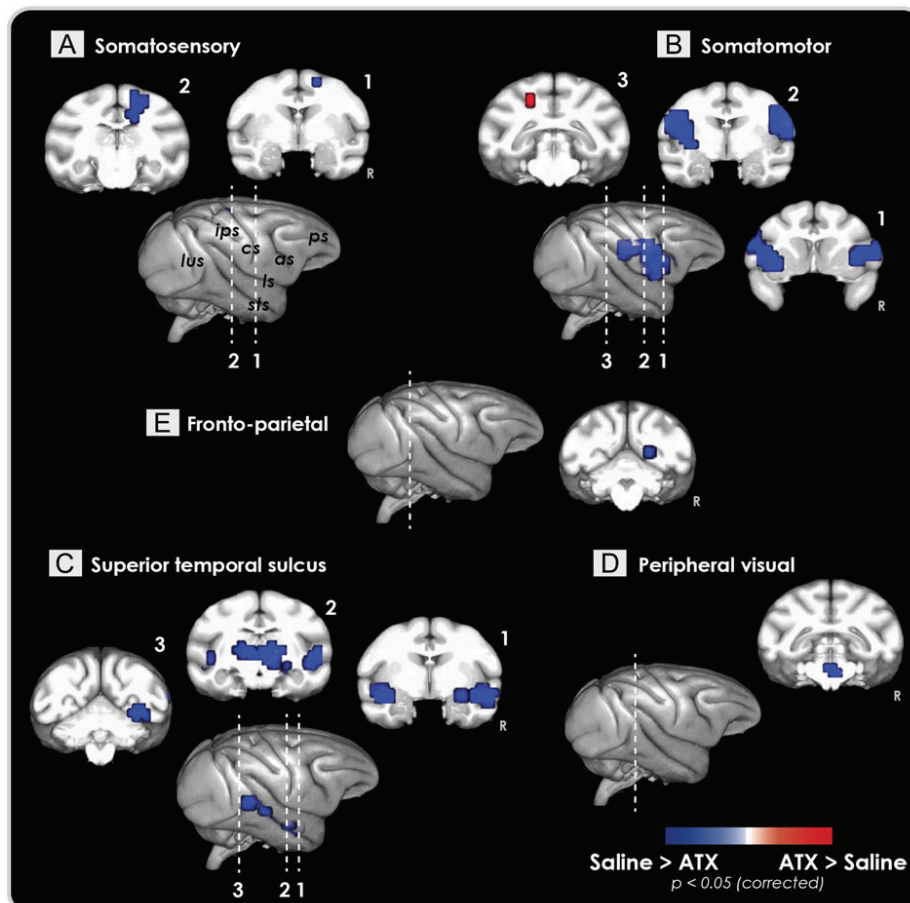
A seed-based approach (Fig. 5) revealed that ATX significantly increased the correlation strength between the brainstem region including the LC and a set of brain areas, comprising the amygdala, a large cluster including the lateral and ventral intraparietal areas, as well as clusters in the superior temporal sulcus and ventral somatosensory regions (all  $p$ -values < 0.05, Table S2). Importantly, these changes were not present when another brainstem region, excluding the LC, was selected, suggesting that the effect reported here do not reflect a global feature of the lower brainstem nuclei (Supplementary material, Figure S1).

### Discussion

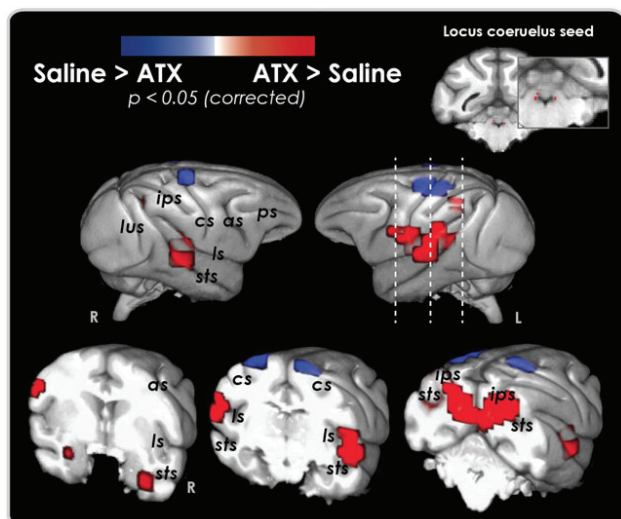
Activity of noradrenergic LC neurons is believed to induce brain network reconfigurations to flexibly regulate cognitive functions critical for adaptive behavior (Aston-Jones and Cohen 2005; Bouret and Sara 2005; Yu and Dayan 2005). To directly test this hypothesis while eliminating any task-specific changes and limiting confounds that can complicate interpretation, we enhanced NE transmission using ATX and examined ensuing changes in resting-state functional connectivity in monkeys. Boosting NE transmission led to reorganization of brain activity between and within multiple RSNs. It changed: (1) the functional connectivity pattern of a brainstem network that included the LC region, (2) the interactions between associative and sensory-motor networks and (3) the correlation within sensory-motor networks. The fronto-parietal network appeared to be at the heart of most decisive changes following ATX administration, possibly driving ATX-induced reorganization of sensory-motor networks.

### Boosting NE Transmission Induces Extensive Brain Network Reorganizations

ATX acts by preventing the reuptake of NE, leading to an increase of the post-synaptic effect of LC activation in each



**Figure 4.** Functional connectivity within five independent component analysis-identified resting-state networks in ATX versus saline conditions. (A) Somatosensory network. (B) Somatomotor network. (C) Superior temporal sulcus network. (D) Peripheral visual network. (E) Fronto-parietal network. Regions that displayed a significant increase in correlation strength after ATX injection are shown in red, whereas those that displayed a significant decrease in correlation strength after ATX injection are shown in blue ( $p < 0.05$ , family-wise error-corrected). ATX injection induced decreases of functional connectivity of four sensory-motor networks and the fronto-parietal network. Abbreviations: as = arcuate sulcus, ips = intraparietal sulcus, ls = lateral sulcus, lus = lunate sulcus, ps = principalis sulcus, sts = superior temporal sulcus; ATX = atomoxetine; R = right hemisphere.



**Figure 5.** Functional connectivity pattern of a brainstem region including the LC in ATX versus saline conditions. Regions that displayed a significant increase in correlation strength after ATX injection are shown in red, whereas those that displayed a significant decrease in correlation strength after ATX injection are shown in blue ( $p < 0.05$ , family-wise error-corrected). ATX injection increased the functional connectivity between the brainstem region including the LC and parietal areas, the amygdala, and somatosensory regions. Abbreviations: as = arcuate sulcus, ips = intraparietal sulcus, ls = lateral sulcus, lus = lunatic sulcus, ps = principalis sulcus, sts = superior temporal sulcus; ATX = atomoxetine; R = right hemisphere.

target area. The LC nucleus is a privileged site of action for ATX as it contains the highest density of NE-reuptake transporters in the brain (Smith et al. 2006). The resulting increase in NE concentration following ATX injection is also expected to act on inhibitory autoreceptors (Aghajanian et al. 1977) and reduce LC activity (Bari and Aston-Jones 2013). Bari and Aston-Jones (2013) found that systemic ATX injection in rats modified both LC responses and the coupling between the LC and cortical activity. Previous studies have also shown that ATX injection increased the level of NE in different brain regions innervated by the LC, including the prefrontal cortex (Bymaster et al. 2002; Seneca et al. 2006). Here, we first show that boosting NE transmission impacted the functional connectivity pattern of the brainstem network including the LC region. Following ATX injection, the brainstem network encompassing the LC region displayed enhanced functional coupling with the fronto-parietal, somatosensory, and cerebellar networks, and decreased functional coupling with the prefrontal network. Among associative networks, the saliency, prefrontal, and default mode networks, exhibited a positive correlation in the control (saline) condition. The fronto-parietal network stood out as the sole associative network negatively correlated with the brainstem network including the LC region in the normal (saline) condition switching to a positive correlation under ATX. Second, we found that ATX decreased the functional connectivity between associative and sensory-motor networks, and in particular between the fronto-parietal network and the somatomotor and somatosensory networks. The widespread down-regulation of functional connectivity between associative and sensory-motor areas may reflect a decrease in cerebral blood flow in sensory-motor areas, as shown in anesthetized rats after both ATX and methylphenidate administration (Easton et al. 2007, 2009). Finally, boosting NE transmission led to local changes within sensory-motor networks, decreasing their functional connecting. These changes resemble those

reported within somatomotor and visual RSNs following the administration of the NE/dopamine reuptake inhibitor methylphenidate (Mueller et al. 2014).

Altogether, the cascade of events following enhanced NE transmission, reported here for the first time, reflects the complex influence of neuromodulators on large brain network activity. This influence likely results from a dynamic and complex interplay of an enhanced NE availability within the post-synaptic clefts of target regions and the down-regulation of LC activity via inhibitory autoreceptors on brain connectivity pattern. Previous studies have shown that the LC-NE system modulates synchronous oscillatory activity in several brain regions (Delagrangé et al. 1993; Walling et al. 2011). Changes in synchronous oscillatory activity are thought to reflect changes in neuronal interaction among interconnected networks (Fries 2005). Although the precise relationship between neural activity and hemodynamic response is still unclear, it is possible that the changes in functional connectivity that we reported here reflect changes in neuronal coherence between and within these brain networks. Using a whole brain approach, we demonstrate that boosting NE transmission influences the dialog between large-brain scale networks at different levels by adjusting the functional connectivity between brainstem regions and associative networks, between associative and sensory-motor networks as well as within sensory-motor networks.

### Zooming into the Functional Connectivity Pattern of a Region-of-Interest Including the LC

We also examined the functional coupling of a brainstem region-of-interest including the LC based on the INIA 19 segmented atlas (Rohlfing et al. 2012) after regressing out the signal from the ventricles. Following ATX administration, we found that the functional coupling of this seed increased with a set of structures, including the amygdala, and the lateral intraparietal and ventral intraparietal areas in the intraparietal sulcus. Both of these regions receive dense projections from the LC (Fuxe et al. 1968; Gatter and Powell 1977; Jones and Moore 1977; Moore and Bloom 1979; Foote et al. 1983) and have both been suggested to participate in the LC-NE dependent brain state reconfiguration to optimally interact with the environment (Corbetta et al. 2008; Markovic et al. 2014). Our results provide empirical evidence of an enhanced functional coupling among these regions following a boost in NE transmission. As discussed above, ATX injection increases NE availability within the post-synaptic clefts of the target regions and down-regulate LC activity via inhibitory autoreceptors. Our results show that these mechanisms modulate the pattern of activity between a brainstem region including the LC and cortical regions.

ATX may also directly affect NE-reuptake transporters within other brainstem nuclei such as the raphe nuclei (Smith et al., 2006) and act on NMDA receptors, when administered at clinically relevant doses (Udvardi et al. 2013; Di Miceli and Gronier 2015). Also, although ATX at low doses such as 0.3 mg/kg increases NE extracellular concentration twice as much as dopamine extracellular concentrations in the prefrontal cortex (Bymaster et al. 2002; Upadhyaya et al. 2013), a contribution of dopamine transmission in the observed network reorganization cannot be excluded. The recent development of NE-selective positron emission tomography radiotracers such as the  $\alpha 2$ -selective  $^{11}\text{C}$ -Yohimbine (Nahimi et al. 2015) may help clarify this issue in the future.

### Possible Implications for the Role of NE Transmission on Cognitive Functions

Previous behavioral studies have shown that boosting NE transmission affect a wide range of cognitive functions, including attention, emotion, decision-making, motivation, learning and memory (Aston-Jones et al. 1999; Berridge and Waterhouse 2003; Corbetta et al. 2008; Kehagia et al. 2010; Arnsten et al. 2012; Sara and Bouret 2012). These effects have been mostly associated with NE-mediated changes locally in particular within the prefrontal cortex (e.g. Aston-Jones and Cohen 2005; Bouret and Sara 2005; Robbins and Arnsten 2009). In line with theoretical models, here we provide empirical evidence that boosting NE transmission lead to large-scale changes, including changes within and between large-scale brain networks. While the changes reported here have been found at rest, similar mechanisms could also accompany behavioral changes following enhanced NE transmission in a specific manner depending on the cognitive process at play. For instance, our findings nicely fit with the theoretical framework proposing LC-NE-mediated changes associated with attention reorientation (Corbetta et al. 2008). In addition, it has been suggested that NE-dependent regulation of neural activity within sensory cortices enhances sensory processing by improving signal-to-noise ratio, which in turn reduces distractible behaviors and refocuses attention to salient stimuli (Berridge and Waterhouse 2003). A recent monkey electrophysiological study found that a reduction in coherence between V4 visual area neurons was associated with attentional shifts (Cohen and Maunsell 2009; Mitchell et al. 2009), particularly in the low-frequency range (<5 Hz). Given that electrophysiological evidence suggests that resting-state fMRI signals are best correlated with slow cortical potentials (Lu et al. 2007; He et al. 2008), could these changes in both brain network organization and in the low-frequency range be associated with attentional processes dependent on the LC-NE system? This speculation provides a challenging question to be answered in future studies. Combining pharmacological manipulations with whole-brain fMRI provides a powerful tool to better understanding the influence of neuromodulators on brain states.

### Conclusions and Functional Significance of the Results

Here, we provide the first empirical evidence that enhanced NE transmission induces large-scale reorganization of the brain networks. Despite the nonspecific nature of LC-NE projections, the tuning of functional connectivity reported here is in accord with the notion that neuromodulators changes the dynamics of cortical networks and provide the brain with a complex and dynamic yet contextually specific palette of brain states (Harris and Thiele 2011), allowing us to interact optimally with our environment in a context-dependent way.

### Supplementary Material

Supplementary material can be found at: <http://www.cercor.oxfordjournals.org/>

### Funding

French National Research Agency (ANR) (ANR-14-CE13-0005-1) grant. It was also supported by the NEURODIS Foundation and the James S. McDonnell Scholar award. It was performed within

the framework of the LABEX CORTEX (ANR-11-LABX-0042) of Lyon University within the program “Investissements d’Avenir” (ANR-11-IDEX-0007) operated by the ANR.

### Notes

We thank Ivan Balansard and Emmanuel Procyk for performing monkey surgery, Danielle Ibarrola for invaluable help with collecting imaging data, and Frédéric Volland, Gislène Gardechaux, and Roméo Salemme for technical and engineering assistance. *Conflict of Interest*: None declared.

### References

- Aghajanian GK, Cedarbaum JM, Wang RY. 1977. Evidence for norepinephrine-mediated collateral inhibition of locus coeruleus neurons. *Brain Res.* 136:570–577.
- Arnsten AFT, Wang MJ, Paspalas CD. 2012. Neuromodulation of thought: flexibilities and vulnerabilities in prefrontal cortical network synapses. *Neuron.* 76:223–239.
- Aston-Jones G, Chiang C, Alexinsky T. 1991. Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance. *Prog Brain Res.* 88: 501–520.
- Aston-Jones G, Cohen JD. 2005. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci.* 28:403–450.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. 1999. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry.* 46:1309–1320.
- Bari A, Aston-Jones G. 2013. Atomoxetine modulates spontaneous and sensory-evoked discharge of locus coeruleus noradrenergic neurons. *Neuropharmacology.* 64:53–64.
- Bassett DS, Lynall M-E. 2013. Network methods to characterize brain structure and function. In: *Cognitive Neurosciences: The Biology of the Mind*, pp. 1–27.
- Berridge CW, Waterhouse BD. 2003. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev.* 42:33–84.
- Birn RM, Diamond JB, Smith MA, Bandettini PA. 2006. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *NeuroImage.* 31:1536–1548.
- Bouret S, Sara SJ. 2004. Reward expectation, orientation of attention and locus coeruleus-medial frontal cortex interplay during learning. *Eur J Neurosci.* 20:791–802.
- Bouret S, Sara SJ. 2005. Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends Neurosci.* 28:574–582.
- Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW. 2002. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 27:699–711.
- Calhoun VD, Liu J, Adali T. 2009. A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. *NeuroImage.* 45:S163–S172.
- Cohen MR, Maunsell JHR. 2009. Attention improves performance primarily by reducing interneuronal correlations. *Nat Neurosci.* 12:1594–1600.



- Corbetta M, Patel G, Shulman GL. 2008. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*. 58:306–324.
- Cox RW. 1996. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res Int J*. 29:162–173.
- Dayan P, Yu AJ. 2006. Phasic norepinephrine: a neural interrupt signal for unexpected events. *Netw Bristol Engl*. 17:335–350.
- Delagrèze P, Canu MH, Rougeul A, Buser P, Bouyer JJ. 1993. Effects of locus coeruleus lesions on vigilance and attentive behaviour in cat. *Behav Brain Res*. 53:155–165.
- Di Miceli M, Gronier B. 2015. Psychostimulants and atomoxetine alter the electrophysiological activity of prefrontal cortex neurons, interaction with catecholamine and glutamate NMDA receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 232:2191–2205.
- Easton N, Marshall F, Fone K, Marsden C. 2007. Atomoxetine produces changes in cortico-basal thalamic loop circuits: assessed by phMRI BOLD contrast. *Neuropharmacology*. 52: 812–826.
- Easton N, Marshall FH, Marsden CA, Fone KCF. 2009. Mapping the central effects of methylphenidate in the rat using pharmacological MRI BOLD contrast. *Neuropharmacology*. 57:653–664.
- Farr OM, Zhang S, Hu S, Matuskey D, Abdelghany O, Malison RT, Li CR. 2014. The effects of methylphenidate on resting-state striatal, thalamic and global functional connectivity in healthy adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 17: 1177–1191.
- Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, Goodwin GM, Frisoni GB, Smith SM, Matthews PM, Beckmann CF, Mackay CE. 2009. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci USA*. 106:7209–7214.
- Foot SL, Bloom FE, Aston-Jones G. 1983. Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev*. 63:844–914.
- Fries P. 2005. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*. 9:474–480.
- Fuxe K, Hamberger B, Hökfelt T. 1968. Distribution of noradrenaline nerve terminals in cortical areas of the rat. *Brain Res*. 8:125–131.
- Gamo NJ, Wang M, Arnsten AFT. 2010. Methylphenidate and atomoxetine enhance prefrontal function through  $\alpha 2$ -adrenergic and dopamine D1 receptors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 49:1011–1023.
- Garnock-Jones KP, Keating GM. 2010. Spotlight on atomoxetine in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *CNS Drugs*. 24:85–88.
- Gatter KC, Powell TP. 1977. The projection of the locus coeruleus upon the neocortex in the macaque monkey. *Neuroscience*. 2:441–445.
- Hadj-Bouziane F, Monfardini E, Guedj C, Gardechaux G, Hynaux C, Farnè A, Meunier M. 2014. The helmet head restraint system: a viable solution for resting state fMRI in awake monkeys. *NeuroImage*. 86:536–543.
- Harris KD, Thiele A. 2011. Cortical state and attention. *Nat Rev Neurosci*. 12:509–523.
- He BJ, Snyder AZ, Zempel JM, Smyth MD, Raichle ME. 2008. Electrophysiological correlates of the brain's intrinsic large-scale functional architecture. *Proc Natl Acad Sci USA*. 105:16039–16044.
- Jones BE, Moore RY. 1977. Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II. Autoradiographic study. *Brain Res*. 127:25–53.
- Kehagia AA, Murray GK, Robbins TW. 2010. Learning and cognitive flexibility: frontostriatal function and monoaminergic modulation. *Curr Opin Neurobiol*. 20:199–204.
- Lu H, Zuo Y, Gu H, Waltz JA, Zhan W, Scholl CA, Rea W, Yang Y, Stein EA. 2007. Synchronized delta oscillations correlate with the resting-state functional MRI signal. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104:18265–18269.
- Markovic J, Anderson AK, Todd RM. 2014. Tuning to the significant: neural and genetic processes underlying affective enhancement of visual perception and memory. *Behav Brain Res*. 259:229–241.
- Marquand AF, O'Daly OG, De Simoni S, Alsop DC, Maguire RP, Williams SCR, Zelaya FO, Mehta MA. 2012. Dissociable effects of methylphenidate, atomoxetine and placebo on regional cerebral blood flow in healthy volunteers at rest: a multi-class pattern recognition approach. *NeuroImage*. 60: 1015–1024.
- Metzger CD, Wieggers M, Walter M, Abler B, Graf H. 2015. Local and global resting state activity in the noradrenergic and dopaminergic pathway modulated by reboxetine and amisulpride in healthy subjects. *Int J Neuropsychopharmacol*. pyv080.
- Mitchell JF, Sundberg KA, Reynolds JH. 2009. Spatial attention decorrelates intrinsic activity fluctuations in macaque area V4. *Neuron*. 63:879–888.
- Moeller S, Nallasamy N, Tsao DY, Freiwald WA. 2009. Functional connectivity of the macaque brain across stimulus and arousal states. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 29: 5897–5909.
- Moore RY, Bloom FE. 1979. Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annu Rev Neurosci*. 2:113–168.
- Morón JA, Brockington A, Wise RA, Rocha BA, Hope BT. 2002. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 22:389–395.
- Mueller S, Costa A, Keeser D, Pogarell O, Berman A, Coates U, Reiser MF, Riedel M, Möller H-J, Ettinger U, et al. 2014. The effects of methylphenidate on whole brain intrinsic functional connectivity. *Hum Brain Mapp*. 35:5379–5388.
- Nahimi A, Jakobsen S, Munk OL, Vang K, Phan JA, Rodell A, Gjedde A. 2015. Mapping  $\alpha 2$  adrenoreceptors of the human brain with  $^{11}C$ -yohimbine. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 56:392–398.
- Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. 2012. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*. 59:2142–2154.
- Rajkowski J, Kubiak P, Aston-Jones G. 1994. Locus coeruleus activity in monkey: phasic and tonic changes are associated with altered vigilance. *Brain Res Bull*. 35:607–616.
- Robbins TW, Arnsten AFT. 2009. The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annu Rev Neurosci*. 32:267–287.
- Rohlfing T, Kroenke CD, Sullivan EV, Dubach MF, Bowden DM, Grant KA, Pfefferbaum A. 2012. The INIA19 template and neuromaps atlas for primate brain image parcellation and spatial normalization. *Front Neuroinformatics*. 6.
- Rothman KJ. 1990. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiol Camb Mass*. 1:43–46.
- Sara SJ, Bouret S. 2012. Orienting and reorienting: the locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron*. 76: 130–141.

