



**HAL**  
open science

# Rôle du noyau subthalamique dans les fonctions exécutives chez le patient Parkinsonien

Damien Benis

► **To cite this version:**

Damien Benis. Rôle du noyau subthalamique dans les fonctions exécutives chez le patient Parkinsonien. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Grenoble, 2014. Français. NNT : 2014GRENS016 . tel-01557684

**HAL Id: tel-01557684**

**<https://theses.hal.science/tel-01557684>**

Submitted on 6 Jul 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.

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Biotechnologie, Instrumentation, Signal**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Damien BENIS**

Thèse dirigée par **Julien BASTIN** et **Olivier DAVID**

préparée au sein du **Laboratoire Fonctions Cérébrales et Neuromodulation de l'Institut des Neurosciences de Grenoble** dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement**.

# Rôle du Noyau Subthalamique dans les fonctions exécutives chez le patient Parkinsonien

Thèse soutenue publiquement le **22 Octobre 2014**, devant le jury composé de :

**Dr DAVID Olivier**

Directeur de Recherches, Institut des Neurosciences de Grenoble, Directeur

**Dr Julien BASTIN**

Maître de conférences, Institut des Neurosciences de Grenoble, Codirecteur

**Pr Didier GRANDJEAN**

Professeur Associé, Université de Genève, Rapporteur

**Pr Pierre BURBAUD**

Professeur des Universités, Université de Bordeaux, Rapporteur

**Dr Alexandre EUSEBIO**

Praticien Hospitalier Universitaire, Hôpital de la Timone, Examinateur

**Pr Martial MERMILLOD**

Professeur des Universités, Université Pierre Mendès France, Président



## REMERCIEMENTS

Ce travail n'aurait jamais été possible sans l'aide précieuse apportée par tous les membres de l'équipe « Fonction cérébrale et neuromodulation » de l'Institut des Neurosciences de Grenoble.

Je tiens tout d'abord à remercier Olivier David pour m'avoir accueilli dans son équipe et m'avoir permis de réaliser ce projet de thèse. La qualité de son encadrement, l'aide qu'il m'a apportée dans le suivi du projet, la qualité de nos discussions sur le contexte théorique des études menées ont été d'une aide incommensurable dans la réalisation de ce projet.

Je tiens à remercier tout particulièrement Julien Bastin, qui a encadré cette thèse avec une disponibilité et une implication de tous les instants. Ses qualités d'encadrant tant au niveau théorique que pratique ont été exceptionnelles. Je tiens à lui témoigner mon entière reconnaissance pour m'avoir transmis la passion de la cognition et de l'électrophysiologie, pour sa présence, pour les conseils toujours avisés qu'il m'a prodigués, pour cette bonne humeur qu'il arbore à tout instant et pour m'avoir tant appris.

Je remercie les membres du jury pour avoir accepté de consacrer une partie de leur temps à l'évaluation de cette thèse.

Je remercie les patients qui ont accepté de participer aux études et dont l'implication dans la réalisation des tâches, dans des conditions pourtant difficiles, ont permis la réalisation de ce projet. Les enregistrements électrophysiologiques ont été grâce à eux des moments riches en contacts humains, et je les en remercie.

Je remercie Jean Philippe Lachaux pour nous avoir donné accès à la tâche de LEST ainsi que pour son aide sur les projets Stop et MLA.

Je remercie Stéphan Chabardès, Eric Seigneuret, Paul Krack ainsi que Brigitte Piallat pour m'avoir donné accès aux patients, pour m'avoir fait confiance lors du repérage peropératoire, et pour l'aide qu'ils m'ont apportée sur les aspects cliniques et électrophysiologiques de cette étude.

Je remercie Valérie Fraix de m'avoir fourni les données cliniques (UPDRS, score de Mattis)

des patients inclus dans l'étude.

Je remercie Manik Bhattacharjee pour m'avoir formé à Brain Visa et pour son aide informatique, ainsi que Véronique Coizet pour son aide sur l'anatomie et les études animales sur le NST.

Je remercie Ariana Sherdil qui partage avec moi le bureau et qui m'a supporté pendant ces 3 années. Merci pour nos moments de fou rire, nos discussions, pour m'avoir fait découvrir Robot Chicken et le fameux Wookiepédia. Merci également à Astrid Kibleur pour nos discussions à bâtons rompus sur le stop signal et le SSRT, m'avoir fait découvrir SLG, et les « moments Astridesques » ou tu entras dans le bureau pour nous fournir des informations capitales (comment aurais-je su sans toi que la cueillette des cerises allait être aussi bonne cette année ?). Je remercie également Maëlle Gueguen et je lui souhaite toute la réussite dans sa thèse. Sans votre amitié, cette thèse n'aurait pas été la même. Merci également à tous les étudiants passés dans l'équipe avec qui j'ai passé des moments forts de complicité et d'interaction scientifique.

Sur un plan plus personnel, je remercie très fort Natacha, ma très chère compagne, qui a été à mes côtés tout le long de cette belle aventure, dans les joies comme dans les épreuves. Je remercie également très fort ma très chère Maman qui, comme depuis toujours, m'a entouré de son amour et de son soutien. Je remercie très fort ma famille, ainsi que ma belle-famille pour leur soutien inconditionnel. Je remercie enfin mes amis, Clément, Elodie, Virginie, Orlane et Lyonel pour leurs encouragements et leur présence. Les mots peuvent difficilement décrire à quel point votre présence à tous à mes côtés m'a été précieuse.

# Table des Matières

Chapitre 1 : Contexte théorique.....	1
Partie I : Introduction generale.....	1
Partie II : Le système des ganglions de la base : anatomie descriptive et fonctionnelle. ...	3
1. Introduction.....	3
2. Composantes des ganglions de la base .....	3
3. Modèles des ganglions de la base .....	11
Partie III : La maladie de parkinson.....	21
1. Physiopathologie de la Maladie de Parkinson .....	21
2. Un déséquilibre au niveau des voies du système des ganglions de la base .....	22
3. Symptomatologie de la maladie de Parkinson .....	23
4. Traitements de la maladie de Parkinson .....	27
5. Une structure centrale dans la maladie de Parkinson : Le Noyau Subthalamique. 32	
Partie IV : Rôle fonctionnel du Noyau subthalamique .....	37
1. Processus Limbiques.....	37
2. Processus moteurs .....	47
3. Processus executifs .....	56
Partie V : Problématique de la thèse .....	81
Chapitre 2 : Travail expérimental.....	83
Article 1 : L'activité du Noyau subthalamique dissocie l'inhibition réactive et proactive chez les patients parkinsoniens (Benis et al., 2014) .....	83
Article 2 : Réponses neuronales dans le noyau subthalamique pendant une tâche de stop signal (Benis et al., in prep).....	93
Article 3 : Contribution du Noyau sous thalamique dans le maintien de l'attention soutenue (Benis et al., in prep) .....	115
Chapitre 3 : Discussion.....	132
Partie I : Limitations .....	133
Partie II : Potentiels de champ locaux et activités neuronales.....	136
1. Mécanismes de génération des PCL dans le cortex .....	136
2. Origine des PCL enregistrés àVEC deS macroélectrodes dans le NST.....	138
3. Génération des activités $\beta$ à l'échelle des populations et des reseaux neuronaux 143	
Partie III : Place du NST dans les modeles des fonctions executives.....	146
1. Drift diffusion model .....	146
2. Drift diffusion model, NST et fonction executives.....	147
3. NST, activités $\beta$ et « Statu quo ».....	154
4. Le NST : un intégrateur ?.....	156
Partie IV : Perspectives .....	158
References .....	161

# CHAPITRE 1 : CONTEXTE THEORIQUE

---

## PARTIE I : INTRODUCTION GENERALE

---

Le système des ganglions de la base est un réseau de structures sous corticales interconnectées intégrant des informations motrices, associatives et limbiques. Au cœur de ce réseau se trouve le noyau subthalamique (NST), unique structure glutamatergique des ganglions de la base, et qui présente la particularité d'être à la fois une structure d'entrée du système par sa connectivité directe avec le cortex et une structure relai par sa connectivité indirecte avec le corpus striatum (Nambu et al., 2002). L'implication du NST dans de nombreux aspects du comportement a été mise en exergue par l'efficacité de sa stimulation à haute fréquence dans des troubles moteurs, comme la maladie de Parkinson, et psychiatriques, comme les troubles obsessionnels compulsifs (Krack et al., 2010).

Des études en neuroimagerie (Aron and Poldrack, 2006), ainsi que l'étude des effets de la stimulation cérébrale profonde (Wolz et al., 2012), ont démontré que le NST était directement impliqué dans les fonctions exécutives. Ce type de processus associatifs joue un rôle de premier plan dans l'implémentation d'un comportement flexible adapté à l'environnement. Elles comprennent entre autres l'attention, la suppression d'un mouvement programmé et la préparation à inhiber son mouvement.

Afin de mieux comprendre le rôle fonctionnel du NST, il est nécessaire de connaître le déroulement temporel précis des activations du NST pendant l'implémentation de ces processus et le mécanisme neuronal intrinsèque les sous-tendant dans cette structure. L'accès à ces informations est rendu possible par la procédure d'implantation d'électrodes de stimulation dans le noyau subthalamique de patients parkinsoniens utilisée dans la stimulation cérébrale profonde qui est un traitement symptomatique de cette pathologie. Cette procédure permet d'enregistrer les activités neuronales du NST pendant que le patient effectue une tâche cognitive avec une précision temporelle d'une milliseconde (Patel et al., 2013). Ces enregistrements peuvent avoir lieu à deux échelles : 1. à l'échelle d'un ou plusieurs neurones à partir de microélectrodes lors de la procédure d'implantation des électrodes de stimulation et

2. à l'échelle de populations de neurones synchronisés ou potentiels de champs locaux directement à partir des macroélectrodes de stimulation.

L'objectif de ce travail est donc d'étudier le déroulement temporel des activités neuronales et oscillatoires du NST de patients parkinsoniens pendant 3 processus exécutifs : l'inhibition réactive (suppression d'un mouvement programmé), l'inhibition proactive (préparation à inhiber son mouvement) et les processus attentionnels.

Dans un premier temps, une revue de la littérature sera présentée. Une première partie sera consacrée à une revue non exhaustive du système des ganglions de la base, étudié dans une perspective anatomique, fonctionnelle et électrophysiologique. La seconde partie sera consacrée à une revue des connaissances actuelles de la physiopathologie de la maladie de parkinson et plus particulièrement du rôle du NST et de ses activités électrophysiologiques dans la pathogenèse de cette affection. La troisième partie sera consacrée au rôle fonctionnel du noyau subthalamique dans les processus moteurs, associatifs et limbiques, ainsi que les activités électrophysiologiques associées. Dans un second temps, la partie expérimentale sera présentée, divisée en trois études. La première étude porte sur les corrélats dans le NST de l'inhibition réactive et proactive à l'échelle des potentiels de champs locaux. La seconde étude porte sur les corrélats dans le NST de l'inhibition réactive à l'échelle des neurones isolés. La troisième étude porte sur les corrélats dans le NST de l'attention soutenue à l'échelle des potentiels de champs locaux.

Ces travaux sont les premiers à quantifier de manière précise le déroulement temporel des activités neuronales et en potentiels de champs locaux du NST de patients parkinsoniens lors de l'inhibition réactive en regard de la durée du processus d'inhibition. Nos travaux sont également les premiers à isoler un corrélat neuronal de la vigilance dans le NST de patients parkinsoniens.

## PARTIE II : LE SYSTEME DES GANGLIONS DE LA BASE : ANATOMIE DESCRIPTIVE ET FONCTIONNELLE.

---

### 1. INTRODUCTION

---

La genèse d'un comportement approprié à l'environnement nécessite l'intégration d'informations motrices, associatives et limbiques afin d'adapter ses actions à des circonstances changeantes ou incertaines. Ces processus sont implémentés par de larges réseaux corticaux / sous-corticaux, comprenant un système de noyaux gris centraux interconnectés aussi appelé réseau des ganglions de la base. Ce système est impliqué dans de nombreux troubles moteurs et psychiatriques et de nombreuses études semblent indiquer un rôle de ce système dans l'intégration des différents aspects comportementaux sous l'influence de différents neurotransmetteurs. Bien que leurs composantes et les afférences interconnectant ces structures commencent à être connues, son organisation fonctionnelle a donné lieu à de nombreux modèles. Le but de cette première partie est de décrire l'anatomie fonctionnelle de ce système, les différents modèles d'organisation des ganglions de la base tout en se focalisant sur les activités électrophysiologiques à l'échelle de chacun des noyaux gris centraux et du réseau des ganglions de la base en lui-même.

### 2. COMPOSANTES DES GANGLIONS DE LA BASE

---

Le système des ganglions de la base est un ensemble de structures profondes interconnectées recevant des afférences directes du cortex. Il compte des structures d'entrée, à savoir le striatum et le noyau subthalamique, des structures intermédiaires à savoir la substantia nigra pars compacta et le globus pallidus externe, et des structures de sorties à savoir le globus pallidus interne et la substantia nigra pars reticulata. Dans cette première sous partie,



l'anatomie descriptive de chacun de ces composants sera brièvement décrite ainsi que les activités neuronales et oscillatoires physiologiques connues de ces noyaux.