- Schmithorst VJ, Holland SK. 2004. Comparison of three methods for generating group statistical inferences from independent component analysis of functional magnetic resonance imaging data. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 19: 365–368.
- Seneca N, Gulyás B, Varrone A, Schou M, Airaksinen A, Tauscher J, Vandenhende F, Kielbasa W, Farde L, Innis RB, et al. 2006. Atomoxetine occupies the norepinephrine transporter in a dose-dependent fashion: a PET study in nonhuman primate brain using (S,S)-[18F]FMeNER-D2. *Psychopharmacology (Berl)*. 188:119–127.
- Servan-Schreiber D, Printz H, Cohen J. 1990. A network model of catecholamine effects- gain, signal-to-noise ratio, and behavior. *Science*. 249:892–895.
- Smith HR, Beveridge TJR, Porrino LJ. 2006. Distribution of norepinephrine transporters in the non-human primate brain. *Neuroscience*. 138:703–714.
- Smith SM, Nichols TE. 2009. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*. 44:83–98.
- Swanson CJ, Perry KW, Koch-Krueger S, Katner J, Svensson KA, Bymaster FP. 2006. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. *Neuropharmacology*. 50:755–760.
- Takano A, Gulyás B, Varrone A, Maguire RP, Halldin C. 2009. Saturated norepinephrine transporter occupancy by atomoxetine relevant to clinical doses: a rhesus monkey study with (S,S)-[(18)F]FMeNER-D (2). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 36:1308–1314.
- Udvardi PT, Föhr KJ, Henes C, Liebau S, Dreyhaupt J, Boeckers TM, Ludolph AG. 2013. Atomoxetine affects transcription/translation of the NMDA receptor and the norepinephrine transporter in the rat brain – an in vivo study. *Drug Des Devel Ther*. 7:1433–1446.
- Upadhyaya HP, Desai D, Schuh KJ, Bymaster FP, Kallman MJ, Clarke DO, Durell TM, Trzepacz PT, Calligaro DO, Nisenbaum ES, et al. 2013. A review of the abuse potential assessment of atomoxetine: a nonstimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 226:189–200.
- Van Dijk KRA, Sabuncu MR, Buckner RL. 2012. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *NeuroImage*. 59:431–438.
- Walling SG, Brown RAM, Milway JS, Earle AG, Harley CW. 2011. Selective tuning of hippocampal oscillations by phasic locus coeruleus activation in awake male rats. *Hippocampus*. 21: 1250–1262.
- Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. 2014. Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*. 92:381–397.
- Wong DT, Threlkeld PG, Best KL, Bymaster FP. 1982. A new inhibitor of norepinephrine uptake devoid of affinity for receptors in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther*. 222:61–65.
- Yu AJ, Dayan P. 2005. Uncertainty, neuromodulation, and attention. *Neuron*. 46:681–692.
- Zuo X-N, Kelly C, Adelstein JS, Klein DF, Castellanos FX, Milham MP. 2010. Reliable intrinsic connectivity networks: test-retest evaluation using ICA and dual regression approach. *NeuroImage*. 49:2163–2177.



## Supplementary Material

**Table S1.** Atomoxetine-induced changes in the functional connectivity within five independent component analysis-identified resting-state networks

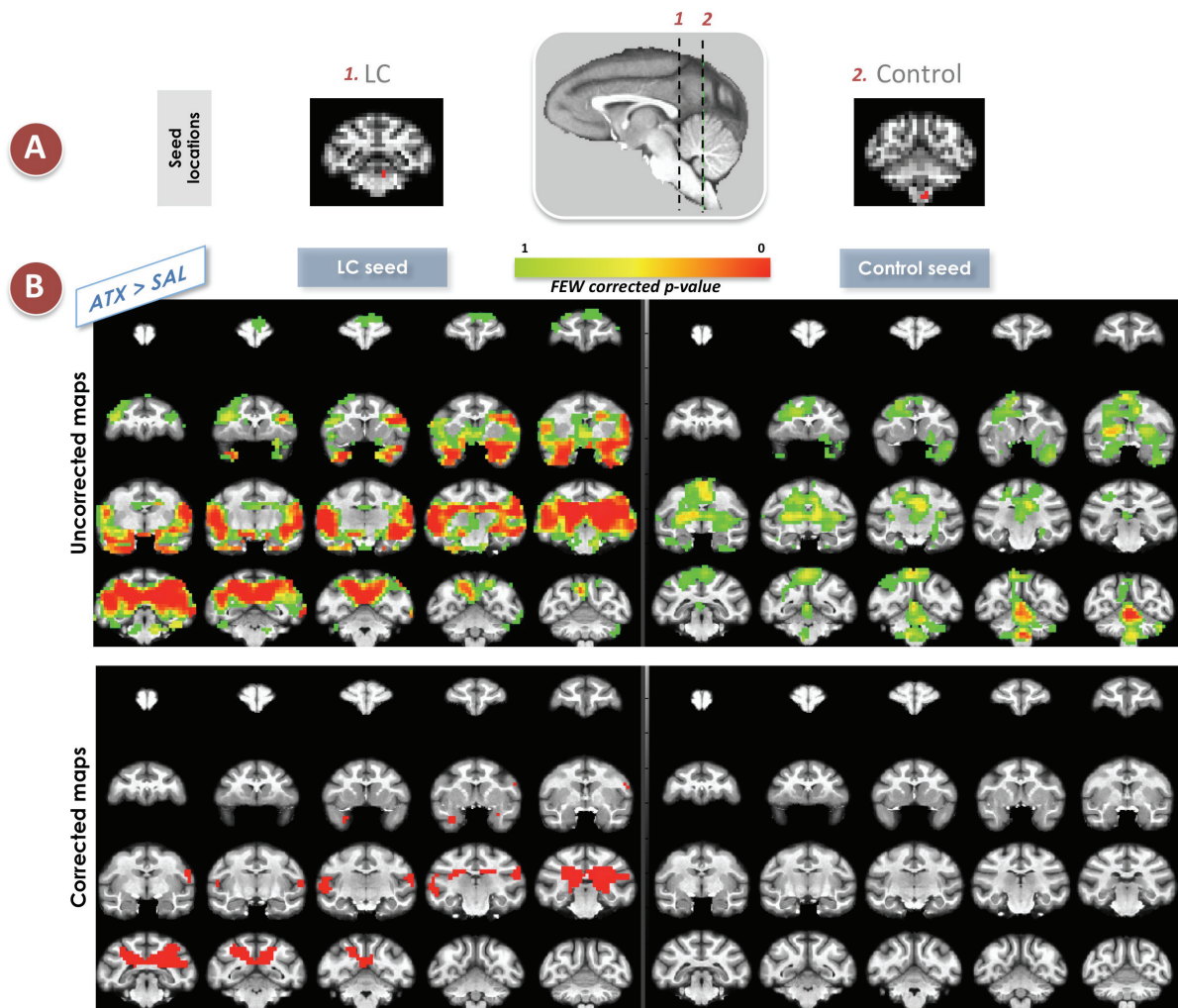
<i>RSN of interest</i>	<i>Contrast</i>	<i>Areas showing ATX effect</i>	<i>Volume (mm<sup>3</sup>)</i>	<i>P<sub>corrected</sub> (peak of intensity)</i>	<i>Z-scores (peak of intensity)</i>	<i>Coordinates</i>		
						<i>RL</i>	<i>AP</i>	<i>IS</i>
<b>SS</b>	saline > ATX	R posterior cingulate area 23c R somatosensory area 3a/b	280	0.038	3.26	-6	14.5	12.5
	saline > ATX	R dorsal premotor area	12	0.049	3.28	-7.5	2	19
<b>SM</b>	saline > ATX	L ventral premotor area	1170	0.002	4.22	19.0	-1	11
		L primary motor area						
		L somatosensory area SII						
		L insular areas (including gustatory cortex)						
	R ventral premotor area	1109	0.002	3.88	-20.5	1	13	
		R primary motor area						
		R somatosensory area SII						
		R insular areas (including gustatory cortex)						
	ATX > saline	L superior parietal area 5	24	0.032	4.45	9.5	18.5	14
<b>STS</b>	saline > ATX	L/R Thalamus (medial dorsal nucleus) Extending – anteriorly into ventral posterior nuclei – posteriorly into the superior colliculus and the PAG	585	0.001	5.21	-4.5	13	0.5
		R visual area V4 ventral	244	0.004	4.76	-17.5	25	-4
		R superior temporal sulcus including both superior and inferior banks	609	0.006	4.15	-22.5	5	-9
		L insular areas extending into the superior bank of superior temporal sulcus	244	0.008	4.36	19	4.5	-2.5
		R posterior amygdala (central/accessory basal nuclei)	61	0.034	3.56	-11.5	3.5	-5.5
<b>PV</b>	saline > ATX	Brainstem (in the LC vicinity)	49	0.046	4.17	-1	21	-13
<b>FP</b>	saline > ATX	R calcarine sulcus including V1 and V2 areas	49	0.04	4.33	-9.5	26.5	2.5

Abbreviations: SS = somatosensory network, SM = somatomotor network, STS = superior temporal sulcus network, PV = peripheral visual network, FP = frontoparietal network, ATX= atomoxetine, RL = right-left, AP = antero-posterior, and IS = infero-superior coordinates, based on the INIA 19 monkey template.

**Table S2.** Atomoxetine-induced changes in the functional connectivity pattern of a brainstem region including the LC

<i>Seed</i>	<i>Contrast</i>	<i>Areas showing ATX effect</i>	<i>Volume (mm<sup>3</sup>)</i>	<i>P<sub>corrected</sub> (peak of intensity)</i>	<i>Z-scores (peak of intensity)</i>	<i>Coordinates</i>		
						<i>RL</i>	<i>AP</i>	<i>IS</i>
<b>LC</b>	saline > ATX	L primary motor area 4	158	0.042	4.33	12	11.5	22
		L somatosensory areas 1-2						
		R primary motor area 4	49	0.046	4.27	-8	10.5	23
	ATX > saline	L/R intraparietal sulcus areas LIP and VIP Extending anteriorly into : - L auditory cortex (anterior lateral, belt region) - L somatosensory areas (3a/b and 1-2)	3327	0.007	3.95	8	19	11
		R inferior bank of mid-superior temporal sulcus Extending dorsally into the superior bank to auditory cortex	329	0.036	3.55	-25	13	-3
		R amygdala (ventral lateral nucleus, extending into the accessory basal nucleus)	85	0.043	3.96	-12.5	-0.5	-11.5
ATX > saline	L amygdala (ventral lateral nucleus, extending into the accessory basal nucleus)	12	0.049	3.76	13.5	-1	-9	

Abbreviations: LC = locus coeruleus, ATX = atomoxetine, RL = right-left, AP = antero-posterior, and IS = infero-superior coordinates, based on the INIA 19 monkey template.



**Figure S1.** ATX-induced changes on a control seed in the brainstem

Functional connectivity maps comparing ATX and saline conditions of two brainstem regions: the brainstem region including the LC (on the left) and the brainstem region including the dorsal reticular nucleus (on the right). The brainstem seed locations are represented in A. Figure B illustrates the uncorrected (top panel) and corrected for multiple comparisons (lower panel) functional connectivity maps contrasting ATX and saline conditions. Following ATX injection, we found increase functional connectivity between the brainstem region including the LC and the amygdala, a large cluster including the lateral and ventral intraparietal areas, as well as clusters in the superior temporal sulcus and ventral somatosensory regions (left). By contrast, following ATX injection, we found increased functional connectivity between the brainstem region including the dorsal reticular nucleus and thalamic nuclei, basal ganglia, the cerebellum and sensory-motor cortices (right). Note that none of the clusters survived the correction for multiple corrections (lower right panel) for the brainstem region including the dorsal reticular nucleus, suggesting that the changes associated the brainstem region including the LC do not reflect a global feature of the lower brainstem nuclei. Abbreviations: LC = locus coeruleus, ATX = atomoxetine, SAL = saline.

## É T U D E 5

**Boosting norepinephrine transmission alters the dynamic of global and local brain functional connectivity**

Carole Guedj, David Meunier, Clément Abateccola, Martine Meunier, Fadila Hadj-Bouziane

*--- Résultats préliminaires ---**Points importants de l'article*

- Nous avons exploré l'effet de l'atomoxetine sur les propriétés topologiques de l'activité fonctionnelle cérébrale au repos.
- Grâce à la théorie des graphes, nous avons pu caractériser les modifications globales et locales de l'architecture fonctionnelle cérébrale.
- La stimulation de la transmission noradrénergique via l'atomoxetine induisait une meilleure efficacité locale, reflétée par un nombre de connexions fonctionnelles locales plus important.
- Comme pour l'analyse en composantes indépendantes, ces résultats montrent une diminution de la force de connectivité au sein des réseaux sensori-moteurs et associatifs suggérant une amélioration du rapport signal-sur-bruit au sein de ces réseaux.
- Ces changements reflètent plus généralement une augmentation locale du gain neuronal, qui pourrait être à l'origine de la réorganisation des réseaux fonctionnels cérébraux à l'échelle du cerveau entier.

## Introduction

Changes in brain functional connectivity, a statistical measure describing the extent to which the activity of two brain areas similarly fluctuates over time, have been proposed to be driven by neuromodulator systems such as the locus coeruleus–norepinephrine (LC-NE) system (Drew et al. 2008; Schölvinck et al. 2010; Safaai et al. 2015), and to permit cortical state adjustment to the current context (Harris and Thiele 2011; Fazlali et al. 2016). Both its widely distributed ascending projections over cortical and subcortical areas (Fuxe et al. 1968; Gatter and Powell 1977; Jones and Moore 1977; Moore and Bloom 1979; Foote et al. 1983), and its involvement in various attentional states (Foote et al. 1980; Aston-Jones and Bloom 1981; Aston-Jones et al. 1994; Berridge, Shumsky, et al. 2012), makes the noradrenergic system a strong candidate for this function. Recent theories suggest that the LC-NE system facilitates behavioral adaptation by two different processes, not mutually exclusive: 1) a ‘reset signal’ allowing large-scale brain network reorganizations to adapt and respond appropriately to the environment (Bouret and Sara 2005; Corbetta et al. 2008), and/or 2) a modulation of neural gain in its target regions that increases the signal-to-noise ratio, thus tuning neural network dynamics to optimize behavioral responses (Servan-Schreiber et al. 1990; Usher et al. 1999; Aston-Jones and Cohen 2005).

Simply explained, neural gain modulation serves to adjust neural communication. When neural gain increases, excited neurons become even more active and inhibited neurons become even less active, thus increasing the contrast of the activity pattern in a neuronal circuit (Donner and Nieuwenhuis 2013). Neural gain modulation was proposed to play a key role in the brain functional connectivity dynamics. Specifically, it was suggested that rapid changes in neuronal responsiveness and interactions induced by gain modulation, may trigger large-scale functional connectivity reorganization, thus allowing behavioral flexibility (Fries 2005; Haider and McCormick 2009; Salinas and Bentley 2009).

We recently provided the first evidence that enhanced NE transmission using atomoxetine (ATX), a selective norepinephrine-reuptake inhibitor, induces large-scale reorganizations of brain networks at rest (Guedj et al. 2016). In particular, we have shown that boosting NE transmission led to

decreased functional connectivity between sensory–motor and associative networks as well as correlations within sensory–motor networks, and interpreted these results as an increase in signal-to-noise ratio. Here, we asked whether these NE-dependent changes reflect an adaptive adjustment in neural gain driven by the LC-NE system, as suggested by Aston-Jones and Cohen (2005). Providing the evidence of the co-occurrence of a whole brain network reconfiguration with a change in the neural gain would help better characterize the effect of this neuromodulator and unify the two most influential theories of the LC-NE system. A recent neural network simulation suggested that an increase in baseline pupil diameter, interpreted as an increase in neural gain induced by LC-NE activation, evoked more tightly clustered neural interactions (Donner and Nieuwenhuis 2013; Eldar et al. 2013; see also Safaai et al. 2015).

In the present study, we directly tested this hypothesis by investigating, under a NE challenge, resting-state brain networks topology in the same dataset as those analyzed in Guedj et al. 2016. We used graph theory properties to infer the state of neural gain (Eldar et al. 2013). Specifically, we characterized the effect of ATX on : 1/ the quality of information spread through the entire brain (global and local efficiency), and 2/ the strength of functional connectivity and local efficiency within specific resting-state networks.

## Methods

### *Subjects*

Three female rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) were examined in the study: CE (age, 10 years; weight, 5.5 kg), CA (12 years; 5.5 kg), and CI (5 years, 6 kg). CE underwent surgery under anesthesia during which a plastic head post was secured by plastic screws and bone cement on its skull. CA and CI were tested with a non-invasive head-restrained helmet system (Hadj-Bouziane et al. 2014).

### *Ethics*

This study was conducted in strict accordance with Directive 2010/63/UE of the European Parliament and the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes, enacted into French law in February 2013. The project was authorized by the French Ministry for Higher Education and Research (project no. 20-12-0401-005) in accordance with the French transposition texts of Directive 2010/63/UE. This authorization was based on ethical evaluation by the French Committee on the Ethics of Experiments in Animals (C2EA) CELYNE registered at the national level as C2EA number 42.

### *Drug administration*

ATX (0.5 mg/kg, Tocris Bioscience, Ellisville, MO), an inhibitor of NE reuptake, or saline (control condition) injections was administered intramuscularly one hour before the scanning session. There was at least a one-week washout period between saline or ATX injections. ATX was diluted in sterile saline immediately prior to injection. Monkeys received either 0.1 ml/kg ATX solution or 0.5 ml of saline.

### *Scanning procedures*

Before each scanning session, an exogenous contrast agent (Feraheme®, 10 mg/kg) was injected into the saphenous vein to increase the contrast-to-noise ratio and optimize the localization of



the fMRI signal. During the scans, the alert monkey was placed into the magnet bore in the dark. Imaging data were collected on a 1.5 T MAGNETOM scanner (Siemens AG, Erlangen, Germany). Functional data from the whole brain were acquired with a gradient echo sequence lasting 13.33 min and a custom-made 9-cm receive surface coil (Rapid Biomed) (TR = 2 s; TE = 27 ms;  $2 \times 2 \times 3$  mm; 400 TRs per run). These long-lasting runs ensure high test-retest reliability scores (Birn et al. 2006). A total of 6 imaging runs were acquired over 2 or 3 different days for each monkey per condition (ATX and saline conditions). Monkeys were rewarded only in between runs.

### *Preprocessing*

Data were preprocessed using the AFNI software (Cox 1996). The preprocessing pipeline included despiking, motion correction, and temporal filtering to extract the spontaneous slowly fluctuating brain activity (0.01–0.1 Hz). Data from all three monkeys were then realigned to the INIA 19 rhesus monkey template containing tissue probability maps and cortical and sub-cortical parcellation maps based on the NeuroMaps atlas (Rohlfing et al. 2012 ; <http://nitrc.org/projects/inia19/>). Finally, a linear regression was applied to remove nuisance variables (the six parameter estimates for head motion, and the cerebrospinal fluid and white matter signals from the INIA 19 segmentation, including regions of the brainstem).

### *Graph construction*

One graph per monkey and per run was constructed. We selected the voxels within the gray matter tissue probability map of the INIA 19 rhesus monkey template. We then constructed voxel-level graphs to provide a fine spatial resolution. We then resampled this matrix into a smaller matrix where each node had a similar size equal to a cube of  $2 \times 2 \times 2$  voxels to minimize artifactual correlations between neighboring voxels (Zalesky et al. 2010). Regional mean time-series were then estimated by averaging the signal over all voxels in each area. This process resulted one matrix of 471 areas, for each monkey and run.

To construct the graphs, we computed normalized correlation coefficient (fisher r-to-z transformation) between the regional mean time-series of each pair of area. The resulting matrices

were then threshold based on the absolute values of their correlation coefficient to retain only the 10% of the highest correlation scores. This density was selected as it was the smallest density that maximizes the number of connected areas (Achard et al. 2006)(see Supplementary material, figure S1). This threshold allowed to minimize the number of spurious edges in each network, to compare networks between pharmacological conditions while maintaining an equivalent number of edges in each network (Achard and Bullmore 2007). These sparse matrices were then used to calculate graph properties. Thus, the graphs were weighted (the value of an edge is not binary but equal to the correlation between the peaks) and undirected (the correlation between two areas do not take into account the direction of the connection).

### Graph properties

Graph properties were calculated using the Radatools software (version 3.2 ; Sergio Gomez, Alberto Fernandez, Javier Borge & Alex Arenas), Python libraries *NumPy*, *Nipy* and *igraph*. Specifically, we estimated, for each graph, both global properties (i.e. global efficiency and clustering coefficient) and node properties (connectivity strength and clustering coefficient) (see Watts and Strogatz 1998; Latora and Marchiori 2001, 2003 for more details on these metrics).

The global efficiency measures the quality of the information spread in the whole network. As an example, a fully connected random graph will have a maximum value of global efficiency, whereas a regular graph, in which each node is connected to its  $k$  nearest neighbors, will be globally inefficient with a global efficiency close to  $k/N \cdot \log(N/k)$  (where  $k$  is the average degree and  $N$  the number of nodes of a regular graph  $G$ ), but locally efficient. The global efficiency  $E_{glob}(G)$  is defined as the sum of the inverse of the shortest paths between all pairs of nodes in the network:

$$E_{glob}(G) = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \in G, j \in G, i \neq j} \frac{1}{d_{ij}} ;$$

with  $d_{ij}$  is the length of the shortest path between node  $i$  and node  $j$ . The clustering coefficient  $Clust(G)$ , also called ‘local efficiency’, can be regarded as a measure of information spread in the immediate neighborhood of each node.

$$Clust(G) = \frac{1}{N} \sum_{i \in G} Clust_i ; \text{ where } Clust_i = \frac{\text{number of edges in } G_i}{k_i(k_i - 1)/2} ;$$

with  $Clust_i$  is the clustering coefficient of a specific node  $i$ ,  $G_i$  is the subgraph of neighbors of the node  $i$ , and  $k_i$  is the number of neighbors of  $i$ . Finally, the connectivity strength  $C_i$  of a specific node  $i$  is defined as the mean of the correlation coefficient between it and all other nodes of the brain:

$$C_i = \frac{1}{N-1} \sum_{i \in G, j \in G, i \neq j} C_{ij} ;$$

with  $C_{ij}$  is the correlation coefficient of the edge linking the node  $j$  to  $i$ .

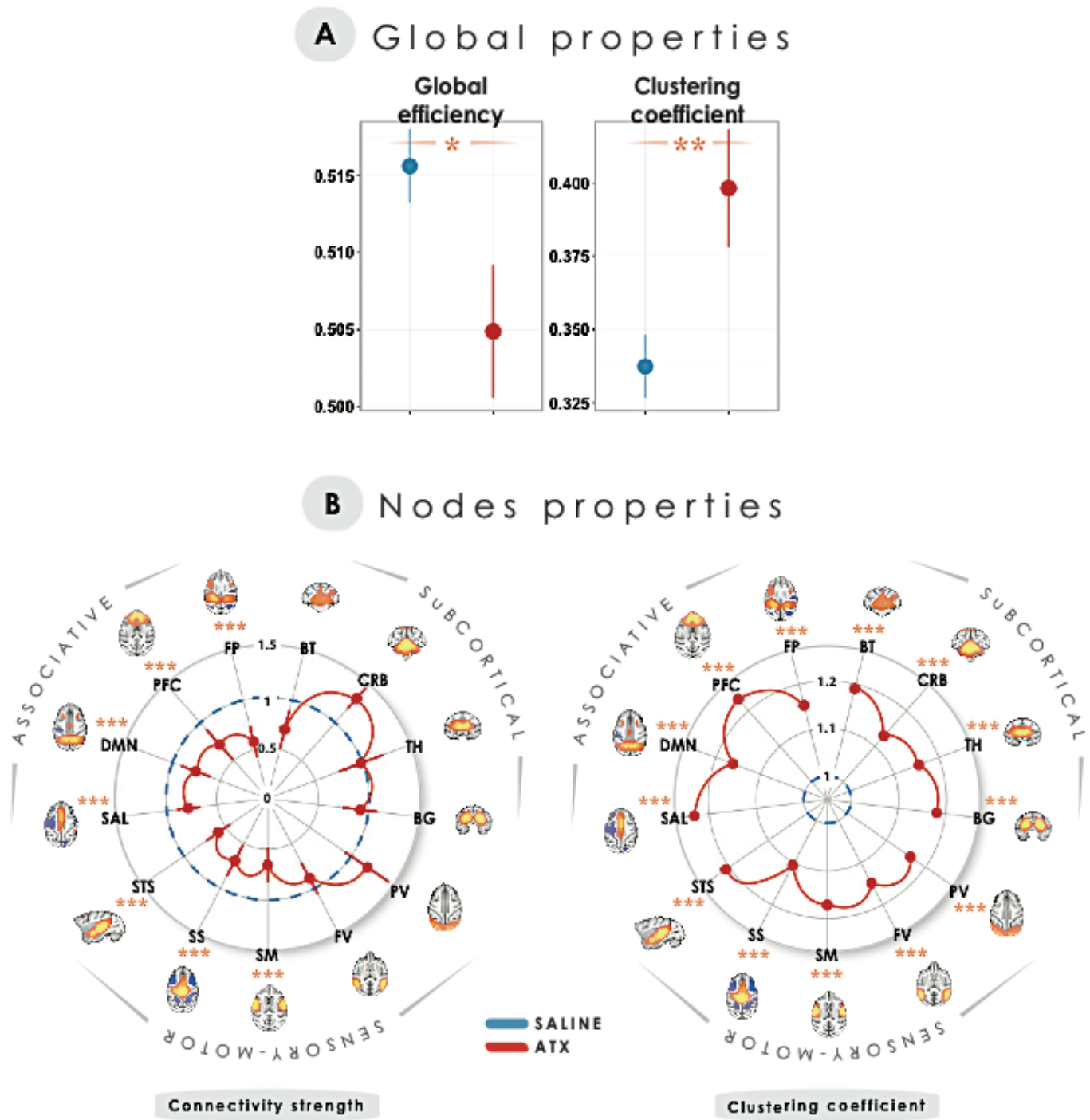
For the node properties (i.e. the connectivity strength and the clustering coefficient), we selected nodes belonging to each of the thirteen ‘real’ networks previously identified with the Independent Component Analysis (ICA) approach (Guedj et al. 2016). For that, we created a mask based on the positive voxels of each ICA map thresholded at  $p < 0.5$  with an alternative-hypothesis testing approach. Isolated voxels were also manually removed from these masks. Then, these masks were used to extract the nodes-of-interest belonging to each ICA-identified network. Each group of nodes was then considered as a whole for the statistical analysis.

### *Statistical analysis*

We examined the effect of ATX on the different variables computed above using a mixed linear model. For the global properties (i.e. global efficiency and the clustering coefficient), were we had one value per run and per monkey, the model included the pharmacological condition as fixed factor and the subject as random intercept. For the node properties (i.e. the connectivity strength and the clustering coefficient), were we had one value per node-of-interest, run and monkey, the model included the pharmacological condition and the ‘ICA-identified network’ type as fixed factor, and the run nested into subject as random intercept. A great advantage of adding random intercept is that it allows different baseline levels taking into account both intra- and inter-individual differences. Post-hoc comparisons were carried out using pairwise comparisons through the ‘lsmeans’ package for R (p-adjusted with false discovery rate method).

## Results

We first investigated the effect of ATX on the global topology of the brain connectivity (figure 1A). Specifically, we examined the global efficiency and the clustering coefficient, to probe the impact of ATX on the balance between network integration and segregation, respectively (Rubinov and Sporns 2010). We found that, compared to the saline control condition, ATX significantly reduced the global efficiency (p-value < 0.05;  $\chi^2= 4.71$ ), while it increased the clustering coefficient (p-value < 0.01;  $\chi^2= 7.13$ ). This enhanced clustering was also confirmed at the ICA-identified network level (figure 1B, right spider plot), where we assessed the effect of ATX within specific brain networks previously characterized as independent networks (ICA approach, Guedj et al. 2016). We found a main effect of both the pharmacological condition and the ICA-identified network type (all p-values < 0.0001), as well as a significant interaction between them (all p-values < 0.0001;  $\chi^2= 42.21$ ). Post-hoc tests revealed that the clustering coefficient was enhanced in all ICA-identified networks after ATX administration, suggesting a global increase in local communication. We finally investigated the effect of ATX on the connectivity strength of these ICA-identified networks (figure 1B, left spider plot), and found a main effect of both the pharmacological condition and the ICA-identified network type (all p-values < 0.0001), as well as a significant interaction between them (all p-values < 0.0001;  $\chi^2= 114.84$ ). Post-hoc tests revealed that the connectivity strength was reduced after ATX administration in all associative networks and in most of the sensory-motor networks (namely the somatosensory, the somatomotor and superior temporal sulcus ICA-identified networks).



**Figure 1. ATX effect on network architecture** – (A) Global graph properties. Global efficiency and clustering coefficient, under saline (blue) and ATX (red) pharmacological conditions. (B) ICA-identified network properties. The two spider plots represent the connectivity strength (left) and the clustering coefficient (right), under saline (blue) and ATX (red) pharmacological conditions, calculated for each node and averaged within the ICA-identified resting-state networks (see Guedj et al. 2016). Importantly, these scores were expressed as a ratio of the ATX condition by the saline control condition. Blue lines represent a ratio equal to 1, indicating no difference between the two pharmacological conditions. Red stars indicate statistical differences between saline and ATX conditions (\*\*\*) = p-value < 0.0001; (\*\*) = p-value < 0.001; (\*) = p-value < 0.05; (•) = p-value < 0.1). Throughout this figure, results are plotted as mean ± SEM. Abbreviations: ATX= atomoxetine, BG = basal ganglia, BT = brainstem, CRB = cerebellum, DMN = default-mode network, FP = fronto-parietal, FV = foveal visual, ICA = independent Component Analysis, PFC = prefrontal cortex, PV =

peripheral visual, SAL = salience, SM = somatomotor, SS = somatosensory, STS = superior temporal sulcus, and TH = thalamus.

## Discussion

Theories about the LC-NE system suggest that this neuromodulatory system regulates cortical states to allow behavioral flexibility through two distinct, though not mutually exclusive mechanisms: a large-scale brain networks reorganization and the modulation of the neural gain. In a previous study (Guedj et al., 2016), we demonstrated that enhancing NE transmission induces a large-scale brain networks reorganization. In the present study, we used the graph theory to explore whether boosting NE transmission also modulates neural gain. Specifically, we examined changes induced by ATX administration in both the global architecture of the brain, as well as local alterations in functional connectivity within ICA-identified resting-state networks (RSNs).

We found that boosting NE transmission altered the global brain topology, shifting its functional architecture toward a stronger local efficiency. This effect was also observed at the ICA-identified network level, such that ATX administration induced an increase in clustering coefficient in all ICA-identified networks. We propose that this increase in clustering coefficient within the ICA-identified networks reflects an increase in neural gain, as previously postulated by Eldar and colleagues (2013). In other words, we suggest that boosting NE transmission enhances the local neuronal communication within brain networks. Importantly, this finding corroborates the idea that the LC-NE system plays a key role in shaping cortical states via its highly distributed projections throughout virtually all the brain (Berridge and Waterhouse 2003; Donner and Nieuwenhuis 2013; Safaai et al. 2015; Warren et al. 2015). A recent human study also investigated the effect of ATX on the whole brain clustering coefficient at rest and reported an opposite result (Brink et al. 2016). It is possible that the use of an atlas-based brain parcellation in this study does not provide the same results as those obtained with the finer-grained spatial resolution provided by the voxel-wise approach that we used in the present study. Furthermore, all graph properties are calculated on a matrix where a threshold is traditionally applied to obtain a sparse network, therefore considering only the strongest brain connections. It is therefore possible that this discrepancy simply reflects differences in graph

densities. Future works are needed to further investigate spatial effects of NE administration on functional connectivity depending on graph density.

We found that boosting NE transmission also decreases the connectivity strength in a restricted sensory-motor and associative brain networks. This result fits with our previous analysis on the interactions between associative and sensory-motor networks as well as within sensory-motor networks (Guedj et al. 2016). As previously suggested, one possible interpretation of this decrease in connectivity strength between RSNs might reflect a reduction of noise correlation (Cohen and Maunsell 2009; Mitchell et al. 2009). In sum, we found that on the one hand boosting NE transmission lead to a large brain network reorganization and on the other hand, it increased the local efficiency. This latter effect could be interpreted in terms of an improvement of the neural gain. Here, we propose that the two mechanisms are interdependent such that the improvement of a regional neural gain as measured using the local efficiency could induce a large-scale brain networks reorganization, facilitating a wide range of cognitive processes. The modulation of neural gain could indeed be the mechanism underlying the flexibility of neural network (Fries 2005; Haider and McCormick 2009; Salinas and Bentley 2009). The co-occurrence of a large-scale brain networks reconfiguration and increased neural gain induced by NE-agent administration provides a unified framework of the LC-NE theories (Aston-Jones and Cohen 2005; Bouret and Sara 2005) and underlines a central feature of this system on the dynamics of the brain functional connectivity.

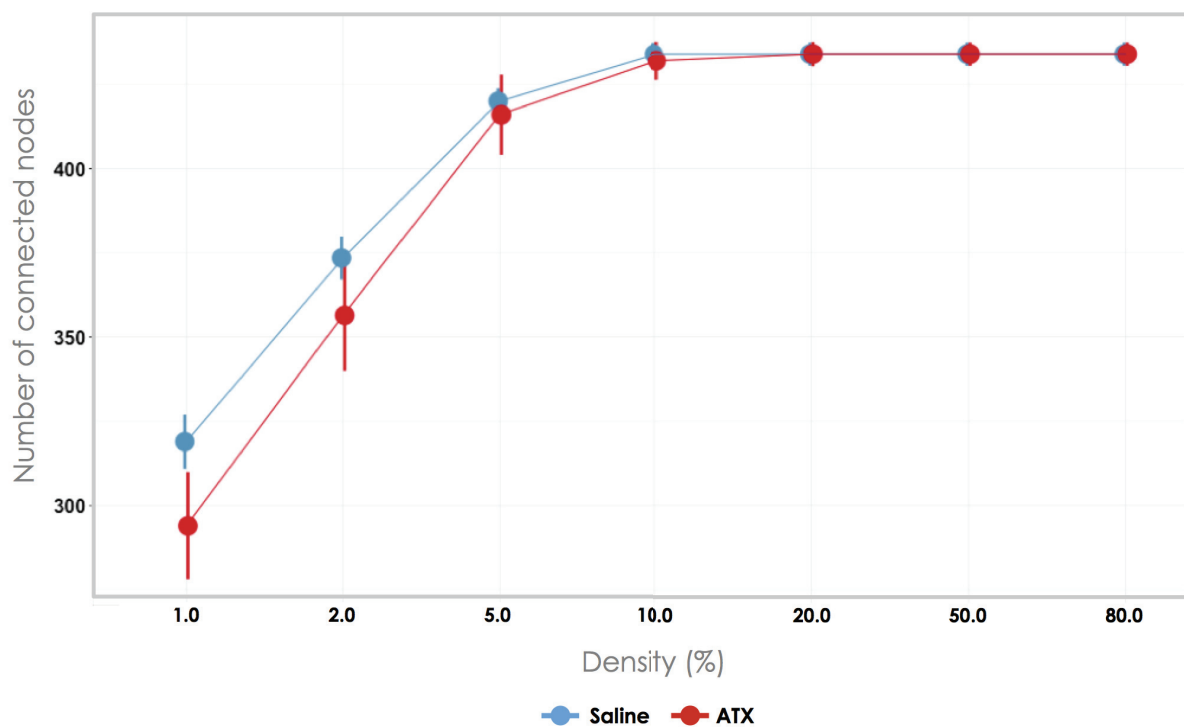


## References

- Achard S, Bullmore E. 2007. Efficiency and Cost of Economical Brain Functional Networks. *PLoS Comput Biol.* 3.
- Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E. 2006. A Resilient, Low-Frequency, Small-World Human Brain Functional Network with Highly Connected Association Cortical Hubs. *J Neurosci.* 26:63–72.
- Aston-Jones G, Bloom FE. 1981. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1:876–886.
- Aston-Jones G, Cohen JD. 2005. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci.* 28:403–450.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P, Alexinsky T. 1994. Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 14:4467–4480.
- Berridge CW, Schmeichel BE, España RA. 2012. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med Rev.* 16:187–197.
- Berridge CW, Shumsky JS, Andrzejewski ME, McGaughy JA, Spencer RC, Devilbiss DM, Waterhouse BD. 2012. Differential sensitivity to psychostimulants across prefrontal cognitive tasks: differential involvement of noradrenergic  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -receptors. *Biol Psychiatry.* 71:467–473.
- Berridge CW, Waterhouse BD. 2003. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev.* 42:33–84.
- Birn RM, Diamond JB, Smith MA, Bandettini PA. 2006. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *NeuroImage.* 31:1536–1548.
- Bouret S, Sara SJ. 2005. Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends Neurosci.* 28:574–582.
- Brink RL van den, Pfeffer T, Warren CM, Murphy PR, Tona K-D, Wee NJA van der, Giltay E, Noorden MS van, Rombouts SARB, Donner TH, Nieuwenhuis S. 2016. Catecholaminergic Neuromodulation Shapes Intrinsic MRI Functional Connectivity in the Human Brain. *J Neurosci.* 36:7865–7876.
- Carter ME, Yizhar O, Chikahisa S, Nguyen H, Adamantidis A, Nishino S, Deisseroth K, de Lecea L. 2010. Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nat Neurosci.* 13:1526–1533.
- Cohen MR, Maunsell JHR. 2009. Attention improves performance primarily by reducing interneuronal correlations. *Nat Neurosci.* 12:1594–1600.
- Corbetta M, Patel G, Shulman GL. 2008. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron.* 58:306–324.
- Coull JT, Jones MEP, Egan TD, Frith CD, Maze M. 2004. Attentional effects of noradrenaline vary with arousal level: selective activation of thalamic pulvinar in humans. *NeuroImage.* 22:315–322.
- Cox RW. 1996. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res Int J.* 29:162–173.
- Donner TH, Nieuwenhuis S. 2013. Brain-wide gain modulation: the rich get richer. *Nat Neurosci.* 16:989–990.
- Drew PJ, Duyn JH, Golanov E, Kleinfeld D. 2008. Finding coherence in spontaneous oscillations. *Nat Neurosci.* 11:991–993.
- Eldar E, Cohen JD, Niv Y. 2013. The effects of neural gain on attention and learning. *Nat Neurosci.* 16:1146–1153.
- Fazlali Z, Ranjbar-Slamloo Y, Adibi M, Arabzadeh E. 2016. Correlation between Cortical State and Locus Coeruleus Activity: Implications for Sensory Coding in Rat Barrel Cortex. *Front Neural Circuits.* 10:14.
- Foote SL, Aston-Jones G, Bloom FE. 1980. Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and monkeys is a function of sensory stimulation and arousal. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 77:3033–3037.
- Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G. 1983. Nucleus locus coeruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev.* 63:844–914.
- Fries P. 2005. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci.* 9:474–480.
- Fuxe K, Hamberger B, Hökfelt T. 1968. Distribution of noradrenaline nerve terminals in cortical areas of the rat. *Brain Res.* 8:125–131.

- Gatter KC, Powell TP. 1977. The projection of the locus coeruleus upon the neocortex in the macaque monkey. *Neuroscience*. 2:441–445.
- Guedj C, Monfardini E, Reynaud AJ, Farnè A, Meunier M, Hadj-Bouziane F. 2016. Boosting Norepinephrine Transmission Triggers Flexible Reconfiguration of Brain Networks at Rest. *Cereb Cortex*.
- Hadj-Bouziane F, Monfardini E, Guedj C, Gardechaux G, Hynaux C, Farnè A, Meunier M. 2014. The helmet head restraint system: a viable solution for resting state fMRI in awake monkeys. *NeuroImage*. 86:536–543.
- Haider B, McCormick DA. 2009. Rapid neocortical dynamics: cellular and network mechanisms. *Neuron*. 62:171–189.
- Harris KD, Thiele A. 2011. Cortical state and attention. *Nat Rev Neurosci*. 12:509–523.
- He BJ, Snyder AZ, Zempel JM, Smyth MD, Raichle ME. 2008. Electrophysiological correlates of the brain's intrinsic large-scale functional architecture. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105:16039–16044.
- Jones BE, Moore RY. 1977. Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II. Autoradiographic study. *Brain Res*. 127:25–53.
- Latora V, Marchiori M. 2001. Efficient behavior of small-world networks. *Phys Rev Lett*. 87:198701.
- Latora V, Marchiori M. 2003. Economic small-world behavior in weighted networks. *Eur Phys J B - Condens Matter Complex Syst*. 32:249–263.
- Lu H, Zuo Y, Gu H, Waltz JA, Zhan W, Scholl CA, Rea W, Yang Y, Stein EA. 2007. Synchronized delta oscillations correlate with the resting-state functional MRI signal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104:18265–18269.
- Mather M, Clewett D, Sakaki M, Harley CW. 2015. Norepinephrine ignites local hot spots of neuronal excitation: How arousal amplifies selectivity in perception and memory. *Behav Brain Sci*. 1–100.
- Mitchell JF, Sundberg KA, Reynolds JH. 2009. Spatial attention decorrelates intrinsic activity fluctuations in macaque area V4. *Neuron*. 63:879–888.
- Moore RY, Bloom FE. 1979. Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annu Rev Neurosci*. 2:113–168.
- Robbins TW. 1984. Cortical noradrenaline, attention and arousal. *Psychol Med*. 14:13–21.
- Rohlfing T, Kroenke CD, Sullivan EV, Dubach MF, Bowden DM, Grant KA, Pfefferbaum A. 2012. The INIA19 Template and NeuroMaps Atlas for Primate Brain Image Parcellation and Spatial Normalization. *Front Neuroinformatics*. 6.
- Rubinov M, Sporns O. 2010. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*. 52:1059–1069.
- Safaa H, Neves R, Eschenko O, Logothetis NK, Panzeri S. 2015. Modeling the effect of locus coeruleus firing on cortical state dynamics and single-trial sensory processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 112:12834–12839.
- Salinas E, Bentley NM. 2009. Gain Modulation as a Mechanism for Switching Reference Frames, Tasks, and Targets. In: Josic K., Rubin J., Matias M., Romo R, editors. *Coherent Behavior in Neuronal Networks*. Springer Series in Computational Neuroscience. Springer New York. p. 121–142.
- Schölvinck ML, Maier A, Ye FQ, Duyn JH, Leopold DA. 2010. Neural basis of global resting-state fMRI activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107:10238–10243.
- Servan-Schreiber D, Printz H, Cohen JD. 1990. A network model of catecholamine effects: gain, signal-to-noise ratio, and behavior. *Science*. 249:892–895.
- Usher M, Cohen JD, Servan-Schreiber D, Rajkowski J, Aston-Jones G. 1999. The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. *Science*. 283:549–554.
- Warren CM, Nieuwenhuis S, Donner TH. 2015. Perceptual choice boosts network stability: effect of neuromodulation? *Trends Cogn Sci*. 19:362–364.
- Watts DJ, Strogatz SH. 1998. Collective dynamics of “small-world” networks. *Nature*. 393:440–442.
- Zalesky A, Fornito A, Harding IH, Cocchi L, Yücel M, Pantelis C, Bullmore ET. 2010. Whole-brain anatomical networks: does the choice of nodes matter? *NeuroImage*. 50:970–983.