## A. STRUCTURES D'ENTREE

### a) STRIATUM

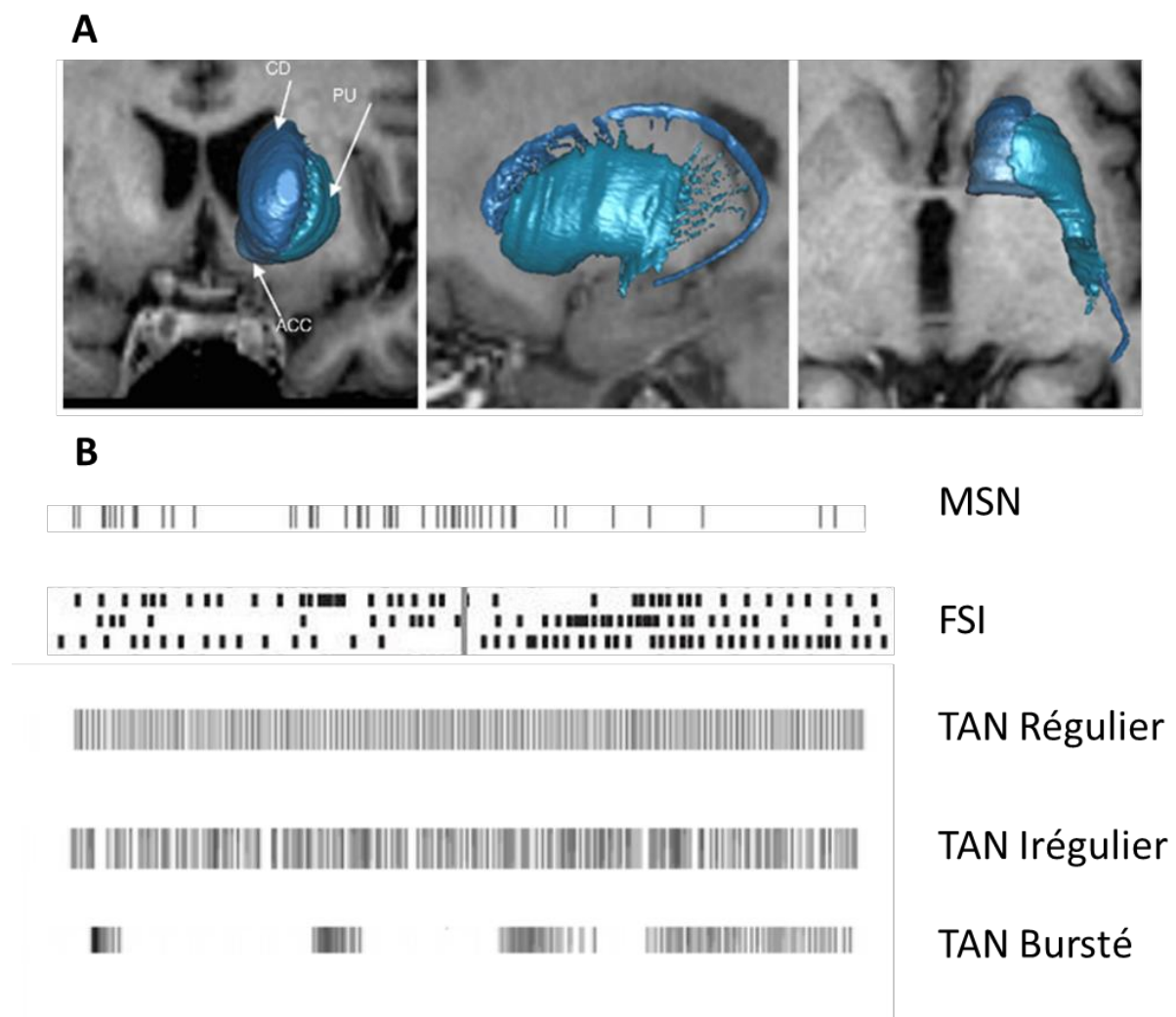


Figure 1 : Reconstruction en 3D du striatum (A) et activités électrophysiologiques extracellulaires (B) chez le rat. CD = Noyau Caudé ; PU = Putamen. ; MSN = medium spiny neurons ; FSI : fast spiking interneurons ; TAN= Tonicly Active Neurons. D'après Yelnik 2007 ; Miller 2010, Beatty 2012, Berke 2011.

Le striatum est une structure de ~10000 mm<sup>3</sup>. Il est composé de trois structures distinctes: deux structures dorsolatérales, le noyau caudé et le putamen, et le striatum ventral composé du Nucleus Accumbens (Figure 1A, Haber et al., 2011; Wilson, 1914). Le noyau caudé de forme incurvée est constitué d'une tête située en avant du thalamus et est prolongé par une queue effilée s'enfonçant dans le lobe temporal. Le putamen, séparé du noyau caudé par la capsule interne est un noyau de forme sphérique (Yelnik, 2002a). Le nucleus accumbens est un noyau situé en parallèle à la ligne médiale dont la forme globuleuse sur sa face ventrale devient plate et concave sur son pôle dorsolatéral (Lucas-Neto et al., 2013).

Le striatum contient trois types de neurones (Figure 1B) : une majorité de neurones GABAergiques appelés Medium Spiny neurons (MSN, 96% des neurones du striatum), formant un réseau de collatérales denses et peu étendues (Yelnik, 2002a; Yelnik, 2008); de petits interneurons GABAergiques, les Fast Spiking Interneurons (FSI); et des interneurons cholinergiques, les Tonicly Active Neurons (TAN). Les axones des MSN reçoivent des afférences du cortex et de la substance noire compacte, projettent sur le Globus Pallidus et forment au niveau local un réseau de collatérales denses et peu étendues causant une inhibition locale de ces neurones (Yelnik, 2002a; Yelnik, 2008). Cette inhibition collatérale locale est complétée par les projections des FSI et des TAN sur les MSN (Apicella et al., 1991). Ces trois types de neurones diffèrent par leurs caractéristiques électrophysiologiques. Les MSN présentent une basse fréquence de décharge (<5Hz chez le rat (Thorn and Graybiel, 2014) et le primate (Adler et al., 2013)) et présentent lorsqu'ils reçoivent une information corticale un pattern de décharge irrégulier comprenant de nombreux bursts, et des pauses chez le rat (Berke et al., 2004; Vicente et al., 2009). Les FSI présentent une fréquence de décharge comprise entre 10 et 30 Hz chez le rat (Berke et al., 2004; Thorn and Graybiel, 2014) et un pattern de décharge tonique bursté entrecoupé de longues pauses (Courtemanche et al., 2003; Yelnik, 2002a; Yelnik, 2008). Les TAN ont une fréquence de décharge de 5-10 Hz chez le primate et peuvent présenter trois types de patterns de décharge : régulier, irrégulier et bursté (Aosaki et al., 1994; Meissner et al., 2003). Les activités oscillatoires en potentiels de champs locaux dans le striatum présentent des différences locales entre le striatum dorsal et le striatum ventral. Les activités oscillatoires du striatum dorsal chez le singe au repos montrent une activité synchrone dans la bande de fréquence  $\beta$  (~15-20 Hz) fortement cohérente dans

tout le noyau caudé et le putamen (Courtemanche et al., 2003). Un entraînement des neurones du striatum dorsal par ce rythme  $\beta$  a également été montré (Courtemanche et al., 2003). Les activités oscillatoires du striatum ventral chez le rat se déplaçant librement montrent une synchronie prédominante dans la bande de fréquence gamma (van der Meer et al., 2010). Les activités gamma présentent deux pics de synchronie : l'une aux alentours de 50Hz et l'autre aux alentours de 80Hz. Les activités dans ces deux bandes de fréquence présentent une tendance à alterner spontanément de manière anticorréllée au cours du temps (Berke, 2009; Masimore et al., 2005). Un entraînement des neurones du striatum ventral par ce rythme gamma a également été montré pour les FSI et une minorité de MSN (van der Meer et al., 2010).

### b) NOYAU SUBTHALAMIQUE

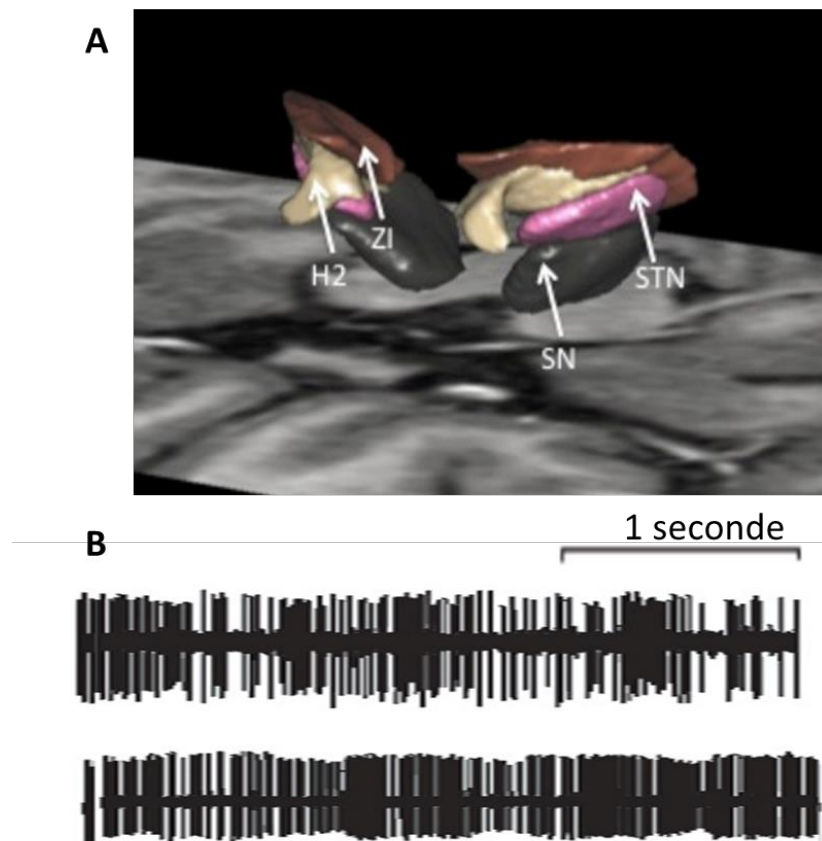


Figure 2 : Reconstruction en 3D du NST (A) et activités électrophysiologiques extracellulaire (B) chez l'humain. ZI: zona incerta, SN: substantia nigra, STN: noyau subthalamique, H : Champ de Forel. (Benabid 2009, Atlas de Yelnik et Bardinnet)

Le noyau subthalamique est un petit noyau (3 x 5 x 13 mm, 200 mm<sup>3</sup> chez l'humain) clos en forme de lentille biconvexe situé sous le thalamus et au-dessus du mésencéphale (Figure 2 A, Levesque and Parent, 2005; Yelnik, 2002b). Il est entouré par la zona incerta, les champs de Forel et plusieurs faisceaux de fibres et est en contact sur sa face ventrale avec la substance noire. Le NST contient deux types de neurones : une majorité de neurones de projections glutamatergiques (93%, Bergman et al., 1994; Levesque and Parent, 2005; Yelnik and Percheron, 1979) et une minorité d'interneurones GABAergiques (7%). Ils reçoivent des afférences directes du cortex, du globus pallidus interne et du thalamus et forment des efférences avec le globus pallidus interne et le globus pallidus externe (Schroll and Hamker, 2013).

Les neurones du NST du primate sain présentent une fréquence de décharge moyenne de ~20 Hz (Bergman et al., 1994; Gale et al., 2009; Wichmann et al., 1994) et un pattern de décharge majoritairement tonique (54.8%) (Figure 2B). Une autre caractéristique électrophysiologique des neurones du noyau subthalamique du primate sain est la tendance à décharger en bursts rapprochés (= bouffées d'activités neuronales caractérisées par un train de potentiel d'actions rapprochés, Bergman et al ; 1994). Les activités oscillatoires du NST du rat montrent une synchronie prédominante dans les bandes de fréquences thêta (5-8 Hz) et gamma (60 Hz) (Steigerwald et al., 2008). Une synchronisation très haute fréquence dans le haut gamma avec un pic à ~300Hz et un second pic à 400-600 Hz a également été observée (Danish et al., 2007).

## B. STRUCTURES RELAI

### a) SUBSTANCE NOIRE PARS COMPACTA

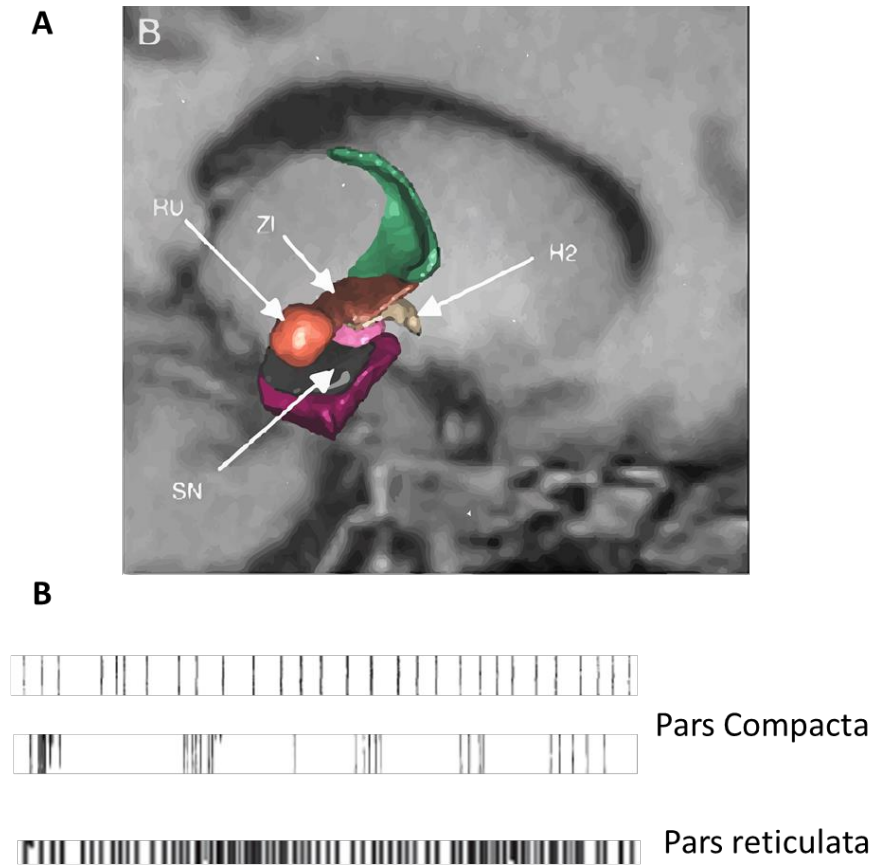


Figure 3 : Reconstruction en 3D de la SN en vue latérale (A) et activités électrophysiologiques (B) chez le rat (SNc) et l'humain (SNr). SN= Substantia Nigra, Zi= Zona incerta, RU : Noyau rouge, H2 : champs de Forel. D'après Yelnik 2007, Freeman 1985, Benabid 2009

La substance noire est un noyau du mésencéphale ventral de 400-500 mm<sup>3</sup> de volume qui s'étend du NST au pédoncule cérébral sur sa face ventrale (Figure 3A). La substance noire pars compacta est la subdivision dorsale de ce noyau. La substance noire pars compacta est

constituée de neurones dopaminergiques (Yelnik et al., 1987). Ils reçoivent des afférences du noyau pédonculopontin et projettent sur le striatum et la substance noire réticulée (Beckstead et al., 1979; Hajos and Greenfield, 1994).

L'activité électrophysiologique des neurones de la SNc se caractérise chez le rat par une fréquence de décharge basse (4-6 Hz (Deniau et al., 1978; Vandecasteele et al., 2011)) et la présence de trois patterns de décharge (Figure 3B) : un pattern de décharge rythmique oscillatoire à basse fréquence (<10 Hz), un pattern de décharge irrégulier, et un pattern de décharge bursté (<10 spikes par burst) (Wilson and Callaway, 2000).

### b) GLOBUS PALLIDUS EXTERNE

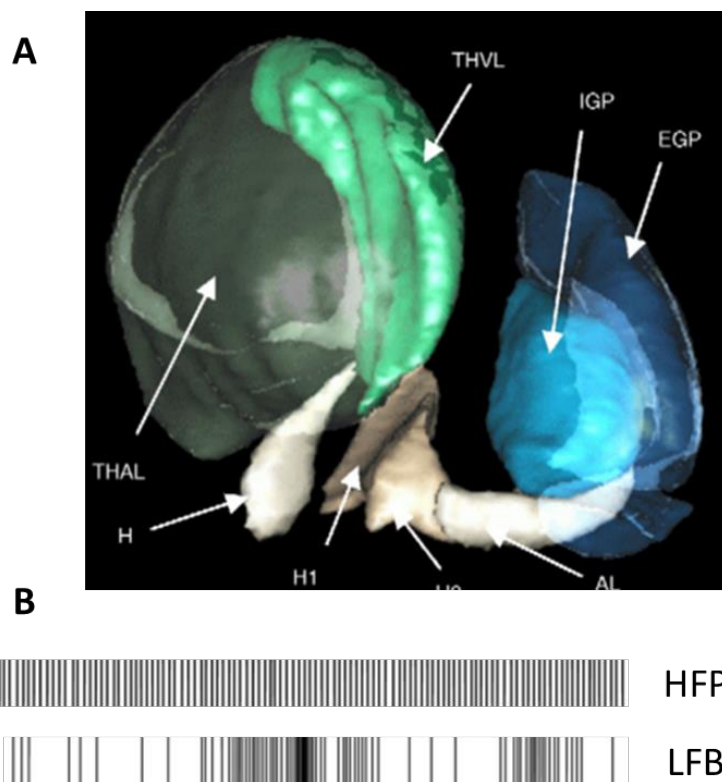


Figure 4: Reconstruction en 3D du GP (A) et activités électrophysiologiques du GPe (B) chez le rat. Abbreviations : THAL : Thalamus, IGP : Globus Pallidus Interne, EGP : Globus Pallidus Externe, THVL : Thalamus Ventro-latéral, H,H1, H2 : Champs de Forel, HFP: High Frequency Pauser; LFB: Low Frequency Burster (Atlas de Yelnik et Bardinet, Deister 2013)

Le globus pallidus est un noyau localisé caudo-médialement par rapport au striatum. Il est divisé par la lame médullaire interne en deux structures distinctes : le globus pallidus externe (GPe) et le globus pallidus interne (GPi) (Figure 4A). Le globus pallidus est majoritairement composé de neurones GABAergiques, hétérogènes entre les deux subdivisions du noyau .

Les neurones du GPe sont actifs de manière autonome (Chan et al., 2004), et sont connectés entre eux par des collatérales (Sadek et al., 2007). Ils reçoivent des afférences du NST, du striatum, du GPi et de la Snr et projettent rétroactivement sur ces même structures.

Le GPe contient deux types de neurones présentant des patterns de décharge différents chez le primate (Figure 4B) (Benhamou et al., 2012; DeLong, 1971; Hutchison et al., 1994) : les High Frequency Pausers (HFP) et les Low Frequency bursters (LFB). Les HFP sont caractérisés par une haute fréquence de décharge (~80 Hz) et des pauses pendant lesquelles le neurone cesse de décharger. Les LFB présentent une basse fréquence de décharge (~18 Hz) et un pattern de décharge bursté.

## C. STRUCTURES DE SORTIE

---

### a) GLOBUS PALLIDUS INTERNE

Le GPi est la subdivision interne du GP (Figure 4A). Il contient un seul type de neurones recevant des afférences du GPe, du NST et du striatum. Ces neurones présentent chez le primate une fréquence de décharge de 10-100 Hz et un pattern de décharge bursté (Nambu, 2007). Une faible proportion de neurones du GPi montre de plus une tendance à décharger de manière oscillatoire à 3-19 Hz (Bar-Gad et al., 2003; Heimer et al., 2006; Raz et al., 2000).

## b) SUBSTANCE NOIRE PARS RETICULATA

La substance noire pars reticulata est la partie dorsale de la substance noire. La substance noire pars réticulata est composée majoritairement de neurones GABAergiques et d'une minorité de neurones dopaminergiques issus de la SNc (Gonzalez, 2000) . Ils présentent une fréquence de décharge élevée (65 Hz chez le primate, Delong., 1983, Wichmann., 2004), et un pattern de décharge tonique et régulier (Figure 3B) (Yung et al., 1991).

---

## 3. MODELES DES GANGLIONS DE LA BASE

---

Les ganglions de la base se caractérisent avant tout par leur interconnectivité et leurs interactions avec le cortex. Les 25 dernières années ont vu l'émergence de modèles de connectivité entre les ganglions de la base de plus en plus précis, dans le but d'expliquer les caractéristiques fonctionnelles ainsi que les dysfonctionnements pathologiques de ce circuit dans les troubles moteurs et psychiatriques. Dans cette partie, nous décrivons les différents modèles fonctionnels des ganglions de la base pour ensuite décrire les interactions oscillatoires entre populations de neurones à l'échelle du réseau.

### A. LE MODELE DU DOUBLE CIRCUIT

---

Le premier modèle fonctionnel du fonctionnement des ganglions de la base a été établi par Albin et collègues en 1989 . Il postule deux voies distinctes de transit de l'information ayant en sortie des effets antagonistes sur le cortex : la voie directe facilitant les mouvements appropriés et la voie indirecte inhibant les schémas moteurs antagonistes. Dans ce modèle, la voie directe est caractérisée par l'activation des Medium Spiny Neurons de la voie directe (dMSN) du striatum via les afférences glutamatergiques du cortex. Les efférences GABAergiques de ces neurones vont ainsi inhiber en sortie le GPi et la SNr, levant ainsi l'inhibition tonique exercée par ces structures sur le thalamus (Chevalier and Deniau, 1990) et par extension le cortex. La voie indirecte induit l'activation par le cortex des Medium Spiny neurones de la voie indirecte (iMSN) du striatum dont les efférences GABAergiques vont aller inhiber le GPe. L'inhibition exercée par le GPe sur le NST est ainsi levée, ce qui va activer les structures de sortie, le GPi et la SNR, inhibant de ce fait le thalamus et le cortex. Cet effet



différentiel de l'activation des dMSN et iMSN du striatum sur les structures de sortie a été récemment confirmé par une étude combinant optogénétique et électrophysiologie (Figure 5, Friend and Kravitz, 2014).

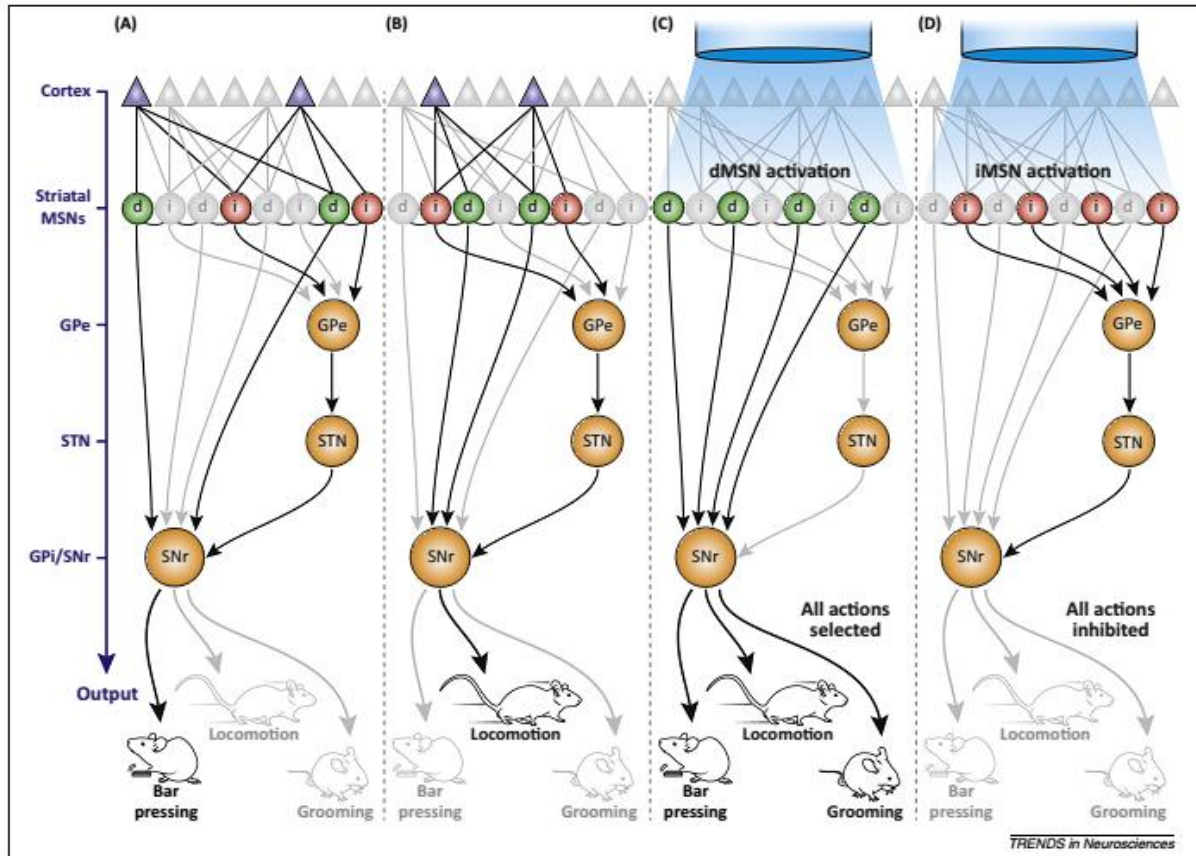


Figure 5 : Confirmation expérimentale de l'effet de la voie directe et indirecte sur le comportement chez la souris. A et B Activation différentielle des dMSN et iMSN lors de différents comportements moteurs de la souris comme la locomotion, la pression sur une barre et la toilette. Chaque comportement est corrélé à une activation différentielle de différentes sous populations de dMSN (Medium Spiny neurons de la voie directe) et d'iMSN (Medium Spiny neurons de la voie indirecte). C et D L'activation par optogénétique des dMSN et iMSN ont des effets antagonistes sur le comportement. L'activation des dMSN provoque une expression de tous les types de comportements observés en condition normale alors que l'activation des iMSN provoque une suppression de tout type de comportement. D'après Friend 2014

## B. LE MODELE DU TRIPLE CIRCUIT

---

Bien que ce modèle permette de comprendre le rôle des ganglions de la base dans la sélection des actions, de nouvelles découvertes neuroanatomiques ont amené à préciser le modèle classique des ganglions de la base. Ainsi, un nouveau circuit de la voie indirecte a été observé reliant le globus pallidus externe au globus pallidus interne sans passer par le NST (Smith et al., 1998). De plus une connectivité directe entre le cortex et le NST, la voie hyperdirecte, a été découverte (Nambu et al., 2002). Cette voie trouve son origine dans le cortex moteur et frontal (Afsharpour, 1985; Monakow et al., 1978), et plus précisément l'aire motrice supplémentaire. Elle est également exceptionnellement rapide avec une réponse du GPi 8 ms après stimulation du cortex (Nambu et al., 2000). Cette découverte a totalement remis en question le modèle classique des ganglions de la base, le NST n'étant plus seulement une structure relai mais devenant également une nouvelle structure d'entrée du réseau.

Un nouveau modèle fonctionnel des ganglions de la base a ainsi émergé ajoutant une nouvelle dimension temporelle au modèle existant (Figure 6). Dans ce modèle lorsqu'un mouvement est sur le point d'être émis, le noyau subthalamique est activé provoquant une inhibition globale de mouvement. Cette « pause » motrice permet aux deux autres voies d'assurer la sélection des actions appropriées : la voie directe lève l'inhibition dans le thalamus sur les schémas moteurs appropriés pendant que la voie indirecte supprime les schémas moteurs concurrents inappropriés (Nambu, 2004).

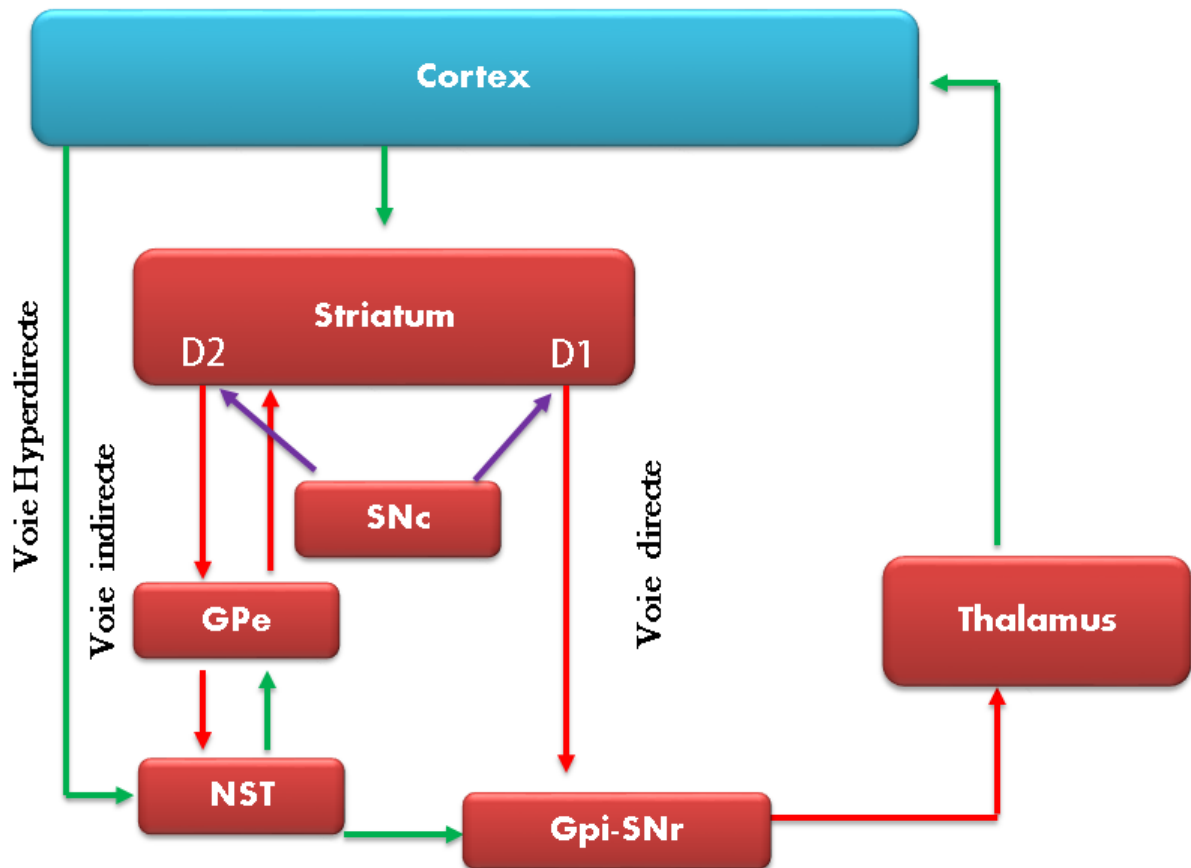


Figure 6 : Le modèle du triple circuit : Les voies directes, indirectes et hyperdirectes sont représentées. Vert-Glutamatergique ; Rouge-GABAergique ; Violet-Dopaminergique . Abréviations : NST = Noyau subthalamique , GPe = Globus Pallidus Externe, Gpi = Globus Pallidus interne, SNr : substantia nigra pars reticulata, Snc= Substantia Nigra pars compacta, D1 – D2 Medium spiny neurons de type D1 ou D2