## Supplementary material



**Figure S1. Choice of graph density** – Number of connected nodes depending on graph density (median $\pm$ SEM), in saline (blue) and ATX (red) pharmacological conditions, average across monkeys and runs. We selected the density of 10% of fully connected graph.

## Chapitre 9

# DISCUSSION GÉNÉRALE

---

Le but mon travail de thèse était d'explorer comment la NA participe à l'élaboration des fonctions cognitives, et plus particulièrement aux processus attentionnels qui constituent une première étape essentielle pour la cognition.

Les neuromodulateurs sont libérées par les neurones pour moduler les propriétés intrinsèques d'un ensemble de cellules cibles ainsi que l'efficacité de leur transmission synaptique. Ces altérations semblent jouer un rôle fondamental dans les fluctuations entre les différents états comportementaux (Lee and Dan 2012). Au fil de l'introduction, j'ai décrit différents travaux qui ont mis en évidence comment la NA permettait d'orchestrer des transitions entre différents états d'éveil cortical ('*arousal*'). Un cadre théorique solide a initialement proposé un rôle du système noradrénergique dans les niveaux de vigilance tels que l'alerte, qui permettent de moduler l'efficacité des processus sensoriels, incluant également la notion d'énergie à fournir pour l'expression du comportement (Robbins 1984, 1997). Au niveau neuronal, la NA affecterait virtuellement l'ensemble des synapses du système nerveux central, en diminuant l'efficacité de la plupart d'entre-elles, et en accentuant l'efficacité de celles qui transmettent des informations relatives aux stimuli pertinents de l'environnement (voir pour revue Berridge and Waterhouse 2003). En repartant de ces premières hypothèses et en considérant les nouvelles données acquises en imagerie chez l'homme ainsi que le domaine grandissant des neurosciences computationnelles, les récents modèles suggèrent un rôle de la NA principalement dans la flexibilité cognitive et l'optimisation des réponses comportementales (Aston-Jones and Cohen 2005; Bouret and Sara 2005; Nieuwenhuis et al. 2005b; Yu and Dayan 2005).

Au travers de mon travail de thèse, j'ai cherché à spécifier le rôle de la NA dans l'attention. Mon hypothèse était qu'en modulant l'attention, la NA pourrait guider les transitions entre les différents états d'éveil cortical, mais elle pourrait aussi optimiser le comportement en dirigeant l'attention vers le stimulus le plus pertinent de l'environnement à un instant donné. Les études présentées dans ce manuscrit ont donc été menées dans le but de: 1/ caractériser le rôle de la NA sur les performances attentionnelles, et 2/ d'identifier les corrélats neuronaux liés à son action.

## 1. Comment la noradrénaline module-t-elle les performances attentionnelles ?

Moduler l'attention c'est moduler notre capacité à sélectionner l'information pertinente dans l'environnement à un instant donné. Cette sélection est essentielle dans la mesure où notre aptitude à traiter l'information est limitée dans sa capacité. Cette sélection s'opère dans le temps, de manière transitoire (alerte) ou prolongée (attention soutenue) ; mais aussi dans l'espace, faisant appel à des processus d'orientation et de réorientation. Ces processus de sélection impliquent des mécanismes de compétition entre les stimuli, qui sont gouvernés au niveau cérébral par une dynamique entre les influences de type top-down guidées par nos buts, et les influences de type bottom-up guidées par la saillance des stimuli de l'environnement.

Notre hypothèse est que la NA améliorerait ces processus de sélection, affectant ainsi toutes les facettes de l'attention. La littérature montre que les neurones du LC émettent des décharges phasiques en réponse aux stimuli pertinents (Aston-Jones et al. 1994, 1997), et que la présence de cette activité est associée à de meilleures performances dans des tâches de discrimination (Aston-Jones et al. 1999). Ainsi, notre objectif était de *qualifier* l'effet de la NA dans des tâches attentionnelles, c'est-à-dire de préciser comment la NA améliorerait les performances attentionnelles. Nous avons utilisé deux tâches impliquant la sélection d'une cible parmi des distracteurs. Dans la tâche de discrimination (attention au cours du temps), nous avons évalué la capacité à maintenir l'attention pendant plusieurs minutes sur une succession rapide d'items présentés. Dans la tâche de détection avec indices (attention dans l'espace), le locus attentionnel est manipulé à l'aide d'indices précédant l'apparition de la cible et nous avons évalué la capacité d'orientation et de réorientation de l'attention. Dans le but de stimuler la

transmission noradrénergique, nous avons utilisé des injections systémiques d'ATX, un inhibiteur des NATs. La gamme de doses d'ATX que nous avons utilisée correspond aux gammes administrées en première instance (0.5 mg/kg = plus petite dose efficace) aux enfants souffrant de TDAH (Michelson et al. 2001). Nos prédictions étaient que l'ATX permettrait : 1/ d'améliorer la discrimination entre les stimuli de manière prolongée dans le temps, et 2/ de favoriser l'orientation du locus d'attention vers les stimuli pertinents.

**Rappels des principaux résultats** – Comment améliorer les processus de sélection de l'information, ou de la cible dans le cas de nos tâches, dans le temps et dans l'espace ? Plusieurs possibilités peuvent être mises en avant. L'amélioration peut se traduire par une meilleure discrimination entre les stimuli, par des processus d'orientation et de réorientation plus précis, ou encore, par une discrimination et/ou une orientation plus rapide ou plus efficace. Ainsi, la capacité à discriminer les stimuli a été principalement testée dans la tâche de discrimination, et la capacité à orienter ou réorienter l'attention dans l'espace a été testée dans la tâche de détection avec indices.

Les effets de l'ATX sur les différentes variables que nous avons mesurées sont résumés dans le *tableau 1* ci-dessous. Dans la tâche d'attention temporelle (*Chapitre 6*), les stimuli étaient présentés de manière sérielle, et les animaux devaient toucher la lettre cible lorsqu'elle apparaissait sur l'écran ou laisser leur main sur un levier en présence d'une lettre non-cible. Suite à l'administration d'ATX, le nombre de réponses correctes a été augmenté par rapport à la condition placebo. Cette amélioration passe par un ajustement de la relation existant entre la sensibilité de l'animal à discriminer les stimuli cibles des stimuli distracteurs d'une part, et son biais de réponse d'autre part (c'est-à-dire sa tendance à choisir une option plutôt qu'une autre). Plus spécifiquement, nos résultats indiquent un déplacement consistant de cette relation vers une meilleure sensibilité. Dans la tâche d'attention spatiale (*Chapitre 7*), les animaux devaient effectuer des saccades vers la cible qui se déplaçait du centre vers la périphérie de l'écran, précédé ou non d'un indice prédisant dans 80% des cas sa future position. Comparé à la condition placebo, l'ATX n'a pas modifié le pourcentage de réponses correctes, probablement parce que celui-ci était déjà très élevé au départ (94%). En revanche, nous avons observé une réduction du temps de réaction pour les essais invalides.

*Tableau 1.* (A) Récapitulatif des effets de l'ATX dans les deux tâches comportementales. Les effets notés en orange peuvent être associés à une amélioration de l'attention.

Attention dans le temps (Étude 1)	Attention dans l'espace (Étude 2)
Allongement du temps de travail	Allongement du temps de travail
- Augmentation du nombre de réponses correctes (incluant les 'go' et les 'nogo') - Meilleure sensibilité	- Pas ou peu d'effet sur le nombre de saccades correctes
- Allongement des temps de réaction - Réduction de la variabilité des temps de réaction	- Allongement des temps de réaction pour les essais 'valides' et 'neutres' - Réduction des temps de réaction dans les essais 'invalides'

D'une manière générale, nous avons pu constater au cours de ces deux expériences que l'injection d'ATX augmentait la durée du temps de travail des animaux. La durée du temps de travail est typiquement déterminée par les animaux, de sorte que la session se termine quand l'animal ne travaille plus depuis plusieurs minutes. Ce que nous avons observé, c'est que l'administration d'ATX avait tendance à retarder le moment où les animaux s'arrêtaient de travailler. Une interprétation possible de cet effet est une amélioration du maintien de l'attention dans le temps (attention soutenue) (Coull et al. 1995; Coull 2001; Rajala et al. 2012). Alternativement, et de manière non exclusive, cet effet peut être rapproché du rôle récemment suggéré de la NA dans l'effort et la mobilisation des ressources énergétiques (Raizada and Poldrack 2007; Malecek and Poldrack 2013; Kalwani et al. 2014; Varazzani et al. 2015). Dans la même idée, il est aussi possible que l'ATX ait modulé le niveau de motivation pour les récompenses proposées, suggérant alors une interaction avec le système dopaminergique. Cependant, à notre connaissance, la clairance de la dopamine par les NATs est restreinte aux tissus ayant une faible densité de transporteurs dopaminergiques, tels que le cortex préfrontal (Bymaster et al. 2002; Morón et al. 2002; Swanson et al. 2006), et influe donc assez peu sur les systèmes de récompenses sous-corticaux (Berridge 2007; Sesack and Grace 2009). Enfin, nos résultats révèlent un allongement des temps de réaction dans les deux tâches, qui semble contraster



avec les conséquences positives de la NA sur le comportement. Cet effet peut toutefois être interprété comme un compromis entre précision et rapidité de la réponse (Bogacz et al. 2010).

Ainsi, la stimulation du système noradrénergique via l'ATX modifie le comportement des animaux dans ces deux types de tâche, ciblant les processus attentionnels dans le temps et dans l'espace. Ces modifications du comportement reflètent-elles une amélioration des processus de sélection de la cible ? Dans la tâche d'attention temporelle, nos résultats mettent en évidence une augmentation des scores de sensibilité, suggérant une **meilleure discrimination entre les stimuli**, et potentiellement, une amélioration des processus de sélection de l'information. Cependant, comme nous l'avons évoqué, cette amélioration semble avoir un coût car elle est associée à un allongement des temps de réaction des animaux. Dans la tâche d'attention spatiale, les bénéfices sont plus mitigés. L'ATX n'améliore ni la précision ni la rapidité de l'orientation, mais elle semble **faciliter les processus de réorientation** de l'attention lorsque la cible apparaît dans une localisation inattendue de l'espace, bien que cette condition soit peu représentée (environ 6%).

Ces deux études montrent également que l'amélioration de l'attention via l'administration d'ATX présente certaines limites, notamment en terme de variabilité interindividuelle et d'effets dose-réponse. Nous avons ainsi pu observer que certains animaux étaient très sensibles à la drogue, montrant des effets marqués aux doses les plus faibles, alors que des doses plus fortes étaient requises pour les autres. Par exemple, l'un de nos animaux avait de grandes difficultés à maintenir son regard sur la cible lors de l'administration de fortes doses d'ATX (1 mg/kg), et présentait une importante dilatation des pupilles. Cet effet pourrait être expliqué par la stimulation excessive du système sympathique périphérique, suite à l'administration systémique de la drogue, entraînant une stimulation des récepteurs  $\alpha_1$  ou  $\alpha_2$  post-synaptiques du muscle lisse de l'iris par la NA non recaptée (Koss 1986; Alhatem and Decker 2008). Ces différences de sensibilité entre les animaux peuvent être en partie induites par deux phénomènes qui sont : la diminution du niveau basal de NA avec l'âge (Goldman-Rakic and Brown 1981), et le polymorphisme génétique existant à chaque étape de la voie de transduction noradrénergique (Hart et al. 2012). Nous avons également observé que les courbes dose-réponse induites par l'administration d'ATX prenaient des formes différentes selon les variables ou les individus considérés, et contrastaient parfois fortement avec la courbe en cloche décrite dans la littérature. Il est intéressant de noter que cette variabilité concernant les courbes dose-réponse a également été démontré à propos de l'effet des agents dopaminergiques sur les fonctions cognitives

(Floresco 2013), suggérant probablement une complexité des systèmes neuromodulateurs encore mal comprise. En outre, très peu d'études ont mesuré le niveau d'ATX plasmatique retrouvé suite à des administrations systémiques ou orales (Chamberlain et al. 2009), et il est donc parfois difficile d'interpréter les effets comportementaux en terme de dose effective.

*Comment qualifier l'effet de la NA sur les processus attentionnels ?* – Les différents modèles théoriques issus de la littérature et exposés dans l'introduction de ce manuscrit proposent principalement un rôle de la NA dans la flexibilité cognitive (Aston-Jones and Cohen 2005; Bouret and Sara 2005; Nieuwenhuis et al. 2005b; Yu and Dayan 2005; Arnsten et al. 2012 ; voir *Chapitre 3*). Parmi ces modèles, la notion d'optimisation du comportement semble récurrente. La NA permettrait, de réguler la balance entre les comportements d'exploitation et d'exploration, afin d'augmenter l'utilité du comportement et donc d'optimiser l'interaction avec notre environnement. D'autre part, les neurones du LC émettraient des bouffées d'activité phasique en réponse au stimulus le plus pertinent à un instant donné, afin de faciliter la réponse comportementale. Ainsi, dans le but de qualifier l'effet de la NA dans nos deux tâches comportementales, nous avons cherché à savoir si cette amélioration de l'attention permettait d'optimiser le comportement des animaux. Mais qu'est-ce qu'un comportement optimal ? Summerfield et Tsetsos définissent l'optimalité d'un comportement comme la sélection de l'option qui permet de maximiser l'utilité dans un contexte donné (2012, 2015) , souvent associée à un compromis entre précision et rapidité de la réponse. En d'autres termes, c'est choisir l'option qui permet d'acquérir le plus de bénéfices, tout en minimisant les coûts. Notons ici que cette définition d'optimalité fait appel à des processus décisionnels, puisqu'il s'agit de faire un choix entre plusieurs options.

Dans nos deux tâches, les bénéfices sont définis par la récompense que gagne l'animal à chaque réponse correcte : quelques gouttes de compote. En revanche, les coûts sont plus difficiles à définir. Il y a les coûts liés à la tâche : présence d'un écran noir pendant quelques secondes suite à une réponse incorrecte ; mais il y a également les coûts internes liés à l'effort que fournit l'animal à chaque réponse, qui peut être moteur (mouvement du bras ou saccade) et/ou cognitif (maintien d'un niveau d'éveil cortical suffisant et/ou maintien de l'attention). En effet, comme nous l'avons évoqué, la NA a été récemment associée à cette notion de coût interne, et en particulier à la capacité de fournir les

ressources énergétiques nécessaires au comportement pour faire face aux situations difficiles (Raizada and Poldrack 2007; Bouret and Richmond 2015; Varazzani et al. 2015). D'autre part, dans nos deux tâches, les animaux sont effectivement confrontés à des choix : choisir de toucher la lettre qui vient d'apparaître, ou choisir d'effectuer une saccade vers la localisation suggérée par l'indice. Alors que la tâche d'attention spatiale a été directement conçue pour manipuler l'attention dans l'espace (Posner 1980), la tâche d'attention temporelle manipule davantage les processus de prise de décision perceptuelle (Gold and Shadlen 2007), c'est-à-dire la capacité des animaux à discriminer et catégoriser des informations sensorielles. Peut-on tout de même parler d'attention dans cette tâche là ? A mon sens, pour les deux tâches, l'attention et la prise de décision sont intimement liées. Dans la tâche d'attention temporelle, une attention focalisée est nécessaire à chaque essai pour catégoriser correctement la lettre, ou en d'autres termes, sélectionner la réponse appropriée en fonction du contexte (lettre cible ou lettre non-cible). Dans la tâche d'attention spatiale, les processus de prise de décision ont probablement une part moins importante dans l'expression du comportement puisque l'indice prédit l'apparition de la cible dans la plupart des cas, et l'animal a donc intérêt à choisir systématiquement la position suggérée par l'indice.

Dans la tâche d'attention temporelle, le modèle intégré de la théorie de détection du signal nous a effectivement permis de mettre en évidence une maximisation de l'utilité dans divers contextes perceptuels et économiques, reliant ainsi directement l'effet de la NA sur l'attention à une optimisation du comportement (*figure 14*). En plus de cette mesure d'utilité qui nous informe sur les conséquences 'économiques' de chaque choix, nos résultats révèlent un rapprochement de la stratégie des animaux vers une stratégie 'optimale', ce qui est sous-tendue par l'ajustement de la relation existant entre sensibilité et biais de réponse. Ce résultat montre que l'amélioration de la sensibilité des animaux ne s'est pas faite au détriment d'un biais de réponse plus marqué ou moins approprié, mais par un ajustement de la relation entre sensibilité et biais de réponse. Pour finir, l'administration d'ATX a également permis de réduire la variabilité des temps de réaction observée dans cette tâche, ce qui été interprété à plusieurs reprises dans la littérature comme une meilleure efficacité des processus attentionnels (Stuss et al. 2003; Bellgrove et al. 2004). Les résultats préliminaires de la tâche d'attention spatiale nous montrent que la NA a permis une diminution du coût lié aux indices invalides sans affecter le bénéfice apporté par les indices valides, ce qui pourrait aussi être interprété en termes d'optimisation, dans le sens où les processus de désengagement de l'attention semblent être plus

rapides. Ainsi, nos résultats dans ces deux études convergent vers l'hypothèse que la NA permettrait d'optimiser le comportement. Notons cependant ici que cette conclusion est à nuancer dans le cadre de la seconde étude, au vu du fait que l'optimisation n'affectait que les essais les moins représentés. Une explication possible peut être proposée au regard de la latence des décharges phasiques des neurones du LC. Comme nous l'avons décrit, cette activité est émise environ 100-150 millisecondes après l'apparition du stimulus pertinent (dans notre cas, on peut supposer que ce stimulus est l'indice) (Aston-Jones et al. 1994; Bouret and Sara 2004; Kalwani et al. 2014), et met approximativement 100 millisecondes supplémentaires avant d'atteindre les régions corticales telles que le cortex préfrontal, et moduler leur activité (Bouret and Sara 2004). On peut ainsi imaginer que lors de processus aussi rapides que l'orientation de l'attention, dans des situations où l'intervalle indice-cible est relativement court ( $\leq 400$  millisecondes) comme c'est le cas dans notre tâche, l'activité phasique des neurones du LC ne soit pas encore effective, affectant alors des processus plus tardifs tels que la réorientation. Par exemple, la dilatation pupillaire (souvent utilisée pour inférer l'activité phasique des neurones du LC) en réponse à des indices valides différerait significativement de celle élicitée par des indices neutres à partir de 600 millisecondes après l'apparition de l'indice (Geva et al. 2013). Une autre possibilité est que l'aspect hautement prédictif des indices spatiaux utilisés dans notre tâche induise une diminution de sa pertinence, ne stimulant alors pas ou peu le système LC-NE. En revanche, l'apparition de la cible dans une localisation inattendue de l'espace déclencherait cette activité phasique des neurones du LC, facilitant ainsi la réorientation de l'attention (Nieuwenhuis et al. 2005b; Dayan and Yu 2006).

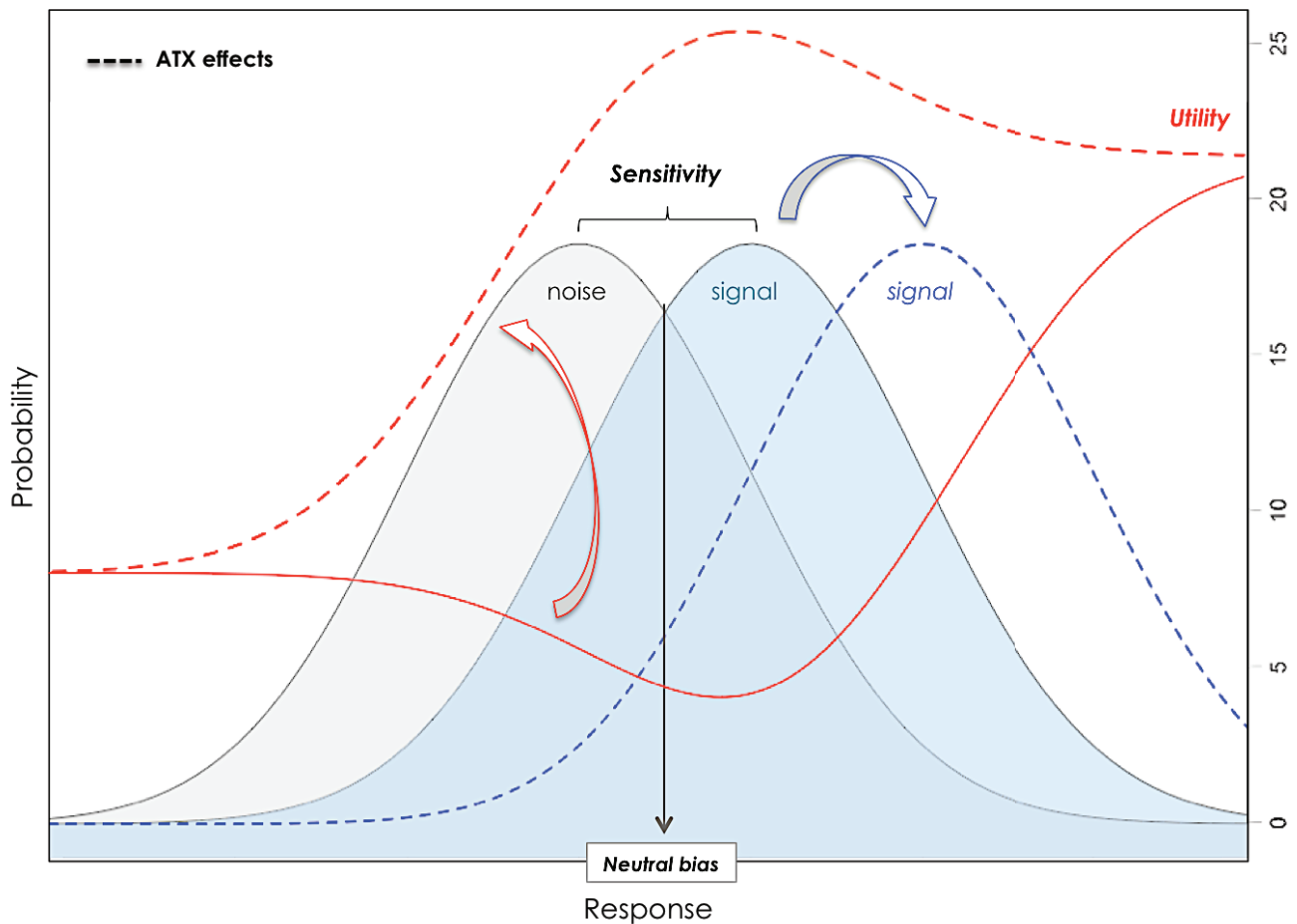
Cette dernière hypothèse fait écho avec les théories que nous avons déjà évoquées proposant un rôle du système LC-NA dans des situations particulièrement exigeantes, nécessitant le recrutement de ressources énergétiques et/ou un niveau d'éveil cortical élevé (Robbins 1984; Raizada and Poldrack 2007; Malecek and Poldrack 2013; Bouret and Richmond 2015; Varazzani et al. 2015). En effet, l'ensemble de nos résultats pourrait être expliqué dans le cadre de ces théories. Néanmoins, nos résultats montrent que l'ATX est capable d'optimiser le comportement même dans des tâches très simples telles que la tâche de discrimination sans distracteurs (remplacés par des écrans noirs). Cela laisse donc suggérer que la stimulation du système LC-NA améliore la sélection des informations pertinentes, et donc les processus attentionnels, peu importe le niveau de difficulté. En revanche, la limite de son effet pourrait dépendre de la chronologie des événements, et son action pourrait être effective seulement après une certaine latence.