### C. MODULATION DU CIRCUIT PAR LA DOPAMINE

Le système des ganglions de la base est fortement modulé par les afférences dopaminergiques phasiques provenant des neurones de la substance noire pars compacta. Celles-ci projettent sur les MSN du striatum et présentent des effets antagonistes sur le réseau. La dopamine facilite la potentialisation à long terme des synapses cortico-striatales de la voie directe via les récepteurs dopaminergiques de type D1 et facilite la dépression à long terme des synapses cortico-striatales de la voie indirecte via les récepteurs dopaminergiques de type D2 (Shen et

al., 2008). De plus il a été montré que l'intégralité des noyaux des ganglions de la base reçoit des afférences dopaminergiques de la SNc (Schroll and Hamker, 2013), mais les implications fonctionnelles de cette innervation n'ont pas encore été élucidées. Une modulation de noyaux du système des ganglions de la base par la sérotonine a été démontrée sans que les implications fonctionnelles n'apparaissent clairement (Migueliz et al., 2014).

#### D. TRAITEMENT PARALLELE DE L'INFORMATIONS DANS LES GANGLIONS DE LA BASE

---

Le modèle classique des ganglions de la base suggère une organisation de l'information dans une boucle cortico-sous corticale modulant la sélection des actions. Mais si ce modèle est approprié pour décrire les mécanismes de sélection des actions motrices, il est insuffisant pour rendre compte de la richesse de fonctions supportées par les ganglions de la base. L'implication du système des ganglions de la base dans des pathologies aux symptômes cognitifs et limbiques complexes telles que le maladie de Parkinson suggère en effet une plus grande complexité du traitement de l'information dans ce système probablement à travers différentes connectivités avec le cortex. Alexander et Delong en 1989 ont suggéré un modèle tenant compte des différents rôles fonctionnels du système des ganglions de la base. Ce modèle postule un traitement parallèle de l'information à l'aide de 5 boucles (Figure 7). Celles-ci diffèrent entre elles par la zone corticale de départ de l'information, les structures intermédiaires et la subdivision thalamique de destination. Ces cinq boucles comprennent : une boucle motrice et une boucle oculomotrice impliquée dans le mouvement ; une boucle latérale orbitofrontale et cingulaire antérieure impliquée dans les processus émotionnels ; et une boucle dorsolatérale préfrontale impliquées dans les processus exécutifs (Figure 7, Alexander et al., 1986).

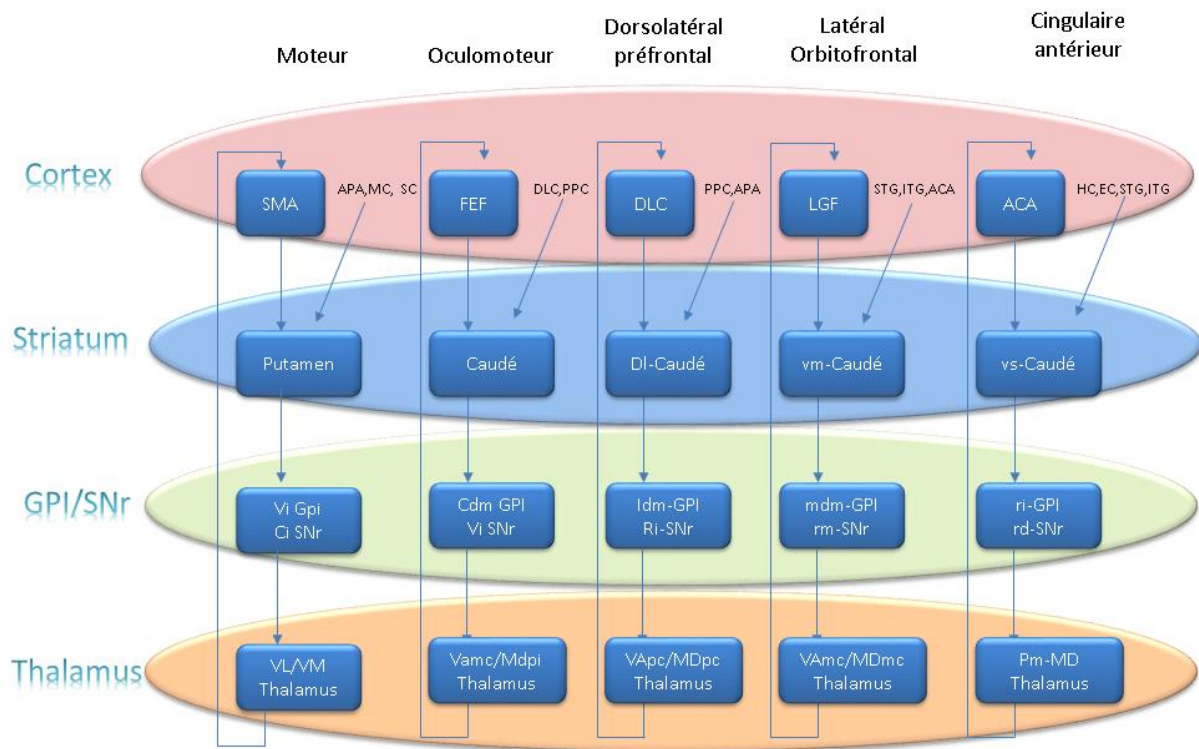


Figure 7 : Traitement parallèle de l'information dans les ganglions de la base. Les 5 boucles cortico / sous corticales impliquant les ganglions de la base d'après ce modèle sont représentées. D'après Alexander., 1989. Abréviations : ACA: anterior cingulate area; APA: arcuate premotor area; CAUD: caudate, (b) body (h) head; DLC: dorsolateral prefrontal cortex; EC: entorhinal cortex; FEF: frontal eye fields; GPI: internal segment of globus pallidus; HC: hippocampal cortex; ITG: inferior temporal gyrus; LOF: lateral orbitofrontal cortex; MC: motor cortex; MDpl : medialis dorsalis pars paralamellaris; MDmc: medialis dorsalis pars magnocellularis ; MDpc: medialis dorsalis pars parvocellularis; PPC : posterior parietal cortex; PUT: putamen; SC : somatosensory cortex; SMA: supplementary motor area; SNr: substantia nigra pars reticulata; STG: superior temporal gyrus; V Amc: ventralis anterior pars magnocellularis; Vapc: ventralis anterior pars parvocellularis; VLm: ventralis lateralis pars medialis; VLo: ventralis lateralis pars oralis; VP: ventral pallidum; VS : ventral striatum; cl-: caudolateral; cdm- : caudal dorsomedial; dl-: dorsolateral; l-: lateral; Idm-: lateral dorsomedial; m-: medial; mdm-: medial dorsomedial; pm: posteromedial; rd-: rostradorsal; rl-: rostralateral; rm-: rostromedial; vm-: ventromedial; vl-: ventrolateral.

## E. SOUS TERRITOIRES FONCTIONNELLS

Le modèle des 5 boucles parallèles a ainsi mené à considérer le fonctionnement du système des ganglions de la base sous un jour nouveau. En effet le traitement parallèle des informations motrices, associatives et limbiques pose une problématique : comment cette

ségrégation fonctionnelle est-elle implémentée à l'échelle des noyaux des ganglions de la base afin de permettre à ces noyaux d'assurer ces différentes fonctions ? Afin de répondre à cette problématique essentielle, il a été postulé que les aires corticales motrices, associatives et limbiques projetteraient de manière ségréguée sur des subdivisions fonctionnelles de chaque noyau des ganglions de la base. Chaque noyau serait donc subdivisé en trois territoires sur lesquelles les 5 boucles projetteraient de manière différentielle : un territoire moteur où se projetterait la boucle motrice et oculomotrice, un territoire associatif associé aux processus cognitifs et exécutifs où se projetterait la boucle dorsolatérale préfrontale et un territoire limbique impliqué dans les processus émotionnels où se projetterait la boucle latérale orbitofrontale et cingulaire antérieure. Des études en connectivité chez le rat et le singe ont confirmé que les aires corticales se projetaient de manière différentielle sur chacun des noyaux des ganglions de la base : les aires motrice se projettent sur la partie dorsale de ces noyaux, la boucle associative sur le territoire central et la boucle limbique sur le territoire ventral (Figure 8) (Haynes and Haber, 2013; Karachi et al., 2005; Parent, 1990). La stimulation des noyaux des ganglions de la base semble confirmer l'existence de sous-territoires dans les noyaux gris centraux : ainsi la stimulation de ces noyaux module des processus moteurs ou limbiques selon la localisation de l'électrode sur l'axe dorso-ventral de ces noyaux (Greenhouse et al., 2011; Lambert et al., 2011; Mallet et al., 2007; Sudhyadhom et al., 2007). Néanmoins, cette théorie reste soumise à controverse du fait d'études contradictoire postulant un nombre de subdivisions plus ou moins importantes et un certain degré de recoupement entre les différents territoires (Keuken et al., 2012). En effet, une méta-analyse de 33 études publiées entre 1925 et 2010 a mis en évidence une grande hétérogénéité de la littérature concernant le nombre de subdivisions du NST.

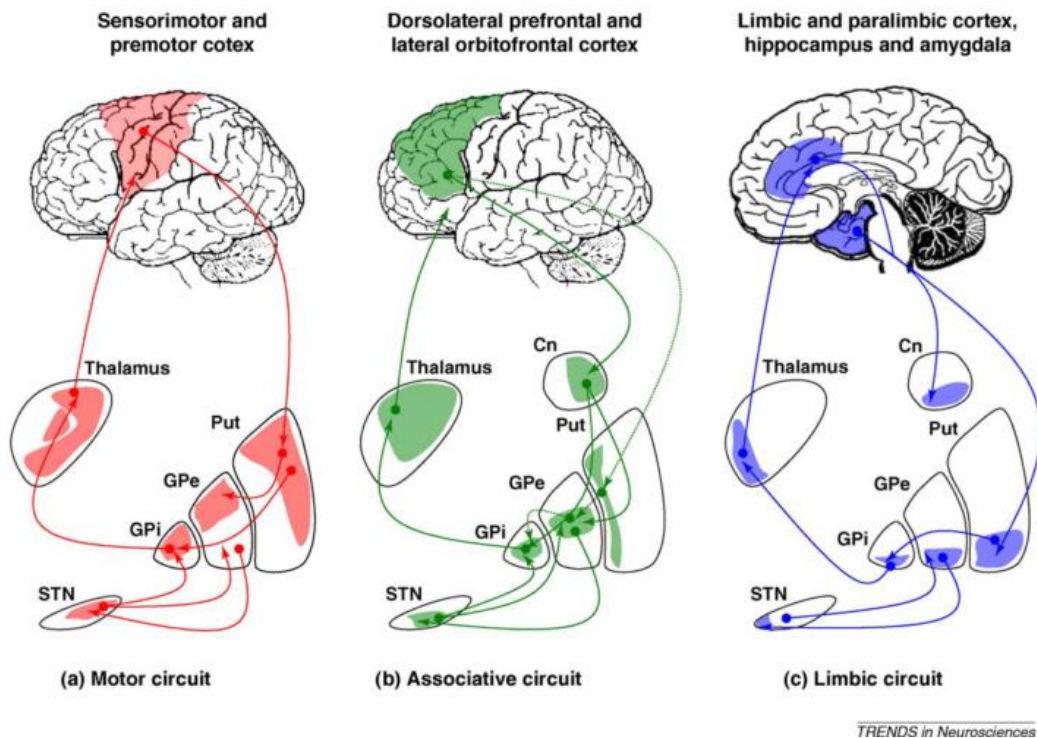


Figure 8 : Traitement parallèle de l'information et sous-territoires fonctionnels dans les ganglions de la base. Les subdivisions putatives des noyaux des GB sur lesquelles se projettent différentes aires corticales sont représentées. STN=NST, Put= Putamen, GPi= Globus pallidus interne ; GPe= Globus Pallidus externe. D'après Obeso et al. (2008)

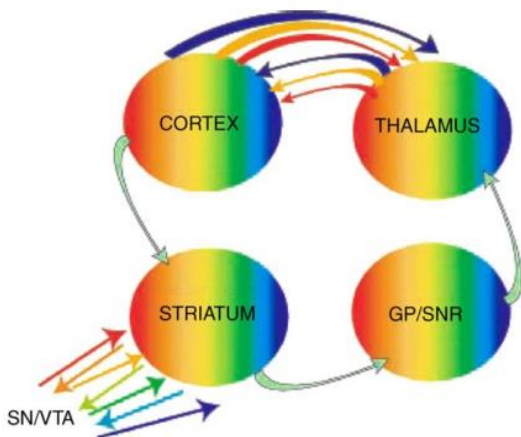
## F. LE MODELE DES BOUCLES EN SPIRALE

Le modèle des cinq boucles et des trois territoires a fourni un substrat anatomique de l'implication des ganglions de la base dans les aspects limbiques et associatifs du comportement. Cette organisation du système des ganglions de la base suppose une organisation purement ségrégative du traitement des trois processus, qui seraient implémentés de manière totalement indépendante.