*Pourquoi qualifier l'effet de la NA sur l'attention en termes de processus décisionnels ? –*

Tout d'abord, la modélisation des résultats par la théorie de détection du signal dans la tâche de discrimination nous a apporté un cadre explicatif permettant de qualifier l'influence de la NA sur le comportement, et par extension, ceci nous a également permis d'appréhender les effets d'une modulation des processus attentionnels sur le comportement. Par ailleurs, la vision 'intégrée' des effets du système noradrénergique apporté par cette modélisation, nous permet de proposer un cadre commun aux différents modèles théoriques décrits dans la littérature. Comme l'expliquent Summerfield et Egner (2014) l'attention fait partie intégrante des processus décisionnels car elle permet de filtrer ou d'accentuer les informations pertinentes pour la décision, afin d'améliorer la connaissance de notre environnement. Ainsi, nous pensons que la notion d'optimalité, qui fait directement référence aux processus de prise de décision, n'est pas en contradiction avec un rôle de la NA dans l'attention.

D'autre part, l'interprétation des résultats en termes d'optimalité nous a également permis d'intégrer l'aspect spatial et temporel de l'attention, alors que la plupart des modèles théoriques de l'attention ne prennent en compte que l'aspect spatial de celle-ci (Itti and Koch 2001). Outre cette notion d'optimalité du comportement qui est prépondérante dans la littérature noradrénergique, les effets de la NA sont également souvent associés à la notion d'incertitude (Nieuwenhuis et al. 2005b; Yu and Dayan 2005; Dayan and Yu 2006). Plus spécifiquement, les études montrent que la NA jouerait un rôle clé dans la détection des stimuli inattendus. Cependant, cet aspect d'incertitude serait vraisemblablement lié à des contextes bien spécifiques où l'environnement est instable, nécessitant d'établir des prédictions sur les conséquences possibles de chaque choix. Dans nos deux tâches, où la fréquence et la balance coût/bénéfice des différentes options sont stables, cette notion d'incertitude semble difficilement mesurable. Il est donc probable que cette optimisation du comportement dans les contextes que nous avons étudié repose davantage sur une facilitation des processus sensoriels que sur une réduction de l'incertitude liée aux prédictions (Summerfield and Egner 2014). Dans le cadre du modèle de la détection du signal, cette facilitation des processus sensoriels est effectivement associée à la mesure de la sensibilité et se définit par une diminution du chevauchement des distributions gaussiennes décrivant les réponses aux stimuli cibles (signal) et aux

stimuli distracteurs (bruit) (MacMillan 2002), ce qui s'apparente à une réduction du rapport signal-sur-bruit (figure 14).



*Figure 12.* Théorie de la détection du signal et mesure de l'utilité. Cette modélisation propose qu'un choix perceptif binaire (cette lettre est-elle une cible ou non ?) fasse partie de l'une ou l'autre des deux distributions gaussiennes colorées (ici 'noise'=distracteur – courbe colorée en gris; et 'signal'=cible – courbe colorée en bleu ciel). La décision prise dépend du biais de réponse (ici, 'neutral bias'= absence de biais). En raison du chevauchement entre les deux distributions, l'animal peut commettre des erreurs. Sa sensibilité (sensitivity) à discriminer les stimuli cibles des stimuli distracteurs est fonction de ce chevauchement. La courbe rouge en trait plein représente l'utilité engendrée par une série d'essais, en fonction du biais de réponse de l'animal. Dans notre tâche de discrimination, l'ATX a permis d'augmenter la sensibilité des animaux (courbe bleu pointillée), ce qui a pour conséquence d'augmenter l'utilité et de modifier l'effet du biais de réponse sur l'utilité : déplacement vers le haut et changement de la forme de la courbe (courbe rouge pointillée).

Comme énoncé plus haut, la théorie de détection du signal nous a permis de caractériser l'effet de l'attention sur la prise de décision perceptuelle. La principale limite de cette modélisation est qu'elle se base sur la collecte de preuves comme un processus instantané, sans considérer l'aspect temporel du processus de décision. Une alternative possible à cette théorie est l'utilisation des modèles dits 'd'échantillonnage sériel' (serial sampling models, en anglais), tels que le 'diffusion drift model'

(Ratcliff and McKoon 2008) qui propose un recueil et une intégration en série de plusieurs échantillons de preuves au cours du temps. Ce processus d'accumulation, aussi connu sous le nom de 'marche aléatoire' (random walk, en anglais) et qui se fait en faveur de l'une des deux alternatives, permet de déterminer différents paramètres tels que le point de départ de l'accumulation, le seuil de décision dont le franchissement correspond à la sélection du choix respectif et, plus important encore, le taux de dérive qui reflète la vitesse à laquelle une décision a été prise. D'une manière intéressante, Smith et Ratcliff (2009) ont montré que ce type de modèle permettait d'offrir une vision plus intégrée de l'influence des processus attentionnels et décisionnels dans les tâches de détection avec indice de type paradigme de Posner (1980). Ainsi, l'utilisation de ces modèles peut être une perspective intéressante dans l'objectif d'intégrer encore davantage les résultats, en proposant d'une part une modélisation commune aux deux types de tâches, et en permettant de rendre compte des effets de la NA sur la précision de la réponse en association avec ses effets sur les temps de réactions. En effet, nous avons déjà commencé à explorer ce type d'interaction dans la tâche d'attention spatiale en découpant la distribution des temps de réaction en quartiles. Ainsi, nous avons pu démontrer que la diminution du coût engendré par les indices invalides, par rapport aux indices valides, était plus consistante dans la première partie de la courbe de distribution des temps de réaction (premier quartile), reflétant potentiellement les essais où l'attention s'est déjà déplacée à la localisation suggérée par l'indice. Ces premiers résultats nous permettent de poser l'hypothèse que, dans cette tâche, la stimulation du système noradrénergique modulerait le taux de dérive de l'accumulation des preuves au cours du temps, reflétant alors potentiellement une plus grande efficacité dans les processus de traitement sensoriel.

## **2. Par quel(s) mécanisme(s) la noradrénaline modifie-t-elle**

### **l'activité cérébrale ?**

La deuxième partie de cette thèse repose sur des travaux d'imagerie cérébrale dont l'objectif était d'identifier les mécanismes neuronaux associés à cette optimisation du comportement. Au regard de la littérature disponible, il nous a semblé primordial de passer par une étape intermédiaire qui est



la compréhension des effets de la NA sur le cerveau au repos, c'est-à-dire en l'absence de stimulation, afin de s'affranchir des activations cérébrales qui pourraient être spécifiques à une tâche donnée.

Le *Chapitre 7* de ce manuscrit nous a permis de mettre en évidence les RSNs chez le primate non-humain éveillé, faisant ainsi le pont avec les nombreuses études d'imagerie de 'resting-state' publiées chez l'homme (Beckmann et al. 2005; Damoiseaux et al. 2006; Calhoun et al. 2009; Smith et al. 2009). Beaucoup de questions restent effectivement en suspens concernant ces RSNs, comme par exemple : les origines neuronales sous-jacents à cette activité spontanée dépendante du taux d'oxygène sanguin (signal BOLD, pour 'blood-oxygen-level dependent'), la fonction potentielle de cette activité, ou encore la correspondance entre cette connectivité fonctionnelle et la connectivité structurelle (anatomique) du cerveau. Ainsi, les manipulations pharmacologiques sur le cerveau du primate non-humain, que nous connaissons relativement bien d'un point de vue anatomique (Modha and Singh 2010; Rohlfing et al. 2012; Ballanger et al. 2013), et qui représente probablement le modèle le plus approprié pour l'étude des réseaux du cerveau humain (Mantini et al. 2012), peuvent permettre d'explorer ce type de question (voir la revue Hutchison and Everling 2012).

L'analyse par ICA que nous avons utilisée pour mettre en évidence ces RSNs est une méthode exploratoire qui permet de diviser le signal BOLD en différentes sources temporellement indépendantes, divisant ainsi l'activité cérébrale en cartes spatiales ou réseaux, fonctionnellement distincts. Ces RSNs portent des noms présumés en fonction de leur correspondance étroite avec les réseaux s'activant en réponse à des tâches ou des stimuli, comme par exemple : le réseau 'moteur', le réseau 'visuel', etc. Ce sont des réseaux constitués de régions cérébrales anatomiquement séparées qui peuvent inclure des aires controlatérales homologues ou des patterns plus distribués, au sein d'un même hémisphère et entre les hémisphères. Dans la littérature, l'accumulation croissante de preuves soutenant l'origine neurale de ces fluctuations spontanées au repos (Leopold et al. 2003; He et al. 2008; Nir et al. 2008; Schölvinck et al. 2010) a conduit de nombreux auteurs à proposer un lien entre la connectivité fonctionnelle et les connexions anatomiques structurelles du cerveau (Damoiseaux and Greicius 2009). Aujourd'hui, une position largement acceptée est que la connectivité anatomique servirait de cadre à la connectivité fonctionnelle : la première déterminerait l'ensemble des états possibles du système cognitif tandis que la seconde modulerait ces états pour produire la cognition.

**Rappels des principaux résultats** – Pour caractériser l’effet de l’ATX sur la connectivité cérébrale au repos nous avons utilisé trois approches d’analyses différentes, permettant ainsi d’appréhender finement les effets de la NA sur la dynamique des RSNs. L’analyse par ICA (*Chapitre 8, Étude 4*) nous a d’abord permis de mettre en évidence les effets de l’ATX sur la connectivité fonctionnelle intra- et inter- RSNs. Nos résultats montrent une réorganisation globale des interactions entre les réseaux. Notamment, le réseau du tronc cérébral incluant le noyau du LC, modifie ses interactions avec plusieurs RSNs, dont le réseau fronto-pariétal de l’attention et le réseau du cortex préfrontal. Parmi ces changements, l’ATX a également réduit virtuellement toutes les interactions entre les réseaux associatifs et sensori-moteurs, ainsi que la connectivité fonctionnelle au sein des réseaux sensori-moteurs. Nous avons ensuite utilisé l’approche par région d’intérêt afin de spécifier les effets de l’ATX au niveau de la région du LC (*Chapitre 8, Étude 4*). Nos résultats mettent en évidence une augmentation de la force de connectivité de la région du LC avec les aires pariétales et l’amygdale. Notons ici que ce résultat s’accorde avec les changements observés en ICA, à savoir, le passage d’une corrélation négative vers une corrélation positive entre le réseau du tronc cérébral et le réseau fronto-pariétal. Pour finir, l’analyse par la théorie des graphes (*Chapitre 8, Étude 5*) nous a permis d’explorer l’effet de l’ATX sur l’architecture globale de la connectivité fonctionnelle, ainsi qu’au sein de chacun de ces RSNs. Nos résultats montrent que l’ATX module la structure de l’ensemble des connexions fonctionnelles, en rendant les interactions plus locales : sous ATX, l’efficacité locale mesurée par le coefficient de ‘clustering’ augmente et l’efficacité globale diminue, par rapport à la condition placebo. Cette amélioration de l’efficacité locale est également retrouvée au sein de chaque RSN. D’autre part, la connectivité fonctionnelle des réseaux associatifs et sensori-moteurs était plus faible après administration d’ATX, ce qui concorde avec les résultats observés en ICA.

**Comment la NA optimise le comportement ?** – Comme nous l’avons décrit, les modèles du système LC-NA proposent deux grands mécanismes cérébraux distincts à l’origine des effets de la NA sur le comportement : 1/ une reconfiguration des réseaux fonctionnels cérébraux afin de permettre la mise en place d’un nouveau comportement (Bouret and Sara 2005), et/ou 2/ l’ajustement du gain neuronal afin de modifier l’efficacité du traitement de l’information sous-tendu par le rapport signal-sur-bruit au sein de l’activité neuronale (Aston-Jones and Cohen 2005). Enfin, à l’échelle de la

synapse, Arnsten et ses collaborateurs (2010) proposent une action conjointe de la NA et de la dopamine sur la connectivité du cortex préfrontal, avec un mécanisme de renforcement et d'affaiblissement de l'efficacité synaptique, respectivement. Ici, la résolution spatiale et temporelle de l'IRMf nous permettent d'explorer les deux premières hypothèses : d'une part, l'utilisation de l'ICA nous permet d'explorer l'effet de l'ATX sur les interactions entre les RSNs, et d'autre part, la théorie des graphes nous permet de caractériser ces effets sur leur topologie. En effet, le gain neuronal reflète le degré d'inhibition et d'excitation présent dans les patterns d'activité des réseaux de neurones. Il a été suggéré que sa modulation altérerait le degré de communication entre les neurones d'un même réseau et donc leur organisation structurelle au sein des RSNs, ce qui est décrit par le coefficient de 'clustering' (Eldar et al. 2013).

Nos résultats mettent en évidence trois mécanismes indiquant des effets à différentes échelles de l'organisation cérébrale. Premièrement, nous avons pu observer une réorganisation des réseaux cérébraux à l'échelle du cerveau entier. Les interactions entre les RSNs identifiés par l'ICA étaient modulées suite à l'administration d'ATX. En particulier, le réseau du tronc cérébral, incluant le noyau du LC, qui était négativement corrélé au réseau fronto-pariétal de l'attention en condition placebo, est devenu positivement corrélé à ce dernier après injection d'ATX, apportant un élément de preuve au modèle proposé par Corbetta et al. (2008) concernant l'influence du système noradrénergique sur les réseaux de l'attention. Selon Bouret et Sara (2005), l'impact d'une stimulation du système noradrénergique sur la reconfiguration des réseaux fonctionnels dépendrait du contexte, permettant ainsi une multitude d'états cérébraux qui pourraient être à l'origine de la flexibilité comportementale. Deuxièmement, d'un point de vue topologique, nos résultats montrent une augmentation du coefficient de 'clustering' qui se traduit par un accroissement du nombre de connexion locale au sein de chaque RSN, suggérant une communication neuronale plus structurée et plus efficace. Pour finir, nous avons pu mettre en évidence une réduction des coefficients de corrélation dans les réseaux sensori-moteurs indiquant potentiellement une diminution de l'activité spontanée des neurones dans ces régions. Ce résultat fait écho avec les études en électrophysiologie montrant que la NA permet d'améliorer le traitement de l'information sensorielle au niveau des cortex sensoriels en diminuant les décharges spontanées des neurones d'une part, et en augmentant les réponses évoquées par les stimuli sensoriels d'autre part, induisant ainsi une amélioration du rapport signal-sur-bruit (Foote et al. 1975; Waterhouse and Woodward 1980; Berridge and Waterhouse 2003). Ainsi, en réduisant l'activité

neuronale spontanée, la NA pourrait permettre de diminuer les interactions entre les réseaux de neurones (ou ‘noise correlation’, en anglais), dans le but de rendre la réponse évoquée par les stimuli environnants plus efficace (Cohen and Maunsell 2009; Mitchell et al. 2009). Ces deux derniers effets, peuvent être interprétés comme un ajustement des réponses neuronales, et plus précisément une amplification du gain neuronal (Aston-Jones and Cohen 2005; Donner and Nieuwenhuis 2013; Eldar et al. 2013). Une amplification du gain augmenterait les interactions et donc les corrélations temporelles au sein des activités d’un même réseau de neurones, induisant ainsi un score de ‘clustering’ plus élevé. D’autre part, une diminution de l’activité spontanée des neurones pourrait correspondre à une diminution de l’activité neuronale non pertinente (bruit), permettant ainsi d’augmenter les contrastes entre les différents patterns d’activité, et donc d’améliorer le gain. Ainsi, nos résultats semblent s’accorder avec la notion d’optimisation du comportement en permettant une flexibilité dans la dynamique des réseaux de neurones d’une part via la réorganisation des réseaux cérébraux, et une meilleure efficacité d’autre part via l’amplification du gain neuronal.

Par ailleurs, la mise en évidence de ces effets apporte des preuves empiriques aux deux principales théories de la littérature noradrénergique que nous avons décrit plus haut, à savoir, l’hypothèse du ‘signal reset’ et de la réorganisation cérébrale (Bouret and Sara 2005), et celle de l’adaptation du gain neuronal, suggérant une co-occurrence de ces mécanismes (Aston-Jones and Cohen 2005). Plus généralement, ces effets observés à l’échelle des réseaux cérébraux et potentiellement à l’échelle du neurone concordent avec la vision selon laquelle les neuromodulateurs agiraient sur différents niveaux d’organisation cérébrale (Marder and Thirumalai 2002).

***Reconfiguration des RSNs au repos sous ATX*** – La théorie du signal ‘reset’ propose une réorganisation contexte-dépendante des réseaux fonctionnels cérébraux qui pourrait être un facteur déterminant dans la spécificité des effets induits par la NA sur le comportement. En guise de contexte, nous avons opté pour une condition de repos, afin de se concentrer sur l’impact d’une stimulation du système noradrénergique sur le cerveau entier via l’analyse des réseaux fonctionnels bien définis au repos et s’affranchir des spécificités liées à un contexte de tâche expérimentale faisant appel à des fonctions particulières. Bien qu’il soit difficile d’interpréter la signification fonctionnelle des modifications entre et au sein des réseaux fonctionnels au repos, cette stratégie a permis de mettre en

évidence une réorganisation des réseaux fonctionnels induite par une stimulation du système noradrénergique et cette réorganisation pourrait être un des mécanismes par lesquels la NA permet l'optimisation des réponses comportementales, notamment dans les tâches attentionnelles que nous utilisons. Dans ces contextes, la réorganisation induite de la NA serait susceptible d'impliquer d'avantage des structures du cortex frontal, comme le cortex préfrontal latéral (Arnsten et al. 2012) et/ou le cortex cingulaire antérieur (Aston-Jones and Cohen 2005) qui semblent représenter des cibles privilégiées de la modulation noradrénergique. Nos résultats de l'analyse par ICA montrent une diminution de la synchronisation du réseau du cortex préfrontal avec le réseau du tronc cérébral incluant la région du LC suite à l'administration d'ATX, et aucun effet si l'on considère l'analyse par région d'intérêt. Quant au réseau de la saillance qui inclut le cortex cingulaire antérieur, sa connectivité fonctionnelle avec deux réseaux sensori-moteurs diminue, mais son interaction avec le réseau du tronc cérébral n'est pas modifiée. Il est possible que ces modifications varient en fonction du contexte. Par exemple, Raizada et Poldrack (2008) ont mis en évidence une augmentation des interactions entre la région du LC et le gyrus frontal inférieur qui dépendait de la difficulté d'une tâche attentionnelle audio-visuelle. Nous avons également montré que l'administration d'ATX réduit des interactions entre les réseaux sensori-moteurs et les réseaux associatifs, ainsi qu'une diminution de la force de connectivité dans ces réseaux comme le révèlent à la fois les analyses par ICA et la théorie des graphes. D'une manière générale, la stimulation du système noradrénergique induit d'importantes modifications de l'activité entre et au sein des réseaux neuronaux fonctionnels et il est vraisemblable que ces modifications varient en fonction du contexte.

Les analyses par ICA et par région d'intérêt soutiennent une amélioration du couplage fonctionnel entre la région du LC et le réseau fronto-pariétal de l'attention. Ce résultat s'accorde avec l'hypothèse de Corbetta et al. (2008) suggérant que l'augmentation de la transmission noradrénergique permettrait une réorientation de l'attention, induite par une redistribution des ressources neuronales, facilitée par l'activation du réseau ventral de l'attention. Ainsi, l'augmentation de la connectivité fonctionnelle entre la région du LC et le réseau fronto-pariétal pourrait constituer une caractéristique centrale de l'action du système noradrénergique sur les processus attentionnels, et potentiellement représenter une étape initiale dans l'ajustement de l'activité cérébrale au contexte environnant (Serences and Yantis 2006). Plus spécifiquement, l'étude de la connectivité fonctionnelle de la région du LC a révélé, suite à l'administration d'ATX, une augmentation de la synchronisation de cette

région avec les aires pariétales comme LIP et l'amygdale. La région LIP est connue pour jouer un rôle dans l'intégration des informations de type 'bottom-up' et 'top-down' dans le but de créer une carte de saillance ou de priorité des stimuli de l'environnement qui nous entoure (Gottlieb et al. 1998; Bisley and Goldberg 2010) et guider ainsi le locus d'attention. Cette forte synchronisation dans les activités de la région LIP et de la région du LC pourrait ainsi permettre une optimisation de notre interaction avec l'environnement. Pour finir, l'augmentation de la corrélation entre la région du LC et l'amygdale confirme que l'amygdale représente un nœud privilégié du système noradrénergique (Metzger et al. 2015). Comme nous l'avons déjà décrit, l'amygdale jouerait également un rôle dans la détection des stimuli pertinents pour le comportement, nécessitant une réorientation des ressources attentionnelles (Pessoa and Adolphs 2010). Les changements plus faibles associés à l'amygdale par rapport à ceux observés pour le réseau fronto-pariétal de l'attention suggèrent en outre que l'amygdale entrerait en jeu dans des contextes particuliers impliquant des situations émotionnelles ou de stress, conformément à de précédentes études (Onur et al. 2009; van Marle et al. 2010; Hermans et al. 2011).