Or de nombreux indices empiriques vont dans le sens d'un rôle du système des ganglions de la base dans l'intégration des informations motrices, associatives et limbiques. En effet, chaque noyau des ganglions de la base présente un degré important de connections collatérales et internes laissant supposer une communication interne à ces noyaux. De plus, la

réduction du diamètre du NST par rapport aux autres noyaux des GB laisse supposer une intégration poussée de l'information.

Deux conceptions opposées s'affrontent donc : l'une plaide en faveur d'une organisation ségréguée des ganglions de la base dans le traitement des informations motrices, associatives et limbiques ; l'autre en faveur de l'intégration de ces différentes informations pour sélectionner les actions les plus appropriées à toute les composantes de l'environnement (Temel et al., 2005). Un nouveau modèle a donc été proposé pour résoudre cette problématique (Figure 9). Dans ce modèle, une organisation en spirale de la voie striato-nigrale entre les différents territoires moteurs associatifs et limbiques permet la convergence et l'intégration des informations des différentes boucle afin de moduler finement le comportement (Haber, 2003). Cette intégration serait obtenue par des connexions non réciproques entre les différents territoires permettant la communication entre les différentes boucles afin de moduler le comportement en intégrant les aspects moteurs, limbiques et associatifs du comportement.



*Figure 9 : Modèle des boucles en spirales. Selon ce modèle l'information est traitée en parallèle par des populations neuronales dédiées dans les différents sous territoire (flèches verte) et l'information est intégrée par des connexions en spirale dans la voie nigro-striatale et dans la voie cortico-thalamique. Le code couleur matérialise différentes populations de neurones encodant les processus moteurs, associatifs et limbiques. D'après Haber 2003*



## G. CONNECTIONS NON-CORTICALES DES GANGLIONS DE LA BASE

---

Les différents modèles des ganglions de la base suggèrent une entrée corticale de ce système. Néanmoins de récentes découvertes ont démontré que de nombreuses structures non corticales formaient des connections avec les ganglions de la base avec des implications fonctionnelles complexes. Des connections glutamatergiques du thalamus vers le striatum ont en effet été détectées chez le singe qui permettraient d'apporter au système des ganglions de la base un feedback facilitant le traitement de signaux sensoriels appropriés (Fenelon et al., 1991; Huerta-Ocampo et al., 2013; Matsumoto et al., 2001; McFarland and Haber, 2000). De plus des connections fonctionnelles entre le cervelet et le striatum, qui semblent être impliquées dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson ont été mises en évidence par des études de connectivité rétrograde (Bostan et al., 2010; Sweet et al., 2014). Enfin une communication directe a été mise en évidence entre des noyaux des GB comme la SNr ou le NST et des structures du mésencéphale comme le colliculus supérieur et la formation réticulée mésencéphalique (McHaffie et al., 2006; Nauta and Mehler, 1966; Redgrave et al., 2010). Cette connectivité a permis de mettre en évidence un rôle jusque-là méconnu des ganglions de la base dans le traitement d'informations visuelles ainsi que d'informations nociceptives issues de la moelle épinière (Coizet et al., 2010; Rolland et al., 2013).

## PARTIE III : LA MALADIE DE PARKINSON

---

La maladie de Parkinson est la seconde maladie neurodégénérative en terme de prévalence après la maladie d'Alzheimer, touchant de 1 à 2 % des personnes âgées de plus de 50 ans (Korrell M, 2005). Elle est caractérisée par divers symptômes moteurs (akinésie, bradykinésie, tremblement), ainsi que divers symptômes non moteur (syndrome dysexécutif, dépression, apathie). Dans ce paragraphe, nous allons nous attacher à décrire la physiopathologie de la maladie de Parkinson, ses corrélats dans les ganglions de la base, ses symptômes moteurs et non moteurs, ainsi que le rôle du NST dans la physiopathologie de la maladie.

---

### 1. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE PARKINSON

---

La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative touchant principalement les neurones dopaminergiques de la substance noire compacte, mais dont les effets ne sont pas circonscrits aux ganglions de la base. Il a été suggéré que la pathogenèse de la maladie de Parkinson suivait une séquence spécifique : la dégénérescence neuronale démarrerait dans le noyau dorsal moteur du nerf vague, puis s'étendrait au bulbe olfactif suivi du locus coeruleus, avant de finalement atteindre les neurones dopaminergiques de la substantia nigra pars compacta (Braak and Braak, 2000). L'étiologie à l'origine de cette dégénérescence reste peu connue néanmoins un large consensus existe aujourd'hui pour la considérer comme le résultat d'une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux causant un stress oxydatif dans les neurones dopaminergiques (Schapira et al., 1992). Cette dégénérescence neuronale s'accompagne de dépôts d'alpha synucleine appelée corps de Levy dans les structures affectées qui semblent n'être que des corrélats symptomatiques de la physiopathologie de la maladie (Wakabayashi et al., 2007).

La dégénérescence des neurones de la SNc ainsi que de ses projections vers le striatum est progressive et affecte en premier lieu les projections vers le striatum dorsal. Les premiers

symptômes de la maladie de Parkinson apparaissent lorsque 70 % des neurones de la substance noire compacte ont été atteints (Rodriguez-oroz et al., 2009).

---

## 2. UN DESEQUILIBRE AU NIVEAU DES VOIES DU SYSTEME DES GANGLIONS DE LA BASE

---

Selon le modèle classique du système des ganglions de la base, la voie dopaminergique nigro-striatale a, à l'état physiologique, des effets antagonistes sur les deux principales voies du système des ganglions de la base. La dopamine en effet excite les récepteurs de type D1 de la voie directe tout en inhibant les récepteurs de type D2 de la voie indirecte. A l'état pathologique, la déplétion des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte mène donc à un déséquilibre du système des ganglions de la base en faveur de la voie indirecte rendant ainsi plus difficile le mouvement (Rodriguez-oroz et al., 2009). Ce déséquilibre induit ainsi une suractivation du noyau subthalamique, et des structures de sortie des ganglions de la base (GPi et SNr) et ainsi provoque une inhibition du thalamus et du cortex moteur. La perte de l'innervation dopaminergique dans la voie nigro striatales cause également des changements morphologiques secondaire des neurones du striatum dorsal. Il a en effet été montré que l'expression des récepteurs D1 était downrégulé dans les MSN de la voie directe alors que l'expression des récepteurs D2 était uprégulé dans les MSN de la voie indirecte (Rodriguez-oroz et al., 2009). Ces changements ont alors pour conséquence d'accentuer le déséquilibre global du système des ganglions de la base en faveur de l'inhibition du thalamus tout en causant une disruption de la fonction physiologique de ce système dans la sélection des actions appropriées (Figure 10).

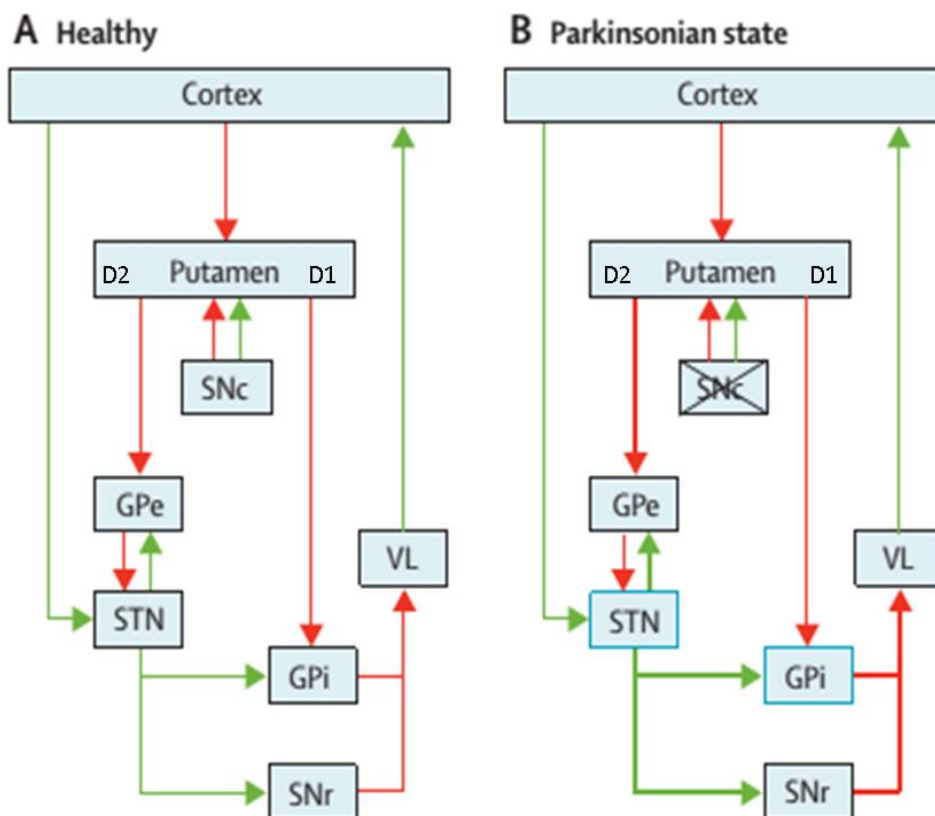


Figure 10 : Le système des ganglions de la base à l'état physiologique (A), et Parkinsonien (B). En vert sont représentées les connexions activatrices, et en rouge les connexions inhibitrices. La maladie de Parkinson cause un déséquilibre du système des GB en faveur de la voie indirecte. NST=Noyau Subthalamique, ,GPi= Globus pallidus interne ; GPe= Globus Pallidus externe, SNr= Substantia nigra pars réticulata D'après Rodriguez Oroz., 2009

### 3. SYMPTOMATOLOGIE DE LA MALADIE DE PARKINSON

Le déficit d'innervation dopaminergique du striatum affecte les cinq boucles fonctionnelles des ganglions de la base. Il a pour conséquence des symptômes moteurs importants mais également un grand nombre de symptômes non moteurs dont l'apparition selon certaines études cliniques semble précéder l'apparition des symptômes moteurs (Chaudhuri and Naidu, 2008). Dans cette partie la symptomatologie clinique de la maladie de Parkinson sera étudiée (voir Tableau 1).

## A. SYMPTOMES MOTEURS

---

La maladie de Parkinson est caractérisée par quatre symptômes moteurs principaux : l'akinésie, la rigidité, le tremblement et l'instabilité posturale.

L'akinésie est caractérisée par une réduction ou une perte du mouvement. Plusieurs types d'akinésie sont observés dans la maladie de Parkinson. L'hypokinésie est caractérisée par la réduction de l'amplitude de la fréquence des mouvements spontanés. La bradykinésie est quant à elle caractérisée par un ralentissement sévère de la vitesse d'un mouvement volontaire lors de son initiation ou de son exécution. Ces deux symptômes principaux s'accompagnent de nombreux symptômes secondaires comme l'hypophonie (perte de tonus de la voix), la micrographie (écriture petite et illisible) et l'inexpressivité du visage (Bartels and Leenders, 2009; Rodriguez-oroz et al., 2009).

La rigidité est caractérisée par un tonus musculaire anormal et une difficulté à effectuer des mouvements passifs, ainsi qu'une résistance à l'extension (Bartels and Leenders, 2009; Rodriguez-oroz et al., 2009).

Le tremblement de repos est un symptôme moteur observé chez certains patients parkinsoniens. Il est caractérisé par un tremblement à 4-6 Hz résultant de mouvements oscillatoires des muscles agonistes et antagonistes. Il s'agit majoritairement d'un tremblement de repos, mais un tremblement d'action est occasionnellement observé. Celui-ci régresse généralement à mesure que la maladie progresse (Bartels and Leenders, 2009; Rodriguez-oroz et al., 2009).

L'instabilité posturale est caractérisée par la perte des réflexes d'équilibre pouvant causer des chutes. Ce type de symptômes est principalement présent dans les phases tardives de la maladie. Une extension de cette instabilité posturale est le « freezing » caractérisé par une immobilisation lors de la marche pouvant là aussi causer une chute (Bartels and Leenders, 2009; Rodriguez-oroz et al., 2009).

## B. SYMPTOMES NON MOTEURS

---

Le dysfonctionnement du système des ganglions de la base induit par la dégénérescence de la voie nigro-striatale implique également les boucles limbiques et associatives ce qui cause une variété de symptômes non-moteurs. Ces symptômes sont dus aux dénervations dopaminergiques du striatum ventral ainsi qu'à la dégénérescence corticale et sérotoninergique (Chaudhuri and Naidu, 2008; Chaudhuri and Schapira, 2009). Les symptômes limbiques, associatifs et végétatifs seront ici décrits succinctement.

### a) SYMPTOMES LIMBIQUES

Les syndromes neuropsychologiques comportent la dépression, l'anxiété et l'apathie. Ils sont associés à une modification de la personnalité (inflexibilité émotionnelle, introversion) qui peut précéder les symptômes moteurs de plusieurs années (Chaudhuri and Naidu, 2008).

Les syndromes dépressifs sont caractérisés par une anhédonie, une perte de motivation et une tristesse générale affectant 45% des patients parkinsoniens (Chaudhuri and Naidu, 2008). Une étude en PET a montré que ces symptômes dépressifs sont liés à une dégénérescence spécifique de l'innervation dopaminergique et norépinephrique dans le système limbique (Remy et al., 2005). Les syndromes anxieux dans la maladie de Parkinson comprennent l'anxiété générale, les attaques de panique, une irritabilité, et la phobie sociale. Leur prévalence est très élevée chez les patients parkinsoniens (69% (Kulisevsky et al., 2008)). Ces symptômes apparaissent généralement en association avec les symptômes dépressifs (Aarsland et al., 2009). L'apathie est quant à elle caractérisée par une baisse généralisée de la motivation et de l'intérêt pour les activités dirigées vers un but. Elle est observée chez 56% des patients souffrant de la maladie de Parkinson (Pedersen et al., 2009). Les performances dans des tâches d'apprentissage par renforcement sont également affectées par la déplétion dopaminergique dans la maladie de Parkinson (Frank et al., 2004).

La maladie de Parkinson engendre également des troubles de la sexualité de nature antagoniste selon l'état ON ou OFF DOPA du patient : en phase ON celui-ci présente une

hypersexualité tandis qu'en phase OFF, celui-ci présente une baisse de la libido et des difficultés d'érection (Bronner et al., 2004).

## b) SYMPTOMES ASSOCIATIFS

Les symptômes cognitifs dans la maladie de Parkinson affectent près de 80% des malades aux stades avancés de la maladie. Dans les stades précoces de la maladie, ils prennent la forme d'un syndrome dysexécutif affectant les processus cognitif assurant l'adaptation d'un comportement à l'environnement. Ainsi, les patients parkinsoniens présentent des difficultés à adapter leur temps de réaction lorsqu'un conflit entre deux actions exige un ralentissement de leur réponse (Farooqui et al., 2011). Les patients parkinsoniens présentent également des difficultés à inhiber un mouvement programmé ce qui se traduit par un accroissement du délai nécessaire pour supprimer avec succès un mouvement (Gauggel et al., 2004; Obeso et al., 2011a). De manière intéressante ces troubles persistent après traitement à la levodopa (Obeso et al., 2011b). Il a également été montré que la maladie de parkinson induit un trouble de l'attention sélective à savoir de la capacité à prêter attention à un stimulus au détriment de distracteurs (Malapani et al., 1994). Enfin la maladie de Parkinson peut causer des troubles de la mémoire de travail et épisodique (Dujardin et al., 2001). Ces troubles régressent après traitement à la levodopa (Lewis et al., 2005). Dans 20 à 40% des cas, ces troubles peuvent évoluer en démence à mesure que la maladie progresse (Aarsland et al., 2003; Bosboom et al., 2004; Caballol et al., 2007).

## c) SYMPTOMES VEGETATIFS

### i. TROUBLES DU SOMMEIL

Ces symptômes courants de la maladie de Parkinson incluent une difficulté à initier le sommeil et une difficulté à maintenir le sommeil pour une longue période. Ils peuvent être associés à des troubles du sommeil paradoxal comme l'occurrence de cauchemars et une tonicité musculaire anormale pendant le sommeil (Chaudhuri and Schapira, 2009).

### ii. SYMPTOMES SOMATO-SENSORIELS

La maladie de Parkinson est associée à des douleurs intenses inexplicables touchant jusqu'à 70% des populations de patients parkinsoniens étudiés (Defazio et al., 2008). Il s'agit de douleurs chroniques viscérales et centrales. Celles-ci peuvent s'accompagner de symptômes végétatifs comme la constipation du fait de la dégénérescence des neurones dopaminergiques du système nerveux entérique.

Etat Hypodopaminergique	Etat Hyperdopaminergique (Levodopa)
<b>Système Moteur</b>	
Akinésie, Rigidité, Tremblement	Dyskinésie
Instabilité Posturale	
<b>Symptômes Limbiques</b>	
Dépression	Troubles maniaques
Anxiété	Rafales d'idées
Apathie	Troubles de la sexualité
<b>Symptômes Associatifs</b>	
Difficultés d'inhibition	Amélioration des symptômes
Troubles de l'attention	
Déficits de mémoire de travail et épisodique	Amélioration des symptômes
Troubles de l'apprentissage par renforcement	
<b>Autres symptômes</b>	
Symptômes somato-sensoriels	
Troubles du sommeil	

*Table 1 : Symptômes de la maladie de Parkinson et dépendance à la L-Dopa.*

---

#### 4. TRAITEMENTS DE LA MALADIE DE PARKINSON

---

A ce jour, les traitements par thérapie génique ciblant les causes de la maladie de Parkinson en sont encore au stade expérimental. Ainsi, il a été montré que l'injection d'un vecteur lentiviral encodant les gènes nécessaires à la synthèse de la dopamine dans le striatum restaure la fonction motrice dans un modèle de rat parkinsonien (Jarraya et al., 2009). Il a également été montré que l'injection d'un vecteur dans la SNc encodant le facteur



neurotrophique GDNF sous contrôle pharmacologique induit une neuroprotection de la SNc dans un modèle de rat parkinsonien (Sun et al., 2005). Mais ces nouvelles stratégies thérapeutiques, bien que prometteuses, n'ont pas encore été testées de manière concluante chez l'homme. Ainsi les traitements pharmacologiques ou neurochirurgicaux actuels ciblent les symptômes de la maladie et plus particulièrement les symptômes moteurs. Le traitement pharmacologique découvert depuis les années 60 a été complété depuis les années 90 par un traitement neurochirurgical, la stimulation cérébrale profonde permettant d'enrayer les effets secondaires de la levodopa. Ces deux types de traitements et leur mécanisme d'action sont décrits dans ce paragraphe.

## A. LE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE LA MALADIE DE PARKINSON

---

Le premier traitement efficace de la maladie de Parkinson a été introduit par Georges Cotzias en 1967, et consistait à pallier le déficit en dopamine dans la maladie de Parkinson par l'administration par voie gastro-intestinale de dopamine exogène. La dopamine ne pouvant pas franchir la barrière hématoencéphalique, le choix fut porté sur un précurseur de la dopamine, la levodopa. Celle-ci, administrée par voie orale, est convertie en dopamine dans le cerveau par la aromatic L-amino acid decarboxylase (Kalinderi et al., 2011). Ce traitement est aujourd'hui utilisé en routine et est capable de réduire la majorité des symptômes moteurs de la maladie (Fahn et al., 2004).

Néanmoins celui-ci comporte d'importants désavantages. Premièrement, le traitement dopaminergique n'agit pas sur certains symptômes moteurs (instabilité posturale, freezing de la marche) et non moteurs (syndrome dysexécutif, démence) (Obeso et al., 2011b). Ensuite celui-ci présente après quelques années de traitement des effets secondaires importants moteurs et non-moteurs appelées fluctuations dopaminergiques. Les effets secondaires moteurs se caractérisent peu après l'administration du médicament (phase « ON ») par des mouvements choréiformes involontaires appelés dyskinésies qui peuvent être présents indifféremment dans toutes les parties du corps (Lewitt, 2008). Cette phase est suivie d'une phase « OFF » caractérisée par une résurgence des symptômes clinique de la maladie. Ces complications motrices touchent 40 à 50% des patients après 4-6 ans de traitement (Fox and

Lang, 2008). Les effets secondaires non moteurs les plus fréquents de la levodopa sont en phase ON l'agressivité, l'impulsivité, une addiction à la levodopa, une hypomanie ou une addiction au jeu, à la nourriture ou au sexe. Ces symptômes touchent 3,4 à 4,1% des patients Parkinsoniens (Katzenschlager, 2011).

## B. LA STIMULATION HAUTE FREQUENCE DU NST

---

Il apparaît donc que le traitement dopaminergique, bien qu'introduisant un important bénéfice thérapeutique dans les premières années de traitement, peut induire par la suite des effets secondaires moteurs et non moteurs à l'impact délétère pour la qualité de vie. La découverte d'un traitement alternatif s'est révélée alors indispensable. A la fin des années 80, un intérêt nouveau s'est porté sur la neurochirurgie, lorsque des lésions du globus pallidus ont permis une amélioration des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson, avec néanmoins de graves effets secondaires sur un quart des patients (Laitinen et al., 1992). Des lésions d'une autre structure des ganglions de la base, le noyau subthalamique, ont également mené à une réduction des symptômes de la maladie de Parkinson ce qui en a fait une cible intéressante (Alvarez et al., 2005; Aziz et al., 1991; Bergman et al., 1990; Guridi et al., 1994). Néanmoins l'inactivation du NST cause également des effets secondaires graves comme des dyskinésies, des chorées et du ballisme (Lee and Marsden, 1994; Shannon, 2005). Une étape décisive a été franchie quand des études chez le singe puis chez l'homme ont découvert que la stimulation haute fréquence (SCP, 130-150 Hz) du NST, du GPi ou du ViM pouvait répliquer de manière adaptative et réversible les effets d'une lésion (Benabid et al., 2009; Benazzouz et al., 1993). La stimulation à haute fréquence du NST est depuis lors utilisée comme traitement symptomatique des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (Benabid et al., 2009; Limousin et al., 1995). Cette technique présente de plus le considérable avantage de permettre une réduction du traitement dopaminergique de 60% en moyenne (Benabid et al., 2009) permettant ainsi d'en réduire les effets secondaires moteurs et non moteurs.

Cette stimulation consiste en l'implantation d'électrodes de stimulation dans le NST des patients. La procédure telle que pratiquée au CHU de Grenoble se déroule comme suit.

L'implantation se déroule dans un cadre stéréotactique au bloc opératoire. Un IRM T2 est tout d'abord pratiquée permettant de repérer la cible et de définir une trajectoire d'entrée de l'électrode qui ne comporte pas de risque d'hématome ou d'hémorragie. Trois à cinq microélectrodes sont ensuite descendues le long de cette trajectoire avec arrêt de la descente au niveau de la ligne formée par la commissure antérieure et la commissure postérieure. Les microélectrodes sont ensuite descendues sur 7 mm de profondeur avec un pas de 250 um et l'activité neuronale du NST est alors enregistrée. Cette phase dite d'« exploration électrophysiologique » a pour but 1. de confirmer la localisation de l'entrée du NST à l'aide des activités électrophysiologiques caractéristiques de cette structure 2. de déterminer la localisation précise du NST sensorimoteur en testant la réponse des neurones aux mouvements passifs et 3. de déterminer la sortie du NST et l'emplacement où commence la substance noire. Suite aux résultats de cette exploration, des micro-stimulations sont effectuées à deux profondeurs sur les trois électrodes, les effets de la stimulation et ses effets secondaires sont testés (Benabid et al., 2009). L'électrode présentant les effets thérapeutiques les plus importants et le plus haut seuil d'effets secondaires est alors sélectionnée et une macroélectrode de stimulation est alors posée. Trois jours après le stimulateur est posé sous l'omoplate et le patient est admis en service de neurologie pour réglages du stimulateur en terme d'amplitude, de fréquence et la longueur de pulse.

De nombreuses théories ont été avancées pour expliquer le mécanisme de la stimulation cérébrale profonde du NST. Une première théorie postule une action inhibitrice de la stimulation du NST qui simulerait une lésion de cette structure. Cette théorie est en accord avec l'observation d'une baisse de la fréquence de décharge des neurones de cette structure lors de la stimulation (Benazzouz et al., 2000; Filali et al., 2004; Meissner et al., 2005). Mais d'autres observations contredisent cette théorie. Il a tout d'abord été montré que la stimulation du NST induit une augmentation de la fréquence de décharge des neurones des structures efférentes du NST à savoir le GPi et le GPe (Hashimoto et al., 2003). De plus, la stimulation du NST est couplée à une augmentation de la concentration en glutamate extracellulaire dans la SNr et le GPi (Windels et al., 2000). La stimulation haute fréquence du NST induit donc une inhibition locale du NST et une activation de ses structures efférentes (McIntyre et al., 2004). Une explication alternative a émergée à la suite des travaux de Brown et collègues en

2001 qui ont démontré l'existence d'une synchronisation pathologique des potentiels de champs locaux du NST parkinsonien dans la bande de fréquence  $\beta$  (Jenkinson and Brown, 2011). Or, la stimulation haute fréquence du NST abolit cette activité  $\beta$  pathologique, la remplaçant par une activité prédominante thêta et gamma, proche de celle observée dans le NST de primates sains (Chapitre 1, Figure 10) (Carron et al., 2012; Eusebio et al., 2011; Moran et al., 2012). Il a également été montré que les structures de sortie des ganglions de la base présentaient également cette synchronie  $\beta$  pathologique et que celle-ci était également abolie par la SCP (Li et al., 2012). Ainsi ce retour à un pattern de décharge oscillatoire physiologique joue probablement un rôle important dans l'abolition des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Le mécanisme de la stimulation cérébrale profonde pourrait néanmoins être encore plus complexe, des études récentes ayant montrées que ses effets s'étendraient aux structures afférentes aussi bien qu'efférentes par des projections orthodromiques et antidromiques (Carron et al., 2012). Si la stimulation cérébrale profonde présente peu d'effets secondaires moteurs indésirables, des modifications du comportement, souvent temporaires et parfois à long terme, ont été rapportées (Tableau 2), ainsi que des déficits cognitifs.

Aspect du Comportement	Fonctions Affectées
Cognitif	Mémoire verbale et fluence Fonctions exécutives Attention Mémoire de travail Inhibition réactive
Affectif	Dépression Manie
Personnalité	Changements de personnalité
Anxiété	Troubles anxieux
Sexualité	Hypersexualité

*Tableau 2 : Effets secondaires de la stimulation à haute fréquence ; d'après Temel 2005*

---

## 5. UNE STRUCTURE CENTRALE DANS LA MALADIE DE PARKINSON : LE NOYAU SUBTHALAMIQUE

---

La procédure de stimulation cérébrale profonde a mis en évidence le rôle central du NST dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson. En tant que structure d'entrée du système des BG par la voie hyperdirecte et structure relai par la voie indirecte, le noyau subthalamique dispose d'une place centrale dans le réseau des ganglions de la base et selon le modèle classique de la physiopathologie de la maladie de Parkinson devient hyperactif par le déficit dopaminergique de la voie nigro-striatale. Ce noyau est de plus la seule structure disposant de projections glutamatergiques vers les structures de sortie. Ces éléments confirment ainsi sa place en tant que cible d'investigation principale pour expliquer l'émergence de l'akinésie dans la pathologie. Dans ce paragraphe, nous étudierons les corrélats de la pathologie dans le noyau subthalamique.

L'idée d'un rôle central du NST dans la maladie de Parkinson découle de la conception classique de la physiopathologie de la maladie en regard du modèle d'Albin. Selon ce modèle, le déséquilibre dopaminergique cause un déséquilibre du système des ganglions de la base en faveur de la voie indirecte. Les projections GABAergiques des MSN D2 du striatum vers le GPe causent une levée d'inhibition sur le NST. Il a donc été postulé que ce processus mène à une hyperactivité du NST dont les projections glutamatergiques surexciteraient les structures de sortie inhibitrices des ganglions de la base.

Le corrélat électrophysiologique de ce modèle devrait se manifester ainsi par une hyperactivité pathologique des neurones du NST. Conformément à ce modèle, il a été observé que la fréquence de décharge des neurones était plus élevée dans le NST d'un modèle de singe rendu parkinsonien par ingestion de MPTP comparé aux singes sains (Bergman et al., 1994; Hassani et al., 1996) ainsi que chez les patients parkinsoniens par rapport aux patients souffrant de tremblement essentiel (Fréquence de décharge : Parkinson  $\approx$  40 Hz ; TE  $\approx$  20Hz) (Steigerwald et al., 2008). Une hyperactivité du GPe a également été observée chez les patients parkinsoniens (Soares et al., 2004). L'augmentation de la fréquence de décharge des neurones du NST est très précoce dans la maladie de Parkinson : chez le rat lésé dans la

substance noire compacte, elle apparaît 24h après la lésion dopaminergique et progresse avec l'occurrence des symptômes de la maladie (Vila et al., 2000) .