***Impact d'une stimulation noradrénergique : de la synapse aux réseaux*** – En accord avec les différents modèles théoriques, nos résultats montrent que la NA module les processus attentionnels en optimisant les réponses comportementales. Cette optimisation pourrait être induite par une réorganisation des réseaux cérébraux et un ajustement du gain neuronal. Comment ces mécanismes sont orchestrés à l'échelle du cerveau entier ? (*figure 15*)

***Échelle synaptique*** – Les travaux d'Arnsten et de ses collaborateurs se sont intéressés aux conséquences des effets synaptiques de la NA sur le comportement. Leurs données montrent que la NA et la dopamine interagissent au niveau du cortex préfrontal afin de modifier la dynamique d'activité des neurones, sur une échelle de temps de l'ordre de la seconde, grâce à de fortes influences sur les états d'ouverture des canaux ioniques membranaires (Arnsten et al. 2010, 2012). Leur modèle propose que dans des conditions d'attention optimale, la stimulation modérée des récepteurs noradrénergiques  $\alpha_{2A}$  permettrait d'améliorer le 'signal' en renforçant les connexions entre les neurones qui s'activent pour des caractéristiques similaires liées au stimulus pertinent. À l'inverse, la stimulation modérée des récepteurs dopaminergiques D1 permettrait de diminuer le 'bruit' en affaiblissant les connexions non privilégiées, sculptant ainsi l'activité neuronale. Ce mécanisme, et

plus précisément ces interactions entre les différents neuromodulateurs à l'échelle de la synapse pourraient être un élément clé à l'origine des ajustements du gain neuronal. Des interactions similaires ont été mises en évidence au niveau du cortex visuel entre la NA et l'acétylcholine (Polack et al. 2013), où les auteurs démontrent que l'augmentation du gain de la réponse neuronale lors de la locomotion est permise par une action simultanée de ces deux neuromodulateurs sur le potentiel de membrane des cellules. Plus précisément, ils montrent que la modulation cholinergique est essentielle pour le maintien du potentiel membranaire pendant l'immobilité, alors que la modulation noradrénergique permet la dépolarisation tonique du potentiel de membrane associée à la locomotion. Les neurones sont reliés entre eux directement les uns avec les autres et indirectement par l'intermédiaire d'autres neurones interposés. Par conséquent, l'excitabilité neuronale est un facteur déterminant dans la régulation des interactions au sein des réseaux de neurones. Cette excitabilité peut également être modulée à plus long terme par les neuromodulateurs via des mécanismes de plasticité synaptique (O'Donnell et al. 2012). L'influence d'autres neurotransmetteurs tels que le glutamate semble également jouer un rôle important dans l'action de la NA sur les propriétés neuronales (Mather et al. 2015), en permettant de sculpter les interactions au sein de ces réseaux neuronaux. Ainsi, il est possible que la NA agisse au niveau cellulaire, et en coordination avec d'autres molécules, comme un interrupteur 'chimique' permettant d'ajuster le niveau d'excitabilité au sein de diverses populations de neurones, modulant ainsi le gain neuronal.

*Échelle neuronale* – La relation entre l'amplitude de la réponse neuronale en fonction de l'amplitude des signaux entrants est généralement représentée comme une courbe sigmoïde, de telle sorte qu'une augmentation faible de l'amplitude des signaux entrants provoque une augmentation progressive des potentiels d'actions sortants, jusqu'à atteindre un seuil de saturation de la réponse neuronale (*figure 15*). Moduler le gain neuronal consiste à déplacer cette relation vers le haut ou vers le bas le long de l'axe des signaux de sortie (réponse neuronale), modulant ainsi la sensibilité du neurone et le taux de réponse maximale (Chance et al. 2002). Dans le contexte d'une optimisation du comportement, la NA amplifierait ce gain, c'est-à-dire qu'elle permettrait une augmentation des réponses neuronales les plus fortes d'une part, et une diminution des plus faibles d'autre part, induisant en quelque sorte une 'asymétrie' ou un contraste dans les patterns d'activité des neurones, et donc une organisation plus structurée des réseaux de neurones. Par cet effet, la NA améliorerait ainsi le rapport signal-sur-bruit, ce qui permettrait une réponse évoquée et une détection des stimuli



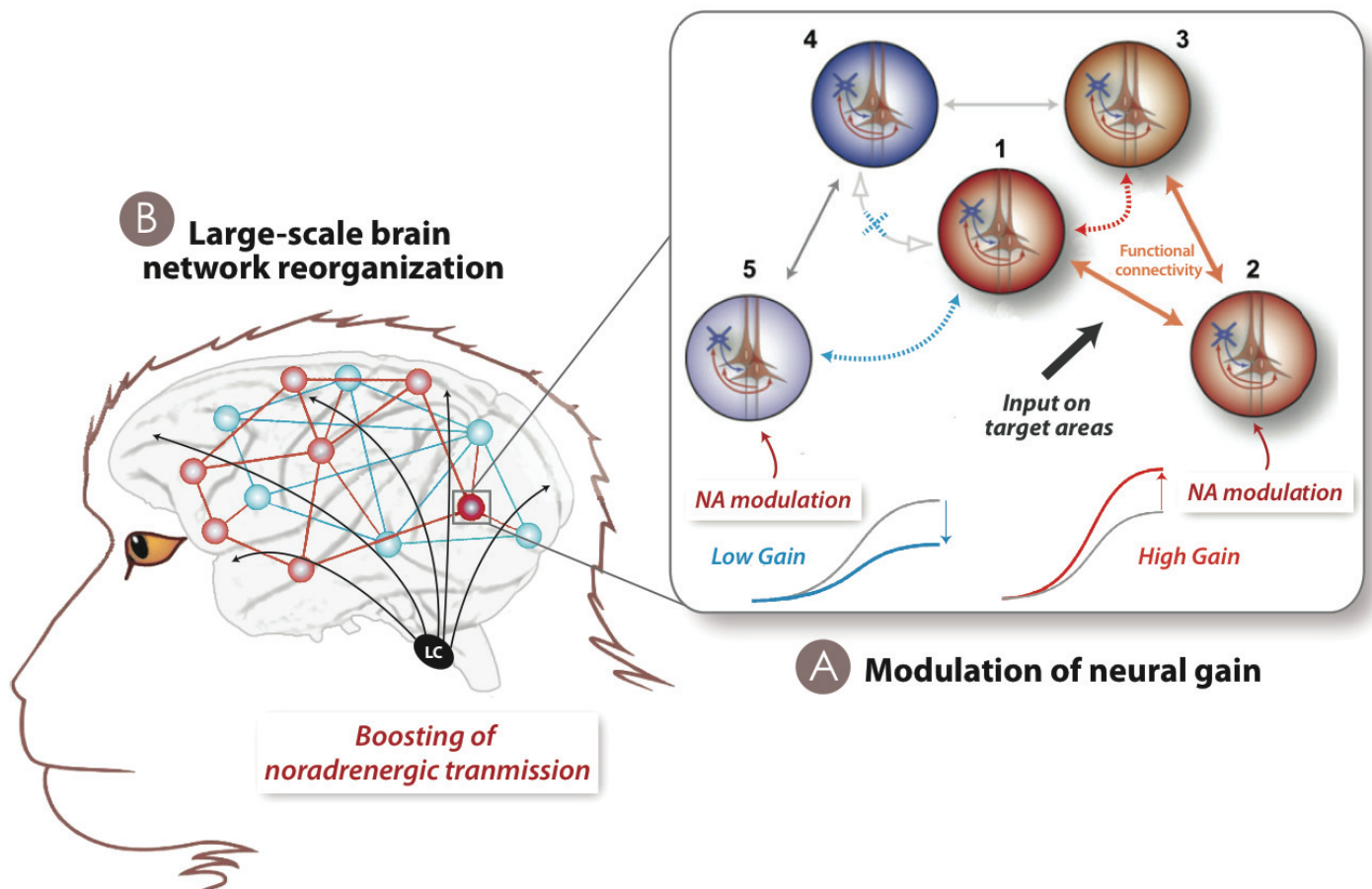
pertinents plus efficace (Berridge and Waterhouse 2003). Par exemple, une étude récente a montré que l'administration d'ATX permettrait une meilleure précision des représentations corticales via une augmentation du gain neuronal (inféré du coefficient de 'clustering') (Warren et al. 2016).

La diminution de la force de connectivité au sein des réseaux sensori-moteurs associée à la diminution des interactions entre ces réseaux et les réseaux associatifs que nous avons pu mettre en évidence suite à une injection d'ATX pourraient favoriser une structuration efficace des réseaux de neurones. Dans les aires sensorielles, la NA permet de moduler simultanément les décharges spontanées des neurones et leur activité évoquée par les stimuli pertinents de l'environnement (Foote et al. 1975; Waterhouse and Woodward 1980; Berridge and Waterhouse 2003). Ainsi, en réduisant les corrélations de l'activité spontanée d'une population de neurones, la NA permettrait d'améliorer le traitement de l'information sensorielle en ajustant les réponses neuronales (Cohen and Maunsell 2009; Mitchell et al. 2009). Ce mécanisme d'action pourrait, par exemple, être à l'origine de l'amélioration de la sensibilité à discriminer les stimuli cibles dans la tâche de discrimination.

*Échelle du réseau* – L'organisation en réseaux cérébraux fonctionnels suppose qu'une modulation locale d'un réseau de neurones est en mesure d'influencer un réseau de neurones à distance. La présence de synchronisation dans les oscillations spontanées de l'activité neuronale pourrait permettre une propagation efficace du signal (Vogels et al. 2005). Ainsi, la modulation du gain neuronal induit par la NA au sien d'un réseau de neurones pourrait moduler la dynamique des interactions entre des populations de neurones, agissant comme un élément déclencheur de la réorganisation de l'activité entre les différents réseaux cérébraux. Bien que l'origine des oscillations lentes mesurées dans le signal BOLD ne soit pas encore claire, la flexibilité d'organisation des RSNs que nous avons mis en évidence pourrait être régie par la dynamique d'oscillations observée dans le rythme gamma qui a souvent été proposé comme un mécanisme permettant d'assembler les neurones en groupes synchrones capables de conduire l'information à travers les régions cibles (Fries 2005; Womelsdorf et al. 2007; Nir et al. 2008). Notamment, la cohérence des fluctuations lentes des enveloppes d'amplitude (<0.1 Hz) dérivées des oscillations de l'activité neuronale est plus forte pour la bande de fréquence gamma, aussi bien au repos que lors de tâches cognitives (Leopold et al. 2003; Nir et al. 2008). Il a été spéculé que ces fluctuations lentes pouvaient être contrôlées par les systèmes neuromodulateurs du tronc cérébral tels que le système noradrénergique (Leopold et al. 2003). La théorie de la communication à travers la cohérence du rythme gamma (Fries 2005) postule qu'une

réponse évoquée au sein d'un groupe neuronal engendre une synchronisation rythmique au sein de ce groupe. Cette synchronisation permettrait de créer une fenêtre temporelle propice aux interactions au sein d'un réseau fonctionnel et donc une propagation efficace du signal. La modulation rythmique de l'excitabilité post-synaptique constituerait ainsi une modulation rythmique du gain des entrées synaptiques : les entrées arrivant dans la phase ascendante de ce rythme bénéficieraient d'un gain élevé et donc d'une connectivité plus efficace. Ainsi, une connectivité efficace nécessite une synchronisation rythmique au sein des groupes pré- et post-synaptiques. La cohérence neuronale pourrait être l'un des mécanismes liant la modulation du gain à l'échelle du neurone et la dynamique des réseaux à l'échelle du cerveau entier.

Par ces processus, l'organisation globale des réseaux fonctionnels pourrait alors être modulée, et les réponses comportementales pourraient ainsi être optimisées en fonction de chaque contexte. Ces mécanismes rejoignent la notion de flexibilité cognitive souvent rattachée aux effets des systèmes neuromodulateurs. Pour finir, ce modèle qui propose l'ajustement du gain neuronal comme le mécanisme à l'origine d'une reconfiguration des réseaux cérébraux à l'échelle du cerveau entier offre une vision unifiée de la théorie du 'signal reset' (Bouret and Sara 2005) et de l'adaptation du gain (Aston-Jones et al. 2005).



*Figure 13.* Mécanismes proposés. (A) La stimulation de la transmission noradrénergique induit une augmentation du gain neuronal. L'encart illustre un exemple de l'effet d'une modulation du gain neuronal sur les interactions entre les réseaux de neurones. Les cinq groupes de neurones sont anatomiquement interconnectés. Les signaux d'entrée parviennent aux régions cibles que sont les groupes de neurones [1], [2], et [3]. La transmission noradrénergique module, quant à elle, les groupes de neurones [2] et [5] en augmentant et diminuant le gain, respectivement. L'amplification du gain dans le groupe neuronal [2] induit alors une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre les groupes [1], [2], et [3] (flèches en pointillés). De même, la réduction du gain dans le groupe neuronal [5] induit une diminution de la connectivité fonctionnelle entre les groupes [1], [4] et [5], et un contraste se crée entre les réseaux de neurones rouge et bleu. Schéma adapté de Haider et McCormick (2009). (B) Sous l'influence de cette modulation du gain neuronal, les réseaux de neurones se forment et se rompent créant une nouvelle organisation des réseaux fonctionnels à l'échelle du cerveau entier.

### Perspectives

À la lecture de ces mécanismes, plusieurs questions persistent. Notamment nos résultats montrent une certaine réorganisation des réseaux cérébraux en situation de repos, et on peut se questionner sur la réorganisation induite par la NA dans nos tâches attentionnelles. Un élément qui pourrait être commun aux processus attentionnels engagés dans nos deux tâches est la réduction de la connectivité fonctionnelle au sein des réseaux sensori-moteurs et potentiellement entre les réseaux associatifs et sensori-moteurs. Comme nous l'avons proposé, ce mécanisme pourrait permettre

d'améliorer le traitement de l'information sensorielle et optimiser la réponse comportementale. Il est possible que le cortex frontal soit plus particulièrement impliqué dans la tâche de discrimination qui nécessite le maintien d'une attention soutenue (Malhotra et al. 2006). A l'inverse, le cortex pariétal qui semble plus spécifiquement impliqué dans les processus d'orientation de l'attention dans l'espace (Pineda et al. 1989; Bisley and Goldberg 2003) pourrait jouer un rôle pivot dans notre tâche de détection avec indice.

Nous proposons que la modulation du gain neuronal induite par la NA soit à l'origine de la réorganisation des réseaux fonctionnels à l'échelle du cerveau entier. Pour tester cette hypothèse, il pourrait être nécessaire d'utiliser plusieurs méthodes permettant ainsi d'investiguer différentes échelles temporelles et spatiales. L'électrophysiologie représente la méthode de choix de par sa résolution temporelle très fine. Un autre outil précieux et complémentaire pour étudier les effets de NA sur les processus attentionnels serait la tomographie par émission de positons associée à des marqueurs radioactifs sélectifs du système noradrénergique. Cette technique permettrait de répondre aux questions suivantes : sur quelle(s) structure(s) cérébrale(s) agit l'ATX ? Quels types de récepteurs sont ciblés plus spécifiquement par la NA circulante en fonction du contexte ? Bien que les traceurs radioactifs sélectifs de la NA manque aujourd'hui, cette méthode pourrait à l'avenir, également permettre de mettre en lumière les interactions de la NA avec les autres neuromodulateurs tels que la dopamine. Enfin l'optogénétique ou la pharmacogénétique pourraient permettre d'induire une activation et/ou une inhibition de certaines populations de neurones, simulant ainsi l'effet d'une modulation du gain neuronal. Couplé à l'utilisation de l'IRMf, cette approche pourrait démontrer qu'une perturbation du gain neuronal est à l'origine d'un défaut de réorganisation des réseaux cérébraux.

### 3. Conclusion

Au cours de cette thèse, nous avons pu montrer que la NA jouait un rôle central dans les processus attentionnels. Nous avons tenté de qualifier son action sur le comportement en lui attribuant un rôle dans l'optimisation des réponses comportementales, proposant ainsi un cadre unifié aux

différents modèles théoriques proposés dans la littérature. D'un point de vue neuronal, nous suggérons que la NA agisse à différents niveaux d'organisation cérébrale, et conjointement avec les autres systèmes neuromodulateurs, modulant ainsi l'efficacité de réponse des neurones et induisant une large réorganisation des réseaux cérébraux.



## Bibliographie

---

- Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E. 2006. A Resilient, Low-Frequency, Small-World Human Brain Functional Network with Highly Connected Association Cortical Hubs. *J Neurosci.* 26:63–72.
- Aghajanian GK, Cedarbaum JM, Wang RY. 1977. Evidence for norepinephrine-mediated collateral inhibition of locus coeruleus neurons. *Brain Res.* 136:570–577.
- Agnati LF, Leo G, Zanardi A, Genedani S, Rivera A, Fuxe K, Guidolin D. 2006. Volume transmission and wiring transmission from cellular to molecular networks: history and perspectives. *Acta Physiol.* 187:329–344.
- Agster KL, Mejias-Aponte CA, Clark BD, Waterhouse BD. 2013. Evidence for a regional specificity in the density and distribution of noradrenergic varicosities in rat cortex. *J Comp Neurol.* 521:2195–2207.
- Alhathem FJ, Decker DH. 2008. Atomoxetine-induced mydriasis. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 18:539–541.
- Alvarez VA, Chow CC, Van Bockstaele EJ, Williams JT. 2002. Frequency-dependent synchrony in locus coeruleus: role of electrotonic coupling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99:4032–4036.
- Amat J, Baratta MV, Paul E, Bland ST, Watkins LR, Maier SF. 2005. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat Neurosci.* 8:365–371.
- Aoki C, Venkatesan C, Go CG, Forman R, Kurose H. 1998. Cellular and subcellular sites for noradrenergic action in the monkey dorsolateral prefrontal cortex as revealed by the immunocytochemical localization of noradrenergic receptors and axons. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 8:269–277.
- Arnsten AF. 2000. Through the looking glass: differential noradrenergic modulation of prefrontal cortical function. *Neural Plast.* 7:133–146.
- Arnsten AF, Cai JX, Goldman-Rakic PS. 1988. The alpha-2 adrenergic agonist guanfacine improves memory in aged monkeys without sedative or hypotensive side effects: evidence for alpha-2 receptor subtypes. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 8:4287–4298.
- Arnsten AF, Goldman-Rakic PS. 1984. Selective prefrontal cortical projections to the region of the locus coeruleus and raphe nuclei in the rhesus monkey. *Brain Res.* 306:9–18.
- Arnsten AF, Goldman-Rakic PS. 1998. Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry.* 55:362–368.
- Arnsten AF, Jentsch JD. 1997. The alpha-1 adrenergic agonist, cirazoline, impairs spatial working memory performance in aged monkeys. *Pharmacol Biochem Behav.* 58:55–59.
- Arnsten AFT. 2009. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci.* 10:410–422.
- Arnsten AFT. 2011. Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical networks. *Biol Psychiatry.* 69:e89–99.
- Arnsten AFT, Paspalas CD, Gamo NJ, Yang Y, Wang M. 2010. Dynamic Network Connectivity: A new form of neuroplasticity. *Trends Cogn Sci.* 14:365–375.
- Arnsten AFT, Pliszka SR. 2011. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav.* 99:211–216.
- Arnsten AFT, Raskind MA, Taylor FB, Connor DF. 2015. The Effects of Stress Exposure on Prefrontal Cortex: Translating Basic Research into Successful Treatments for Post-Traumatic Stress Disorder. *Neurobiol Stress.* 1:89–99.
- Arnsten AFT, Wang MJ, Paspalas CD. 2012. Neuromodulation of Thought: Flexibilities and Vulnerabilities in Prefrontal Cortical Network



- Synapses. *Neuron*. 76:223–239.
- Aston-Jones G, Bloom FE. 1981a. Norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to non-noxious environmental stimuli. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1:887–900.
- Aston-Jones G, Bloom FE. 1981b. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1:876–886.
- Aston-Jones G, Cohen JD. 2005. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci*. 28:403–450.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. 1999. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatry*. 46:1309–1320.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P. 1997. Conditioned responses of monkey locus coeruleus neurons anticipate acquisition of discriminative behavior in a vigilance task. *Neuroscience*. 80:697–715.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P, Alexinsky T. 1994. Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 14:4467–4480.
- Astrand E, Wardak C, Baraduc P, Ben Hamed S. 2016. Direct Two-Dimensional Access to the Spatial Location of Covert Attention in Macaque Prefrontal Cortex. *Curr Biol CB*. 26:1699–1704.
- Ballanger B, Tremblay L, Sgambato-Faure V, Beaudoin-Gobert M, Lavenne F, Le Bars D, Costes N. 2013. A multi-atlas based method for automated anatomical *Macaca fascicularis* brain MRI segmentation and PET kinetic extraction. *NeuroImage*. 77:26–43.
- Bari A, Aston-Jones G. 2013. Atomoxetine modulates spontaneous and sensory-evoked discharge of locus coeruleus noradrenergic neurons. *Neuropharmacology*. 64:53–64.
- Bari A, Eagle DM, Mar AC, Robinson ESJ, Robbins TW. 2009. Dissociable effects of noradrenaline, dopamine, and serotonin uptake blockade on stop task performance in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 205:273–283.
- Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. 2005. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 360:1001–1013.
- Beckstead RM. 1979. Convergent prefrontal and nigral projections to the striatum of the rat. *Neurosci Lett*. 12:59–64.
- Bellgrove MA, Hester R, Garavan H. 2004. The functional neuroanatomical correlates of response variability: evidence from a response inhibition task. *Neuropsychologia*. 42:1910–1916.
- Berridge CW. 2008. Noradrenergic Modulation of Arousal. *Brain Res Rev*. 58:1–17.
- Berridge CW, Abercrombie ED. 1999. Relationship between locus coeruleus discharge rates and rates of norepinephrine release within neocortex as assessed by in vivo microdialysis. *Neuroscience*. 93:1263–1270.
- Berridge CW, Foote SL. 1991. Effects of locus coeruleus activation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 11:3135–3145.
- Berridge CW, Schmeichel BE, España RA. 2012a. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med Rev*. 16:187–197.
- Berridge CW, Shumsky JS, Andrzejewski ME, McGaughy JA, Spencer RC, Devilbiss DM, Waterhouse BD. 2012b. Differential sensitivity to psychostimulants across prefrontal cognitive tasks: differential involvement of noradrenergic  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -receptors. *Biol Psychiatry*. 71:467–473.
- Berridge CW, Waterhouse BD. 2003. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev*. 42:33–84.
- Berridge KC. 2007. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)*. 191:391–431.
- Bichot NP, Schall JD. 1999. Saccade target selection in macaque during feature and conjunction visual search. *Vis Neurosci*. 16:81–89.
- Biederman J, Spencer T. 1999. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biol Psychiatry*. 46:1234–1242.
- Bisley JW, Goldberg ME. 2003. Neuronal activity in the lateral intraparietal area and spatial attention. *Science*. 299:81–86.
- Bisley JW, Goldberg ME. 2010. Attention, intention, and priority in the parietal lobe. *Annu Rev Neurosci*. 33:1–21.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 34:537–541.