La modification observée dans la fréquence de décharge des neurones du NST plaide en faveur d'une hyperactivité neuronale de ce noyau. Mais la nature causale ou épiphénoménale de ces activités en regard de la maladie reste un sujet ouvert à controverse. En effet une augmentation de la fréquence de décharge du NST ne s'accompagne pas nécessairement de symptômes moteurs parkinsoniens (Hashimoto et al., 2003; Tachibana et al., 2011).

Une modification par la MP du pattern de décharge des neurones du NST a également été observée. La principale modification observable dans le NST de singes parkinsoniens par rapport aux contrôles sains est l'augmentation de la proportion de neurones déchargeant en burst rapprochés (Figure 11, Bergman et al., 1994). Ce pattern bursté prédominant a également été observé chez les patients parkinsoniens comparés aux singes normaux (Gale et al., 2009) et aux patients souffrant de tremblements essentiels (Steigerwald et al., 2008). Chez les patients parkinsoniens, la proportion de neurones déchargeant en bursts atteint les 81% (Piallat et al., 2011). De plus, une modification des paramètres des bursts a été observée chez le rat parkinsonien par rapport aux contrôles sains : la fréquence d'occurrence des bursts, leur durée ainsi que le nombre de potentiels d'actions par burst se trouvent augmentés dans le modèle pathologique (Breit et al., 2007; Vila et al., 2000). Ce pattern de décharge pathologique apparaît également 24h après la lésion dopaminergique dans la substance noire compacte chez le rat lésé (Vila et al., 2000) .

Le lien entre activités neuronales locales du NST et la maladie de Parkinson est par ailleurs suggéré par la présence de « tremor cells » dont la fréquence de décharge augmente de manière synchrone pendant le tremblement de repos (Magarinos-Ascone et al., 2000). De plus le pattern de décharge de ces cellules présente des modulations rythmiques corrélant avec l'enregistrement en EMG des muscles causant le tremblement.

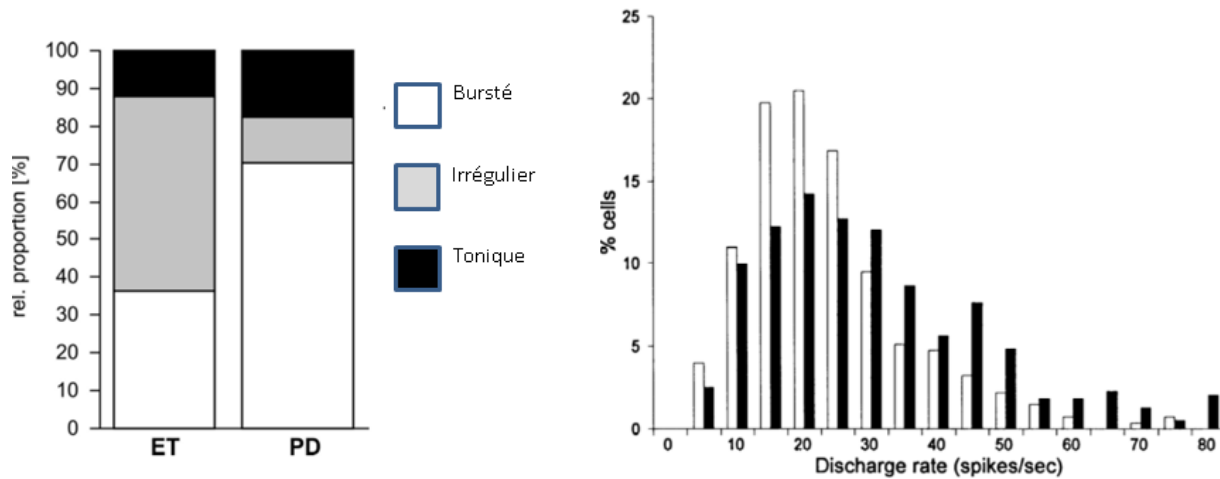


Figure 11 : Modification du pattern de décharge (Gauche) et de la fréquence de décharge (droite) liées à la maladie de Parkinson. A : Proportion de cellules présentant un pattern de décharges irrégulier, tonique ou bursté chez les patients souffrant de tremblement essentiel (ET) ou de la maladie de Parkinson (PD). Chez les patients parkinsoniens, une augmentation de la proportion de neurones déchargeant en bursts est observée. B : Distribution des fréquences de décharge chez le singe sains (Barres blanches) ou parkinsonien (barres noires). Une augmentation de la fréquence de décharge des neurones du NST est observée chez les singes parkinsoniens. D'après Bergman 1994 et Steigerwald 2008.

Un autre corrélat neuronal de la maladie de Parkinson a été découvert à l'échelle des potentiels de champs locaux. En effet, Peter Brown en 2001 a montré que la maladie de Parkinson est associée à une synchronisation pathologique des potentiels de champs locaux du NST dans la bande de fréquence  $\beta$  (13-35 Hz) dont la prédominance spectrale baisse après administration de levodopa (Brown et al., 2001).

Cette activité  $\beta$  pathologique semble altérer la communication entre le NST et le cortex : il a en effet été montré que la communication entre le cortex et le NST chez le patient parkinsonien non traité s'effectue dans le  $\beta$ , et que sous traitement la cohérence entre le NST et le cortex a lieu dans la bande de fréquence gamma (Williams et al., 2002). De plus, la covariance entre les activités beta et gamma dans le NST et le cortex chez le singe normal est perturbée après administration de MPTP suggérant que l'émergence de la synchronie  $\beta$  pathologique perturbe la communication NST-cortex (Gatev and Wichmann, 2009a).

Si l'origine de cette synchronie  $\beta$  pathologique reste aujourd'hui incertaine, des études récentes ont suggéré un rôle de la connexion réciproque GPe-STN dans la génération de ces oscillations (Park and Rubchinsky, 2012). Il a en effet été montré que l'inactivation du GPe par lésion au muscimol chez le rat réduisait les oscillations  $\beta$  dans le NST (Nambu and Tachibana, 2014).

Le lien entre niveau de synchronie  $\beta$  élevé et parkinsonisme est aujourd'hui admis : le traitement à la DOPA et la stimulation cérébrale profonde réduisent le niveau de  $\beta$  dans le NST (Eusebio et al., 2011; Hammond et al., 2007; Kuhn et al., 2009; Ray et al., 2008a) et dans le cortex moteur (Whitmer et al., 2012) en corrélation avec l'amélioration des symptômes parkinsoniens (Figure 12). L'activité  $\beta$  pathologique après administration de levodopa est remplacée par une synchronisation dans le gamma (70-80 Hz) et le haut gamma (300 Hz) (Danish et al., 2007; Kuhn et al., 2009) plus proche de l'activité physiologique basale du NST enregistrée chez des rats sains (Brown et al., 2002). Cette synchronie  $\beta$  pathologique est également présente dans le GPi de singes parkinsoniens. Celle-ci est supprimée par l'inactivation au muscimol du noyau subthalamique (Nambu and Tachibana, 2014). Ces éléments plaident en faveur d'une intervention directe du rythme  $\beta$  sur la communication entre le NST et le GPi. Cette synchronie beta pathologique pourrait également intervenir dans le tremblement : il a en effet été montré que certaines « tremor cells » sont synchronisées à 15 Hz (Levy et al., 2000).

A partir de ces observations, le rythme  $\beta$  a été considéré comme un rythme antikinétique qui ralentit voir supprime le mouvement et dont la surexpression dans la maladie de Parkinson empêche une motricité physiologique (Brown and Williams, 2005a). Cette théorie a été confirmée par des études montrant que la stimulation à 20 Hz du cortex moteur (Wach et al., 2013) et du NST (Chen et al., 2007) ralentit le mouvement tout en promouvant le maintien tonique postural (Gilbertson et al., 2005).

Il est néanmoins à noter que la notion d'une causalité directe entre activité  $\beta$  exagérée dans le NST et parkinsonisme est soumise à caution. Il a en effet été montré sur un modèle de primates parkinsoniens que les oscillations  $\beta$  dans le globus pallidus apparaissent après



l'apparition des symptômes bradykinétiques (Leblois et al., 2007). De plus dans un modèle de rat parkinsonien 6OHDA, l'apparition de l'activité pathologique du NST dans la bande de fréquence  $\beta$  ne se produisait que 6 jours après la lésion dopaminergique (Mallet et al., 2008). Il semble donc que la genèse de l'activité  $\beta$  dans le NST découle d'un phénomène relativement long de plasticité du réseau des ganglions de la base suite à la déplétion dopaminergique de la voie nigro-striatale

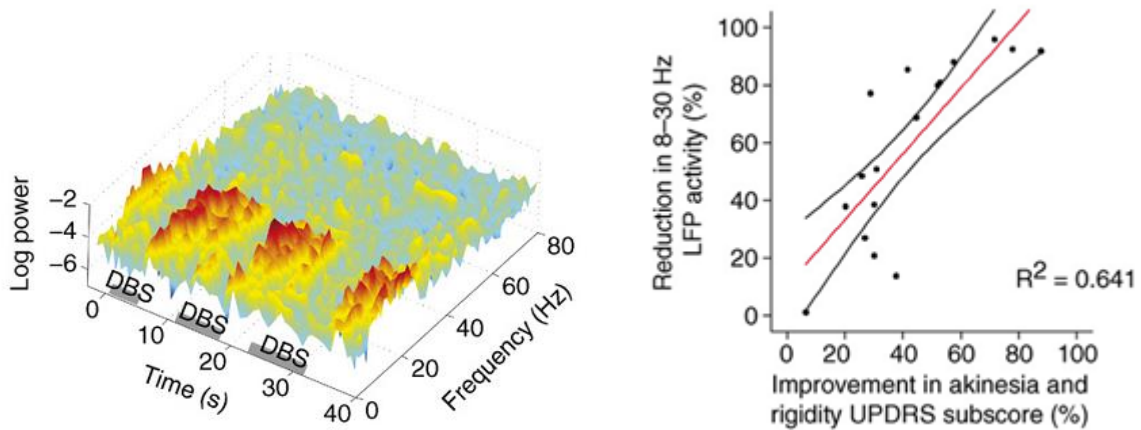


Figure 12 : La SCP réduit le niveau de synchronie  $\beta$  de manière corrélée à l'amélioration des symptômes moteurs A : Carte temps fréquence de l'activité beta du NST ON et OFF SCP. Lors des épisodes de stimulation (barres grises), on observe une diminution de la synchronie  $\beta$  B : corrélation de la réduction de l'activité  $\beta$  pendant la SCP avec l'amélioration des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson ; d'après Hammond 2007

Les modèles fonctionnels actuels des ganglions de la base postulent leur implication dans les aspects moteurs, associatifs et limbiques du comportement (Chapitre 1, Alexander., 1989). L'amélioration des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson suite à la stimulation du NST, les effets secondaires associatifs et affectifs observés à la suite de cette procédure, ainsi que son extension récente au traitement des troubles obsessionnels compulsifs ont confirmé la place du NST dans les réseaux corticaux-sous corticaux sous tendant ces processus (Chapitre 2). La théorie des territoires fonctionnels postule une implémentation des processus moteurs dans la partie dorsale du NST, des processus limbiques dans la partie ventrale, et des processus associatifs dans la partie médiale (Chapitre 2). Le but de cette partie sera de résumer l'état des connaissances sur la place du NST dans ces différents réseaux.

---

### 1. PROCESSUS LIMBIQUES

---

Le système limbique, défini pour la première fois par Paul Broca en 1878 est un ensemble de structures interconnectées impliquées dans des fonctions telles que la mémoire, l'émotion, la motivation, la récompense, l'addiction et l'humeur (Salloway et al., 1997). En 1937, Papez a précisé les contours de ce circuit limbique, en postulant un circuit cortico-sous cortical contenant l'hippocampe, le thalamus, le cortex cingulaire et le cortex enthorinal. Les modèles récents des ganglions de la base postulent leur implication directe dans ce réseau (Alexander et al., 1986). Dans cette partie, nous nous focaliserons sur le rôle du NST et les corrélats électrophysiologiques de deux processus limbiques : la motivation et l'émotion.

#### A. RÔLE DU NST DANS LA RECOMPENSE ET LA MOTIVATION

---

La motivation est définie par l'impulsion à accomplir un but. Elle présente deux modalités principales : le niveau de motivation (à quel point est-on motivé pour parvenir à son but) et l'orientation de la motivation (vers quel but se portera notre effort) (Ryan and Deci, 2000). La motivation est modulée par le circuit de la récompense : ce réseau cortico-sous cortical impliqué dans l'analyse des stimuli renforçateurs contient le cortex préfrontal, l'amygdale,

l'aire tegmentale ventrale, le nucleus accumbens, le noyau raphé et le système des ganglions de la base (Haber and Knutson, 2010). Dans cette partie, nous passerons en revue les éléments de la littérature pointant un rôle du NST dans ces processus, ainsi que les activités électrophysiologiques associées.

#### a) RÔLE DU NST DANS LE CIRCUIT DE LA RECOMPENSE

Les premiers éléments indiquant une implication du NST dans le système de la récompense et de la motivation viennent d'études cliniques sur les effets secondaires de la stimulation haute fréquence du NST chez les patients parkinsoniens. Il a en effet été montré que cette procédure pouvait parfois induire des cas d'apathie, caractérisés par un manque général de motivation et d'intérêt (Drapier et al., 2006; Drapier et al., 2008). Des études chez l'animal présentant une lésion dans cette structure sont venues confirmer ce rôle fonctionnel du NST (Drapier et al., 2006). En effet, une étude a montré que les rats présentant une lésion dans le NST montraient une plus grande persévérance à effectuer une tâche simple lorsque que celle-ci était récompensée par de la nourriture (Baunez and Robbins, 1997). Les animaux lésés dans le NST présentent donc une augmentation de la motivation à obtenir une récompense. Ce rôle fonctionnel du NST dans les processus motivationnels et de récompense a été confirmé par des études cliniques chez l'humain présentant des tumeurs ou des lésions dans le NST. En effet un cas d'hypersexualité a été rapporté chez un patient ayant subi un accident vasculaire dans le noyau subthalamique (Absher et al., 2000). Le cas d'une patiente ayant développé des symptômes d'hyperphagie suite à une tumeur dans le NST a également été rapporté (Barutca et al., 2003). La littérature semble donc suggérer que le NST joue un rôle dans le niveau de motivation pour obtenir des récompenses physiologiques comme de la nourriture ou le plaisir sexuel.