- Blackford JU, Buckholtz JW, Avery SN, Zald DH. 2010. A unique role for the human amygdala in novelty detection. *NeuroImage*. 50:1188–1193.
- Blakely RD, Felice LJD, Hartzell HC. 1994. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J Exp Biol*. 196:263–281.
- Bogacz R, Wagenmakers E-J, Forstmann BU, Nieuwenhuis S. 2010. The neural basis of the speed–accuracy tradeoff. *Trends Neurosci*. 33:10–16.
- Bouret S, Duvel A, Onat S, Sara SJ. 2003. Phasic activation of locus ceruleus neurons by the central nucleus of the amygdala. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 23:3491–3497.
- Bouret S, Richmond BJ. 2015. Sensitivity of locus ceruleus neurons to reward value for goal-directed actions. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 35:4005–4014.
- Bouret S, Sara SJ. 2002. Locus coeruleus activation modulates firing rate and temporal organization of odour-induced single-cell responses in rat piriform cortex. *Eur J Neurosci*. 16:2371–2382.
- Bouret S, Sara SJ. 2004. Reward expectation, orientation of attention and locus coeruleus-medial frontal cortex interplay during learning. *Eur J Neurosci*. 20:791–802.
- Bouret S, Sara SJ. 2005. Network reset: a simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenergic function. *Trends Neurosci*. 28:574–582.
- Briand LA, Gritton H, Howe WM, Young DA, Sarter M. 2007. Modulators in concert for cognition: modulator interactions in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol*. 83:69–91.
- Brown E, Moehlis J, Holmes P, Clayton E, Rajkowski J, Aston-Jones G. 2004. The influence of spike rate and stimulus duration on noradrenergic neurons. *J Comput Neurosci*. 17:13–29.
- Brown RM, Crane AM, Goldman PS. 1979. Regional distribution of monoamines in the cerebral cortex and subcortical structures of the rhesus monkey: concentrations and in vivo synthesis rates. *Brain Res*. 168:133–150.
- Brown SBRE, Slagter HA, van Noorden MS, Giltay EJ, van der Wee NJA, Nieuwenhuis S. 2016. Effects of clonidine and scopolamine on multiple target detection in rapid serial visual presentation. *Psychopharmacology (Berl)*. 233:341–350.
- Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS. 1979. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science*. 205:929–932.
- Bücheler MM, Hadamek K, Hein L. 2002. Two  $\alpha$ -adrenergic receptor subtypes,  $\alpha$ 2A and  $\alpha$ 2C, inhibit transmitter release in the brain of gene-targeted mice. *Neuroscience*. 109:819–826.
- Bullmore E, Sporns O. 2009. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*. 10:312–312.
- Buschman TJ, Miller EK. 2007. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*. 315:1860–1862.
- Bush G, Holmes J, Shin LM, Surman C, Makris N, Mick E, Seidman LJ, Biederman J. 2013. Atomoxetine increases fronto-parietal functional MRI activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *Psychiatry Res*. 211:88–91.
- Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, Molinoff PB, Ruffolo RR, Trendelenburg U. 1994. International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev*. 46:121–136.
- Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW. 2002. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 27:699–711.
- Calhoun VD, Liu J, Adali T. 2009. A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. *NeuroImage*. 45:S163–172.
- Carter ME, Yizhar O, Chikahisa S, Nguyen H, Adamantidis A, Nishino S, Deisseroth K, de Lecea L. 2010. Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nat Neurosci*. 13:1526–1533.
- Cedarbaum JM, Aghajanian GK. 1977. Catecholamine receptors on locus coeruleus neurons: pharmacological characterization. *Eur J Pharmacol*. 44:375–385.
- Cedarbaum JM, Aghajanian GK. 1978. Afferent projections to the rat locus coeruleus as determined by a retrograde tracing technique. *J Comp Neurol*. 178:1–16.
- Chamberlain SR, Hampshire A, Müller U, Rubia K, del Campo N, Craig K, Regenthal R, Suckling J, Roiser JP, Grant JE, Bullmore ET, Robbins TW, Sahakian

- BJ. 2009. Atomoxetine Modulates Right Inferior Frontal Activation During Inhibitory Control: A Pharmacological Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry*. 65:550–555.
- Chamberlain SR, Müller U, Blackwell AD, Robbins TW, Sahakian BJ. 2006. Noradrenergic modulation of working memory and emotional memory in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 188:397–407.
- Chance FS, Abbott LF, Reyes AD. 2002. Gain Modulation from Background Synaptic Input. *Neuron*. 35:773–782.
- Chandler DJ, Gao W-J, Waterhouse BD. 2014. Heterogeneous organization of the locus coeruleus projections to prefrontal and motor cortices. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111:6816–6821.
- Clark CR, Geffen GM, Geffen LB. 1989. Catecholamines and the covert orientation of attention in humans. *Neuropsychologia*. 27:131–139.
- Clayton EC, Rajkowski J, Cohen JD, Aston-Jones G. 2004. Phasic activation of monkey locus ceruleus neurons by simple decisions in a forced-choice task. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 24:9914–9920.
- Cohen MR, Maunsell JHR. 2009. Attention improves performance primarily by reducing interneuronal correlations. *Nat Neurosci*. 12:1594–1600.
- Cohen Z, Molinatti G, Hamel E. 1997. Astroglial and vascular interactions of noradrenaline terminals in the rat cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 17:894–904.
- Connors BW, Gutnick MJ. 1990. Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *Trends Neurosci*. 13:99–104.
- Corbetta M, Patel G, Shulman GL. 2008. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*. 58:306–324.
- Corbetta M, Shulman GL. 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 3:201–215.
- Coull JT. 1998. Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Prog Neurobiol*. 55:343–361.
- Coull JT. 2001. Modulation of attention by noradrenergic alpha2-agents varies according to arousal level. *Drug News Perspect*. 14:5–11.
- Coull JT, Büchel C, Friston KJ, Frith CD. 1999. Noradrenergically mediated plasticity in a human attentional neuronal network. *NeuroImage*. 10:705–715.
- Coull JT, Middleton HC, Robbins TW, Sahakian BJ. 1995. Clonidine and diazepam have differential effects on tests of attention and learning. *Psychopharmacology (Berl)*. 120:322–332.
- Coull JT, Nobre AC, Frith CD. 2001. The noradrenergic alpha2 agonist clonidine modulates behavioural and neuroanatomical correlates of human attentional orienting and alerting. *Cereb Cortex N Y N* 1991. 11:73–84.
- Damoiseaux JS, Greicius MD. 2009. Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Struct Funct*. 213:525–533.
- Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF. 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103:13848–13853.
- Davis M. 1992. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci*. 15:353–375.
- Dayan P, Yu AJ. 2006. Phasic norepinephrine: a neural interrupt signal for unexpected events. *Netw Bristol Engl*. 17:335–350.
- Decamp E, Clark K, Schneider JS. 2011. Effects of the alpha-2 adrenoceptor agonist guanfacine on attention and working memory in aged non-human primates. *Eur J Neurosci*. 34:1018–1022.
- Desimone R, Duncan J. 1995. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci*. 18:193–222.
- Devauges V, Sara SJ. 1990. Activation of the noradrenergic system facilitates an attentional shift in the rat. *Behav Brain Res*. 39:19–28.
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. 1995. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*. 118:279–306.
- Donner TH, Nieuwenhuis S. 2013. Brain-wide gain modulation: the rich get richer. *Nat Neurosci*. 16:989–990.
- Doya K. 2008. Modulators of decision making. *Nat Neurosci*. 11:410–416.
- Ebitz RB, Platt ML. 2015. Neuronal activity in primate dorsal anterior cingulate cortex signals task conflict and predicts adjustments in pupil-linked arousal. *Neuron*. 85:628–640.
- Eckhoff P, Wong-Lin K, Holmes P. 2009. Optimality and robustness of a biophysical decision-making

- model under norepinephrine modulation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 29:4301–4311.
- Eldar E, Cohen JD, Niv Y. 2013. The effects of neural gain on attention and learning. *Nat Neurosci.* 16:1146–1153.
- Fan J, McCandliss BD, Sommer T, Raz A, Posner MI. 2002. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci.* 14:340–347.
- Felten DL, Sladek JR. 1983. Monoamine distribution in primate brain V. Monoaminergic nuclei: anatomy, pathways and local organization. *Brain Res Bull.* 10:171–284.
- Floresco SB. 2013. Prefrontal dopamine and behavioral flexibility: shifting from an “inverted-U” toward a family of functions. *Front Neurosci.* 7:62.
- Floresco SB. 2015. Noradrenaline and dopamine: sharing the Workload. *Trends Neurosci.* 38:465–467.
- Florin-Lechner SM, Druhan JP, Aston-Jones G, Valentino RJ. 1996. Enhanced norepinephrine release in prefrontal cortex with burst stimulation of the locus coeruleus. *Brain Res.* 742:89–97.
- Foote SL, Aston-Jones G, Bloom FE. 1980. Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and monkeys is a function of sensory stimulation and arousal. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 77:3033–3037.
- Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G. 1983. Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev.* 63:844–914.
- Foote SL, Freedman R, Oliver AP. 1975. Effects of putative neurotransmitters on neuronal activity in monkey auditory cortex. *Brain Res.* 86:229–242.
- Fox MD, Raichle ME. 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci.* 8:700–711.
- Fries P. 2005. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci.* 9:474–480.
- Friston KJ. 2011. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connect.* 1:13–36.
- Frith C, Dolan R. 1996. The role of the prefrontal cortex in higher cognitive functions. *Brain Res Cogn Brain Res.* 5:175–181.
- Fuxe K, Hamberger B, Hökfelt T. 1968. Distribution of noradrenaline nerve terminals in cortical areas of the rat. *Brain Res.* 8:125–131.
- Gamo NJ, Wang M, Arnsten AFT. 2010. Methylphenidate and atomoxetine enhance prefrontal function through  $\alpha$ 2-adrenergic and dopamine D1 receptors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 49:1011–1023.
- Garnock-Jones KP, Keating GM. 2010. Spotlight on atomoxetine in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *CNS Drugs.* 24:85–88.
- Gatter KC, Powell TP. 1977. The projection of the locus coeruleus upon the neocortex in the macaque monkey. *Neuroscience.* 2:441–445.
- Geva R, Zivan M, Warsha A, Olchik D. 2013. Alerting, orienting or executive attention networks: differential patterns of pupil dilations. *Front Behav Neurosci.* 7:145.
- Gilzenrat MS, Holmes BD, Rajkowski J, Aston-Jones G, Cohen JD. 2002. Simplified dynamics in a model of noradrenergic modulation of cognitive performance. *Neural Netw Off J Int Neural Netw Soc.* 15:647–663.
- Gilzenrat MS, Nieuwenhuis S, Jepma M, Cohen JD. 2010. Pupil diameter tracks changes in control state predicted by the adaptive gain theory of locus coeruleus function. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 10:252–269.
- Gold JI, Shadlen MN. 2007. The neural basis of decision making. *Annu Rev Neurosci.* 30:535–574.
- Gold PE. 1995. Role of glucose in regulating the brain and cognition. *Am J Clin Nutr.* 61:987S–995S.
- Goldman-Rakic PS. 1995. Cellular basis of working memory. *Neuron.* 14:477–485.
- Goldman-Rakic PS, Brown RM. 1981. Regional changes of monoamines in cerebral cortex and subcortical structures of aging rhesus monkeys. *Neuroscience.* 6:177–187.
- Goldman-Rakic PS, Lidow MS, Gallager DW. 1990. Overlap of dopaminergic, adrenergic, and serotonergic receptors and complementarity of their subtypes in primate prefrontal cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 10:2125–2138.
- Goldstein LE, Rasmusson AM, Bunney BS, Roth RH. 1996. Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 16:4787–4798.
- Gottlieb JP, Kusunoki M, Goldberg ME. 1998. The representation of visual salience in monkey parietal cortex. *Nature.* 391:481–484.

- Grant SJ, Redmond Jr. DE. 1984. Neuronal activity of the locus ceruleus in awake *Macaca arctoides*. *Exp Neurol.* 84:701–708.
- Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME. 2001. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci.* 2:685–694.
- Haider B, McCormick DA. 2009. Rapid neocortical dynamics: cellular and network mechanisms. *Neuron.* 62:171–189.
- Harley CW. 2007. Norepinephrine and the dentate gyrus. *Prog Brain Res.* 163:299–318.
- Harris KD, Thiele A. 2011. Cortical state and attention. *Nat Rev Neurosci.* 12:509–523.
- Harris-Warrick RM. 2011. Neuromodulation and flexibility in Central Pattern Generator networks. *Curr Opin Neurobiol.* 21:685–692.
- Harris-Warrick RM, Marder E. 1991. Modulation of neural networks for behavior. *Annu Rev Neurosci.* 14:39–57.
- Hart AB, de Wit H, Palmer AA. 2012. Genetic factors modulating the response to stimulant drugs in humans. *Curr Top Behav Neurosci.* 12:537–577.
- He BJ, Snyder AZ, Zempel JM, Smyth MD, Raichle ME. 2008. Electrophysiological correlates of the brain's intrinsic large-scale functional architecture. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105:16039–16044.
- Hein L. 2006. Adrenoceptors and signal transduction in neurons. *Cell Tissue Res.* 326:541–551.
- Hermans EJ, van Marle HJF, Ossewaarde L, Henckens MJAG, Qin S, van Kesteren MTR, Schoots VC, Cousijn H, Rijpkema M, Oostenveld R, Fernández G. 2011. Stress-related noradrenergic activity prompts large-scale neural network reconfiguration. *Science.* 334:1151–1153.
- Hertz L, Lovatt D, Goldman SA, Nedergaard M. 2010. Adrenoceptors in brain: Cellular gene expression and effects on astrocytic metabolism and  $[Ca^{2+}]_i$ . *Neurochem Int, Glia as Neurotransmitter Sources and Sensors.* 57:411–420.
- Hopkins WF, Johnston D. 1984. Frequency-dependent noradrenergic modulation of long-term potentiation in the hippocampus. *Science.* 226:350–352.
- Huang H-P, Zhu F-P, Chen X-W, Xu Z-QD, Zhang CX, Zhou Z. 2012. Physiology of quantal norepinephrine release from somatodendritic sites of neurons in locus coeruleus. *Front Mol Neurosci.* 5:29.
- Huang-Pollock CL, Karalunas SL, Tam H, Moore AN. 2012. Evaluating vigilance deficits in ADHD: a meta-analysis of CPT performance. *J Abnorm Psychol.* 121:360–371.
- Hutchison RM, Everling S. 2012. Monkey in the middle: why non-human primates are needed to bridge the gap in resting-state investigations. *Front Neuroanat.* 6:29.
- Itti L, Koch C. 2001. Computational modelling of visual attention. *Nat Rev Neurosci.* 2:194–203.
- Jepma M, Nieuwenhuis S. 2011. Pupil diameter predicts changes in the exploration-exploitation trade-off: evidence for the adaptive gain theory. *J Cogn Neurosci.* 23:1587–1596.
- Jodo E, Chiang C, Aston-Jones G. 1998. Potent excitatory influence of prefrontal cortex activity on noradrenergic locus coeruleus neurons. *Neuroscience.* 83:63–79.
- Jones BE. 2004. Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Prog Brain Res.* 145:157–169.
- Jones BE, Halaris AE, McIlhenny M, Moore RY. 1977. Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. I. Axonal transport in central noradrenaline neurons. *Brain Res.* 127:1–21.
- Jones BE, Moore RY. 1977. Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II. Autoradiographic study. *Brain Res.* 127:25–53.
- Jones LS, Gauger LL, Davis JN. 1985. Anatomy of brain alpha 1-adrenergic receptors: in vitro autoradiography with  $[^{125}I]$ -heat. *J Comp Neurol.* 231:190–208.
- Joshi S, Li Y, Kalwani RM, Gold JJ. 2016. Relationships between Pupil Diameter and Neuronal Activity in the Locus Coeruleus, Colliculi, and Cingulate Cortex. *Neuron.* 89:221–234.
- Kalwani RM, Joshi S, Gold JJ. 2014. Phasic activation of individual neurons in the locus coeruleus/subcoeruleus complex of monkeys reflects rewarded decisions to go but not stop. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 34:13656–13669.
- Katz PS, Frost WN. 1996. Intrinsic neuromodulation: altering neuronal circuits from within. *Trends Neurosci.* 19:54–61.
- Katz PS, Harris-Warrick RM. 1990. Actions of identified neuromodulatory neurons in a simple motor system. *Trends Neurosci.* 13:367–373.
- Kehagia AA, Murray GK, Robbins TW. 2010. Learning and cognitive flexibility: frontostriatal function and monoaminergic modulation. *Curr Opin Neurobiol.* 20:199–204.



- Kirkwood A, Rozas C, Kirkwood J, Perez F, Bear MF. 1999. Modulation of long-term synaptic depression in visual cortex by acetylcholine and norepinephrine. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 19:1599–1609.
- Koss MC. 1986. Pupillary dilation as an index of central nervous system alpha 2-adrenoceptor activation. *J Pharmacol Methods*. 15:1–19.
- Langer SZ, Pimoule C. 1982. Pharmacology and biochemistry of noradrenergic receptors. *Br J Dermatol*. 107:147–153.
- Lapiz MDS, Bondi CO, Morilak DA. 2007. Chronic treatment with desipramine improves cognitive performance of rats in an attentional set-shifting test. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 32:1000–1010.
- Lapiz MDS, Morilak DA. 2006. Noradrenergic modulation of cognitive function in rat medial prefrontal cortex as measured by attentional set shifting capability. *Neuroscience*. 137:1039–1049.
- Ledbetter M. 2006. Atomoxetine: a novel treatment for child and adult ADHD. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2:455–466.
- Lee S-H, Dan Y. 2012. Neuromodulation of Brain States. *Neuron*. 76:209–222.
- Leopold DA, Murayama Y, Logothetis NK. 2003. Very Slow Activity Fluctuations in Monkey Visual Cortex: Implications for Functional Brain Imaging. *Cereb Cortex*. 13:422–433.
- Leslie R, James M. 2000. Pharmacological magnetic resonance imaging: a new application for functional MRI.
- Logan J, Wang G, Telang F, Fowler JS, Alexoff D, Zabroski J, Jayne M, Hubbard B, King P, Carter P, Shea C, Xu Y, Muench L, Schlyer D, Learned-Coughlin S, Cosson V, Volkow ND, Ding Y-S. 2007. Imaging the norepinephrine transporter in humans with (S,S)-[11C]O-methyl reboxetine and PET: problems and progress. *Nucl Med Biol*. 34:667–679.
- Luppi PH, Aston-Jones G, Akaoka H, Chouvet G, Jouvett M. 1995. Afferent projections to the rat locus coeruleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing with cholera-toxin B subunit and Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience*. 65:119–160.
- MacMillan NA. 2002. Signal Detection Theory. In: Stevens' Handbook of Experimental Psychology. John Wiley & Sons, Inc.
- Malecek NJ, Poldrack RA. 2013. Beyond dopamine: the noradrenergic system and mental effort. *Behav Brain Sci*. 36:698–699–726.
- Malhotra PA, Parton AD, Greenwood R, Husain M. 2006. Noradrenergic modulation of space exploration in visual neglect. *Ann Neurol*. 59:186–190.
- Manns ID, Lee MG, Modirrousta M, Hou YP, Jones BE. 2003. Alpha 2 adrenergic receptors on GABAergic, putative sleep-promoting basal forebrain neurons. *Eur J Neurosci*. 18:723–727.
- Mantini D, Hasson U, Betti V, Perrucci MG, Romani GL, Corbetta M, Orban GA, Vanduffel W. 2012. Interspecies activity correlations reveal functional correspondence between monkey and human brain areas. *Nat Methods*. 9:277–282.
- Marder E. 2012. Neuromodulation of neuronal circuits: back to the future. *Neuron*. 76:1–11.
- Marder E, Thirumalai V. 2002. Cellular, synaptic and network effects of neuromodulation. *Neural Netw Off J Int Neural Netw Soc*. 15:479–493.
- Markovic J, Anderson AK, Todd RM. 2014. Tuning to the significant: neural and genetic processes underlying affective enhancement of visual perception and memory. *Behav Brain Res*. 259:229–241.
- Mason ST, Fibiger HC. 1979. Regional topography within noradrenergic locus coeruleus as revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol*. 187:703–724.
- Mather M, Clewett D, Sakaki M, Harley CW. 2015. Norepinephrine ignites local hot spots of neuronal excitation: How arousal amplifies selectivity in perception and memory. *Behav Brain Sci*. 1–100.
- McCormick DA. 1989. Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamocortical processing. *Trends Neurosci*. 12:215–221.
- McCormick DA, Pape HC. 1990. Noradrenergic and serotonergic modulation of a hyperpolarization-activated cation current in thalamic relay neurones. *J Physiol*. 431:319–342.
- McCormick DA, Prince DA. 1985. Two types of muscarinic response to acetylcholine in mammalian cortical neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 82:6344–6348.
- Metzger CD, Wiegers M, Walter M, Ablner B, Graf H. 2015. Local and Global Resting State Activity in the Noradrenergic and Dopaminergic Pathway Modulated by Reboxetine and Amisulpride in Healthy Subjects. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*.
- Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick

- K, Sallee FR, Spencer T, Atomoxetine ADHD Study Group. 2001. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*. 108:E83.
- Miller EK, Buschman TJ. 2013. Cortical circuits for the control of attention. *Curr Opin Neurobiol*. 23:216–222.
- Miller EK, Cohen JD. 2001. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*. 24:167–202.
- Mitchell JF, Sundberg KA, Reynolds JH. 2009. Spatial attention decorrelates intrinsic activity fluctuations in macaque area V4. *Neuron*. 63:879–888.
- Modha DS, Singh R. 2010. Network architecture of the long-distance pathways in the macaque brain. *Proc Natl Acad Sci*. 107:13485–13490.
- Mohell N, Svatengren J, Cannon B. 1983. Identification of [<sup>3</sup>H]prazosin binding sites in crude membranes and isolated cells of brown adipose tissue as  $\alpha$ -adrenergic receptors. *Eur J Pharmacol*. 92:15–25.
- Moore RY, Bloom FE. 1979. Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annu Rev Neurosci*. 2:113–168.
- Morilak DA, Barrera G, Echevarria DJ, Garcia AS, Hernandez A, Ma S, Petre CO. 2005. Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 29:1214–1224.
- Morón JA, Brockington A, Wise RA, Rocha BA, Hope BT. 2002. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 22:389–395.
- Moruzzi G, Magoun HW. 1949. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1:455–473.
- Murphy PR, O’Connell RG, O’Sullivan M, Robertson IH, Balsters JH. 2014. Pupil diameter covaries with BOLD activity in human locus coeruleus. *Hum Brain Mapp*. 35:4140–4154.
- Nieuwenhuis S, Aston-Jones G, Cohen JD. 2005*b*. Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychol Bull*. 131:510–532.
- Nieuwenhuis S, Gilzenrat MS, Holmes BD, Cohen JD. 2005*a*. The role of the locus coeruleus in mediating the attentional blink: a neurocomputational theory. *J Exp Psychol Gen*. 134:291–307.
- Nieuwenhuis S, van Nieuwpoort IC, Veltman DJ, Drent ML. 2007. Effects of the noradrenergic agonist clonidine on temporal and spatial attention. *Psychopharmacology (Berl)*. 193:261–269.
- Nir Y, Mukamel R, Dinstein I, Privman E, Harel M, Fisch L, Gelbard-Sagiv H, Kipervasser S, Andelman F, Neufeld MY, Kramer U, Arieli A, Fried I, Malach R. 2008. Interhemispheric correlations of slow spontaneous neuronal fluctuations revealed in human sensory cortex. *Nat Neurosci*. 11:1100–1108.
- O’Donnell J, Zeppenfeld D, McConnell E, Pena S, Nedergaard M. 2012. Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance. *Neurochem Res*. 37:2496–2512.
- Oken BS, Salinsky MC, Elsas SM. 2006. Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 117:1885–1901.
- Onur OA, Walter H, Schlaepfer TE, Rehme AK, Schmidt C, Keysers C, Maier W, Hurlemann R. 2009. Noradrenergic enhancement of amygdala responses to fear. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 4:119–126.
- O’Rourke MF, Blaxall HS, Iversen LJ, Bylund DB. 1994. Characterization of [<sup>3</sup>H]RX821002 binding to alpha-2 adrenergic receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*. 268:1362–1367.
- Palacios JM, Kuhar MJ. 1980. Beta-adrenergic-receptor localization by light microscopic autoradiography. *Science*. 208:1378–1380.
- Paloyelis Y, Mehta MA, Kuntsi J, Asherson P. 2007. Functional MRI in ADHD: a systematic literature review. *Expert Rev Neurother*. 7:1337–1356.
- Parikh V, Kozak R, Martinez V, Sarter M. 2007. Prefrontal acetylcholine release controls cue detection on multiple timescales. *Neuron*. 56:141–154.
- Pascual J, del Arco C, González AM, Pazos A. 1992. Quantitative light microscopic autoradiographic localization of alpha 2-adrenoceptors in the human brain. *Brain Res*. 585:116–127.
- Pessoa L, Adolphs R. 2010. Emotion processing and the amygdala: from a “low road” to “many roads” of evaluating biological significance. *Nat Rev Neurosci*. 11:773–783.
- Petersen SE, Posner MI. 2012. The Attention System



- of the Human Brain: 20 Years After. *Annu Rev Neurosci.* 35:73–89.
- Phelps EA, LeDoux JE. 2005. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron.* 48:175–187.
- Pineda JA, Foote SL, Neville HJ. 1989. Effects of locus coeruleus lesions on auditory, long-latency, event-related potentials in monkey. *J Neurosci.* 9:81–93.
- Polack P-O, Friedman J, Golshani P. 2013. Cellular mechanisms of brain state-dependent gain modulation in visual cortex. *Nat Neurosci.* 16:1331–1339.
- Posner MI. 1980. Orienting of attention. *Q J Exp Psychol.* 32:3–25.
- Posner MI, Petersen SE. 1990. The Attention System of the Human Brain. *Annu Rev Neurosci.* 13:25–42.
- Raichle ME. 2015. The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 370:20140172.
- Raizada RDS, Poldrack RA. 2007. Challenge-driven attention: interacting frontal and brainstem systems. *Front Hum Neurosci.* 1:3.
- Rajala AZ, Henriques JB, Populin LC. 2012. Dissociative effects of methylphenidate in nonhuman primates: trade-offs between cognitive and behavioral performance. *J Cogn Neurosci.* 24:1371–1381.
- Rajkowski J, Kubiak P, Aston-Jones G. 1994. Locus coeruleus activity in monkey: phasic and tonic changes are associated with altered vigilance. *Brain Res Bull.* 35:607–616.
- Rajkowski J, Majczynski H, Clayton E, Aston-Jones G. 2004. Activation of monkey locus coeruleus neurons varies with difficulty and performance in a target detection task. *J Neurophysiol.* 92:361–371.
- Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, Petrie EC, Radant A, Thompson CE, Dobie DJ, Hoff D, Rein RJ, Straits-Tröster K, Thomas RG, McFall MM. 2003. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry.* 160:371–373.
- Ratcliff R, McKoon G. 2008. The Diffusion Decision Model: Theory and Data for Two-Choice Decision Tasks. *Neural Comput.* 20:873–922.
- Redmond DE, Huang YH. 1979. Current concepts. II. New evidence for a locus coeruleus-norepinephrine connection with anxiety. *Life Sci.* 25:2149–2162.
- Riccio CA, Waldrop JJ, Reynolds CR, Lowe P. 2001. Effects of stimulants on the continuous performance test (CPT): implications for CPT use and interpretation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 13:326–335.
- Robbins TW. 1984. Cortical noradrenaline, attention and arousal. *Psychol Med.* 14:13–21.
- Robbins TW. 1997. Arousal systems and attentional processes. *Biol Psychol.* 45:57–71.
- Robbins TW. 2005. Chemistry of the mind: neurochemical modulation of prefrontal cortical function. *J Comp Neurol.* 493:140–146.
- Robbins TW, Arnsten AFT. 2009. The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annu Rev Neurosci.* 32:267–287.
- Robertson IH. 2013. A noradrenergic theory of cognitive reserve: implications for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 34:298–308.
- Robinson ESJ, Eagle DM, Mar AC, Bari A, Banerjee G, Jiang X, Dalley JW, Robbins TW. 2008. Similar effects of the selective noradrenaline reuptake inhibitor atomoxetine on three distinct forms of impulsivity in the rat. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 33:1028–1037.
- Rohlfing T, Kroenke CD, Sullivan EV, Dubach MF, Bowden DM, Grant KA, Pfefferbaum A. 2012. The INIA19 Template and NeuroMaps Atlas for Primate Brain Image Parcellation and Spatial Normalization. *Front Neuroinformatics.* 6.
- Roitman MF, Wheeler RA, Wightman RM, Carelli RM. 2008. Real-time chemical responses in the nucleus accumbens differentiate rewarding and aversive stimuli. *Nat Neurosci.* 11:1376–1377.
- Rolls ET. 2004. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn, Development of Orbitofrontal Function.* 55:11–29.
- Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, Bullmore ET. 1999. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry.* 156:891–896.
- Sander D, Grafman J, Zalla T. 2003. The human amygdala: an evolved system for relevance detection. *Rev Neurosci.* 14:303–316.
- Sara SJ. 2009. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nat Rev Neurosci.* 10:211–223.
- Sara SJ, Bouret S. 2012. Orienting and Reorienting: The Locus Coeruleus Mediates Cognition through

- Arousal. *Neuron*. 76:130–141.
- Sara SJ, Hervé-Minvielle A. 1995. Inhibitory influence of frontal cortex on locus coeruleus neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 92:6032–6036.
- Sarter M, Hasselmo ME, Bruno JP, Givens B. 2005. Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Res Brain Res Rev*. 48:98–111.
- Sarter M, Parikh V, Howe WM. 2009. Phasic acetylcholine release and the volume transmission hypothesis: time to move on. *Nat Rev Neurosci*. 10:383–390.
- Scahill L. 2009. Alpha-2 adrenergic agonists in children with inattention, hyperactivity and impulsiveness. *CNS Drugs*. 23 Suppl 1:43–49.
- Scheibner J, Trendelenburg AU, Hein L, Starke K. 2001. Alpha2-adrenoceptors modulating neuronal serotonin release: a study in alpha2-adrenoceptor subtype-deficient mice. *Br J Pharmacol*. 132:925–933.
- Schölvinck ML, Maier A, Ye FQ, Duyn JH, Leopold DA. 2010. Neural basis of global resting-state fMRI activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107:10238–10243.
- Schou M, Halldin C, Sóvágó J, Pike VW, Gulyás B, Mozley PD, Johnson DP, Hall H, Innis RB, Farde L. 2003. Specific in vivo binding to the norepinephrine transporter demonstrated with the PET radioligand, (S,S)-[11C]MeNER. *Nucl Med Biol*. 30:707–714.
- Schou M, Halldin C, Sóvágó J, Pike VW, Hall H, Gulyás B, Mozley PD, Dobson D, Shchukin E, Innis RB, Farde L. 2004. PET evaluation of novel radiofluorinated reboxetine analogs as norepinephrine transporter probes in the monkey brain. *Synapse*. 53:57–67.
- Schultz W. 1998. The phasic reward signal of primate dopamine neurons. *Adv Pharmacol San Diego Calif*. 42:686–690.
- Schultz W, Dayan P, Montague PR. 1997. A neural substrate of prediction and reward. *Science*. 275:1593–1599.
- Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD. 2007. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 27:2349–2356.
- Seidman LJ, Valera EM, Makris N. 2005. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 57:1263–1272.
- Seidman LJ, Valera EM, Makris N, Monuteaux MC, Boriel DL, Kelkar K, Kennedy DN, Caviness VS, Bush G, Aleari M, Faraone SV, Biederman J. 2006. Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*. 60:1071–1080.
- Seneca N, Gulyás B, Varrone A, Schou M, Airaksinen A, Tauscher J, Vandenhende F, Kielbasa W, Farde L, Innis RB, Halldin C. 2006. Atomoxetine occupies the norepinephrine transporter in a dose-dependent fashion: a PET study in nonhuman primate brain using (S,S)-[18F]FMeNER-D2. *Psychopharmacology (Berl)*. 188:119–127.
- Serences JT, Yantis S. 2006. Selective visual attention and perceptual coherence. *Trends Cogn Sci*. 10:38–45.
- Servan-Schreiber D, Printz H, Cohen JD. 1990. A network model of catecholamine effects: gain, signal-to-noise ratio, and behavior. *Science*. 249:892–895.
- Sesack SR, Grace AA. 2009. Cortico-Basal Ganglia Reward Network: Microcircuitry. *Neuropsychopharmacology*. 35:27–47.
- Seu E, Jentsch JD. 2009. Effect of acute and repeated treatment with desipramine or methylphenidate on serial reversal learning in rats. *Neuropharmacology*. 57:665–672.
- Shansky RM, Hamo C, Hof PR, McEwen BS, Morrison JH. 2009. Stress-induced dendritic remodeling in the prefrontal cortex is circuit specific. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 19:2479–2484.
- Shea-Brown E, Gilzenrat MS, Cohen JD. 2008. Optimization of decision making in multilayer networks: the role of locus coeruleus. *Neural Comput*. 20:2863–2894.
- Shomstein S. 2012. Cognitive functions of the posterior parietal cortex: top-down and bottom-up attentional control. *Front Integr Neurosci*. 6:38.
- Sigurdardottir HL, Kranz GS, Rami-Mark C, James GM, Vanicek T, Gryglewski G, Kautzky A, Hienert M, Traub-Weidinger T, Mitterhauser M, Wadsak W, Hacker M, Rujescu D, Kasper S, Lanzenberger R. 2016. Effects of norepinephrine transporter gene variants on NET binding in ADHD and healthy controls investigated by PET. *Hum Brain Mapp*. 37:884–895.
- Smith HR, Beveridge TJR, Porrino LJ. 2006. Distribution of norepinephrine transporters in the

- non-human primate brain. *Neuroscience*. 138:703–714.
- Smith PL, Ratcliff R. 2009. An integrated theory of attention and decision making in visual signal detection. *Psychol Rev*. 116:283–317.
- Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, Filippini N, Watkins KE, Toro R, Laird AR, Beckmann CF. 2009. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci*. 106:13040–13045.
- Sorg O, Magistretti PJ. 1991. Characterization of the glycogenolysis elicited by vasoactive intestinal peptide, noradrenaline and adenosine in primary cultures of mouse cerebral cortical astrocytes. *Brain Res*. 563:227–233.
- Sorg O, Magistretti PJ. 1992. Vasoactive intestinal peptide and noradrenaline exert long-term control on glycogen levels in astrocytes: blockade by protein synthesis inhibition. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 12:4923–4931.
- Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A, Morgan CA, Arnsten A, Charney DS. 1999. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 46:1192–1204.
- Southwick SM, Morgan CA, Bremner AD, Grillon CG, Krystal JH, Nagy LM, Charney DS. 1997. Noradrenergic alterations in posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 821:125–141.
- Spreng M, Cotecchia S, Schenk F. 2001. A behavioral study of alpha-1b adrenergic receptor knockout mice: increased reaction to novelty and selectively reduced learning capacities. *Neurobiol Learn Mem*. 75:214–229.
- Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. 1993. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*. 262:679–685.
- Strange BA, Dolan RJ. 2007.  $\beta$ -adrenergic modulation of oddball responses in humans. *Behav Brain Funct*. 3:29.
- Stuss DT, Murphy KJ, Binns MA, Alexander MP. 2003. Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. *Brain J Neurol*. 126:2363–2380.
- Summerfield C, Tsetsos K. 2012. Building Bridges between Perceptual and Economic Decision-Making: Neural and Computational Mechanisms. *Front Neurosci*. 6:70.
- Summerfield C, Tsetsos K. 2015. Do humans make good decisions? *Trends Cogn Sci*. 19:27–34.
- Summerfield C, Egner T. 2014. Attention and Decision-Making. In: Nobre K, Kastner S. *The Oxford Handbook of Attention*. Oxford University Press. pp 837–862.
- Swanson CJ, Perry KW, Koch-Krueger S, Katner J, Svensson KA, Bymaster FP. 2006. Effect of the attention deficit/hyperactivity disorder drug atomoxetine on extracellular concentrations of norepinephrine and dopamine in several brain regions of the rat. *Neuropharmacology*. 50:755–760.
- Szabadi E. 2013. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 27:659–693.
- Uddin LQ. 2015. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci*. 16:55–61.
- Usher M, Cohen JD, Servan-Schreiber D, Rajkowski J, Aston-Jones G. 1999. The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. *Science*. 283:549–554.
- Valentino RJ, Foote SL. 1988. Corticotropin-releasing hormone increases tonic but not sensory-evoked activity of noradrenergic locus coeruleus neurons in unanesthetized rats. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 8:1016–1025.
- Valentino RJ, Foote SL, Page ME. 1993. The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress responses. *Ann N Y Acad Sci*. 697:173–188.
- Valentino RJ, Martin DL, Suzuki M. 1986. Dissociation of locus coeruleus activity and blood pressure: Effects of clonidine and corticotropin-releasing factor. *Neuropharmacology*. 25:603–610.
- Van Bockstaele EJ, Colago EE, Valentino RJ. 1998. Amygdaloid corticotropin-releasing factor targets locus coeruleus dendrites: substrate for the coordination of emotional and cognitive limbs of the stress response. *J Neuroendocrinol*. 10:743–757.
- van den Brink RL, Pfeffer T, Warren CM, Murphy PR, Tona K-D, van der Wee NJA, Giltay E, van Noorden MS, Rombouts SARB, Donner TH, Nieuwenhuis S. 2016. Catecholaminergic Neuromodulation Shapes Intrinsic MRI Functional Connectivity in the Human Brain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 36:7865–7876.
- van Marle HJF, Hermans EJ, Qin S, Fernández G. 2010. Enhanced resting-state connectivity of amygdala in the immediate aftermath of acute psychological stress. *NeuroImage*. 53:348–354.
- Vankov A, Hervé-Minvielle A, Sara SJ. 1995. Response to novelty and its rapid habituation in locus

- coeruleus neurons of the freely exploring rat. *Eur J Neurosci.* 7:1180–1187.
- Varazzani C, San-Galli A, Gilardeau S, Bouret S. 2015. Noradrenaline and dopamine neurons in the reward/effort trade-off: a direct electrophysiological comparison in behaving monkeys. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 35:7866–7877.
- Vazey EM, Aston-Jones G. 2012. The emerging role of norepinephrine in cognitive dysfunctions of Parkinson's disease. *Front Behav Neurosci.* 6:48.
- Viljoen M, Panzer A. 2007. The central noradrenergic system: an overview. *Afr J Psychiatry.* 10:135–141.
- Vizi ES, Lábos E. 1991. Non-synaptic interactions at presynaptic level. *Prog Neurobiol.* 37:145–163.
- Vogels TP, Rajan K, Abbott LF. 2005. Neural network dynamics. *Annu Rev Neurosci.* 28:357–376.
- von der Gablentz J, Tempelmann C, Münte TF, Heldmann M. 2015. Performance monitoring and behavioral adaptation during task switching: an fMRI study. *Neuroscience.* 285:227–235.
- Vyas A, Mitra R, Shankaranarayana Rao BS, Chattarji S. 2002. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 22:6810–6818.
- Wanaka A, Kiyama H, Murakami T, Matsumoto M, Kamada T, Malbon CC, Tohyama M. 1989. Immunocytochemical localization of beta-adrenergic receptors in the rat brain. *Brain Res.* 485:125–140.
- Wang M, Ramos BP, Paspalas CD, Shu Y, Simen A, Duque A, Vijayraghavan S, Brennan A, Dudley A, Nou E, Mazer JA, McCormick DA, Arnsten AFT. 2007. Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell.* 129:397–410.
- Wardak C, Ibos G, Duhamel J-R, Olivier E. 2006. Contribution of the monkey frontal eye field to covert visual attention. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 26:4228–4235.
- Wardak C, Olivier E, Duhamel J-R. 2004. A deficit in covert attention after parietal cortex inactivation in the monkey. *Neuron.* 42:501–508.
- Warren CM, Eldar E, van den Brink RL, Tona K-D, van der Wee NJ, Giltay EJ, van Noorden MS, Bosch JA, Wilson RC, Cohen JD, Nieuwenhuis S. 2016. Catecholamine-Mediated Increases in Gain Enhance the Precision of Cortical Representations. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 36:5699–5708.
- Waterhouse BD, Lin CS, Burne RA, Woodward DJ. 1983. The distribution of neocortical projection neurons in the locus coeruleus. *J Comp Neurol.* 217:418–431.
- Waterhouse BD, Woodward DJ. 1980. Interaction of norepinephrine with cerebrocortical activity evoked by stimulation of somatosensory afferent pathways in the rat. *Exp Neurol.* 67:11–34.
- Winder DG, Martin KC, Muzzio IA, Rohrer D, Chruscinski A, Kobilka B, Kandel ER. 1999. ERK plays a regulatory role in induction of LTP by theta frequency stimulation and its modulation by beta-adrenergic receptors. *Neuron.* 24:715–726.
- Witte EA, Marrocco RT. 1997. Alteration of brain noradrenergic activity in rhesus monkeys affects the alerting component of covert orienting. *Psychopharmacology (Berl).* 132:315–323.
- Womelsdorf T, Schoffelen J-M, Oostenveld R, Singer W, Desimone R, Engel AK, Fries P. 2007. Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science.* 316:1609–1612.
- Wong DT, Threlkeld PG, Best KL, Bymaster FP. 1982. A new inhibitor of norepinephrine uptake devoid of affinity for receptors in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 222:61–65.
- Yamamoto K, Hornykiewicz O. 2004. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 28:913–922.
- Yerkes RM, Dodson JD. 1908. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *J Comp Neurol Psychol.* 18:459–482.
- Yu AJ, Dayan P. 2005. Uncertainty, neuromodulation, and attention. *Neuron.* 46:681–692.
- Yuan H, Zotev V, Phillips R, Drevets WC, Bodurka J. 2012. Spatiotemporal dynamics of the brain at rest--exploring EEG microstates as electrophysiological signatures of BOLD resting state networks. *NeuroImage.* 60:2062–2072.
- Zylberberg A, Oliva M, Sigman M. 2012. Pupil dilation: a fingerprint of temporal selection during the "attentional blink." *Front Psychol.* 3:316.