Des études récentes démontrent néanmoins que cette structure pourrait également être impliquée dans l'orientation de la motivation. Il semble ainsi que le NST exerce une action antagoniste sur la motivation pour des récompenses physiologiques (nourriture, sexe) et pour des récompenses de nature pathologique (substances addictives). Cette implication a priori contre intuitive du NST dans les processus d'addiction a été démontrée pour la première fois en 2005 sur des rats présentant une lésion dans cette structure (Baunez et al., 2005). Ceux-ci

présentent une modulation sélective de leur motivation : la motivation pour obtenir de la nourriture est renforcée alors que leur motivation à obtenir de la cocaïne est diminuée (Figure 13). Le même pattern de résultats a été obtenu lors de la stimulation cérébrale profonde du NST chez le rat (Rouaud et al., 2010). Ces observations sont venues confirmer les résultats d'une étude clinique antérieure ayant rapporté chez un patient parkinsonien stimulé dans le NST la disparition d'un syndrome de dérégulation dopaminergique (addiction au traitement dopaminergique) présent avant l'implantation (Witjas et al., 2005).

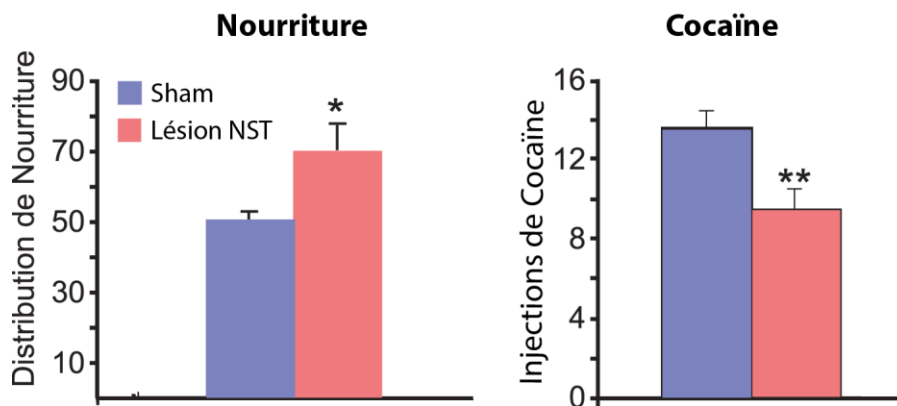


Figure 13 : Action différentielle d'une lésion du NST sur la motivation à obtenir de la nourriture (Panel de Gauche) et de la cocaïne (Panel de droite) chez le rat. \*  $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$ . Adapté de Baunez et al., 2005.

Dans l'hypothèse où la stimulation aurait un rôle inhibiteur sur le NST, il semble donc que le rôle joué par le NST dans la motivation est double : en conditions physiologiques celui-ci semble inhiber la motivation et la prise en compte de la récompense, tout en jouant un rôle moteur dans la pathogenèse de l'addiction.

#### b) CORRELATS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DANS LE NST

La présence de neurones encodant la récompense a été détectée pour la première fois dans le NST du singe (Matsumura et al., 1992). Cette population neuronale augmentait sa fréquence de décharge lorsqu'un stimulus prédisant la délivrance prochaine d'une récompense était délivré. Une étude ultérieure a mis au jour deux types de modulations des neurones du NST du singe liées à la récompense : une augmentation de la fréquence de décharge des neurones

du NST était observée peu avant la délivrance de la récompense ou après un stimulus prédisant une récompense prochaine. Une hausse (54% des neurones) ou une baisse (46% des neurones) de la fréquence de décharge des neurones était également observée peu après la délivrance de la récompense (Figure 14, Darbaky et al., 2005). Ces modulations étaient parfois présentes de manière concomitante dans les neurones bien que certains neurones n'étaient modulés qu'après présentation effective de la récompense. Il est à noter que ces modulations de la fréquence de décharge liées à la délivrance de la récompense sont également observées quand aucune action n'est requise pour l'obtenir (Espinosa-Parrilla et al., 2013).

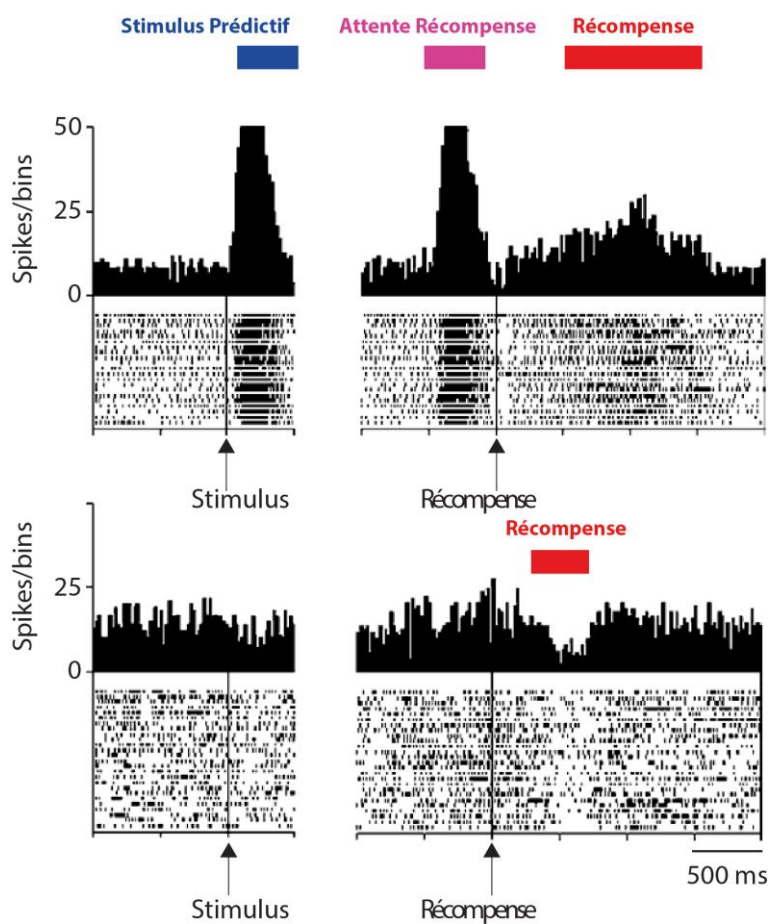


Figure 14 : Trois types de réponses neuronales à la récompense dans le NST du singe: 1. une augmentation de la fréquence de décharge lors de la présentation d'un stimulus prédictif d'une récompense à venir 2. Augmentation de la fréquence de décharge en anticipation de la récompense 3. Augmentation ou baisse de la fréquence de décharge après délivrance de la récompense. Adapté de Darbaky et al., 2005.

Les études lésionnelles avaient mises en évidence également une action différentielle du NST sur la motivation pour les récompenses naturelles (sucrose) et les substances addictives (cocaïne) (Baunez et al., 2005). Une étude électrophysiologique chez le rat a permis d'éclairer les corrélats électrophysiologiques de cette dissociation (Lardeux et al., 2013). Deux populations neuronales ont en effet été détectées dans le NST, augmentant leur fréquence de décharge selon la nature du stimulus présenté (Figure 15 A et B, sucrose ou cocaïne). Les neurones du NST codent également la valeur de la récompense, déchargeant plus fortement lors de la délivrance d'une haute concentration de sucrose par rapport à une concentration plus faible (Figure 15 C).

Ces études ont donc fourni un substrat électrophysiologique à l'action antagoniste du NST sur la motivation à obtenir une récompense naturelle ou addictive. L'hypothèse de deux réseaux de la récompense ségrégués implémentant ces deux fonctions a ainsi été évoqué mais cette hypothèse n'a pour l'heure pas été démontrée de manière définitive (Haegelen et al., 2009).

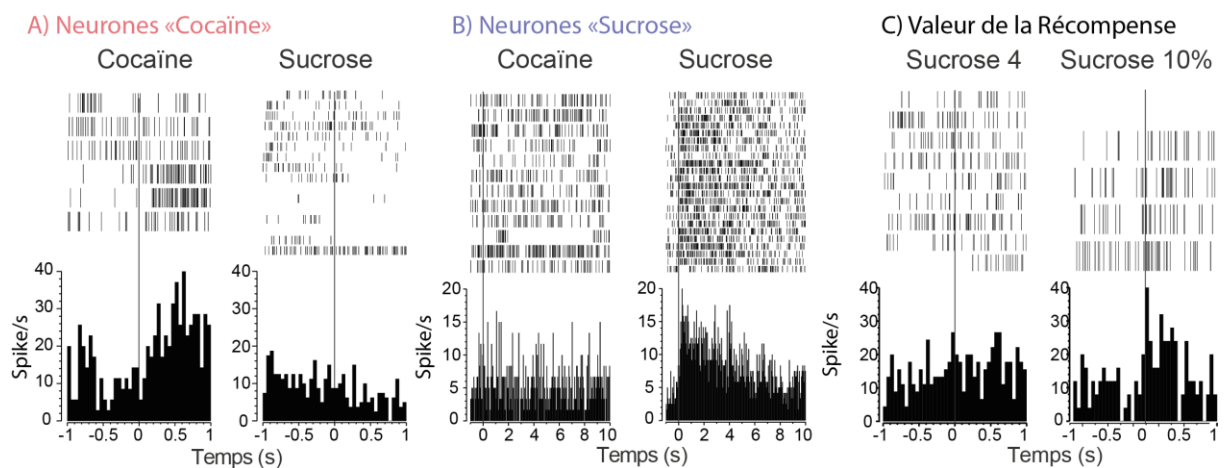


Figure 15 : Les neurones du NST du rat encodent la nature et la valeur de la récompense. Raster (panel du haut) et peristimulus histogramme (panel du bas) de neurones du NST modulés par l'administration de cocaïne (A), de sucrose (B) et par la valeur de la récompense (différentes concentrations de sucrose) (C). Le 0 matérialise l'administration de la récompense. Adapté de Lardeux., 2013.

## B. ROLE DU NST DANS LES EMOTIONS

---

L'émotion est un état affectif associé à des sensations de plaisir, de déplaisir ou encore à des sensations liées à la tonalité générale agréable ou désagréable de stimuli (Kirouac, 1989). L'étude des processus émotionnels s'effectue à l'aide de questionnaires subjectifs évaluant l'état émotionnel général d'un sujet, de stimuli étudiés pour causer une réaction appétitive ou aversive ou de tâches cognitives visant à évaluer la capacité d'un sujet à reconnaître des visages ou une prosodie émotionnelle.

### a) IMPLICATION DU NST

Les premières preuves concrètes de l'implication du NST dans l'humeur et le ressenti émotionnel ont été obtenues lors d'études sur les effets secondaires de la stimulation cérébrale profonde de cette structure dans la maladie de Parkinson. En effet, il a été rapporté chez trois patients stimulés dans le NST des améliorations de l'humeur, la libido et le plaisir général, ainsi que des épisodes de rires irrésistibles (Krack et al., 2001; Schneider et al., 2003). Un épisode de troubles maniaques psychotiques ainsi que des épisodes de pleurs pathologiques suite à la stimulation ont également été rapportés (Herzog et al., 2003; Wojtecki et al., 2007). Une étude sur l'état émotionnel des patients après stimulation haute fréquence du NST évalué par questionnaire a montré que les patients avaient tendance à présenter un score de colère plus élevé post-stimulation (Burdick et al., 2011). Enfin, lors de la présentation de films ou d'images évoquant chez des contrôles des émotions négatives, les patients stimulés dans le NST rapportent un moindre ressenti de peur et de tristesse, et une hypersensibilité au dégoût et au plaisir induit par la nourriture que les patients non stimulés et les sujets sains (Serranova et al., 2011; Vicente et al., 2009).

L'implication du NST dans le ressenti émotionnel a été confirmée par des études en neuroimagerie chez les sujets sains. En effet, une activation de la région subthalamique a été observée lorsque des sujets de sexe féminin observaient des photographies de leurs enfants ou de leur compagnon, ce qui suggère que le NST serait également impliqué dans l'amour maternel et romantique (Bartels and Zeki, 2004). Lors de la présentation de films à forte

valence émotionnelle, une zone de recoupement pour les différents types d'émotion (dégout, amusement, plaisir sexuel) correspondait au NST (Karama et al., 2011).

La stimulation du NST a également montré que celui-ci est impliqué dans la reconnaissance émotionnelle de visages et de prosodie. Sous stimulation du NST, il a été montré que les patients parkinsoniens ont tendance à percevoir de manière biaisée les voix à valence négative (Péron et al., 2010b). De plus, il a été montré que la stimulation du NST affecte la capacité à décoder l'expression émotionnelle d'un visage quand celui-ci exprime la tristesse, la colère et le dégoût (Aiello et al., 2014; Biseul et al., 2005; Drapier et al., 2008; Péron et al., 2010a).

En conclusion, ces études pointent une implication du NST dans de multiples aspects de l'analyse émotionnelle, que ce soit l'humeur générale, le ressenti envers des stimuli aversifs ou la reconnaissance de visages ou de prosodies exprimant une émotion.

#### b) CORRELATS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DANS LE NST

Kühn et al. (2005a) a enregistré les activité en potentiels de champs locaux du NST de patients parkinsoniens implantés pendant que des images à valence émotionnelle positive, neutre ou négative étaient présentées. Elle a mis en évidence une désynchronisation dans la bande de fréquence  $\alpha$ , 0.5s après la présentation des stimuli. L'amplitude de cette désynchronisation est plus prononcée après présentation de stimuli émotionnels qu'après présentation de stimuli neutres. Enfin l'activité  $\alpha$  dissocie la valence des stimuli émotionnels, la désynchronisation  $\alpha$  étant plus prononcée après les stimuli positifs par rapport aux stimuli négatifs (Figure 16). De plus, il a été montré que l'amplitude de la désynchronisation  $\alpha$  corrèle avec la notation de la valence du stimulus attribué par les sujets (Brucke et al., 2007). La dynamique de l'activité  $\alpha$  dans le NST pendant l'analyse de stimuli émotionnels est également modulée chez les patients parkinsoniens dépressifs : ceux-ci présentent une réduction de la désynchronisation  $\alpha$  liés à la présence de stimuli de valence positive, et une accentuation de la désynchronisation  $\alpha$  liée à la présence de stimuli négatifs (Huebl et al., 2011). Une étude récente en potentiels de champs locaux dans le NST, a également montré la présence d'un ERP dans le NST  $\sim 350$ ms après présentation d'un stimulus émotionnel de plus



forte amplitude pour les stimuli de valence négative que pour les stimuli de valence neutre ou positive (Buot et al., 2013).

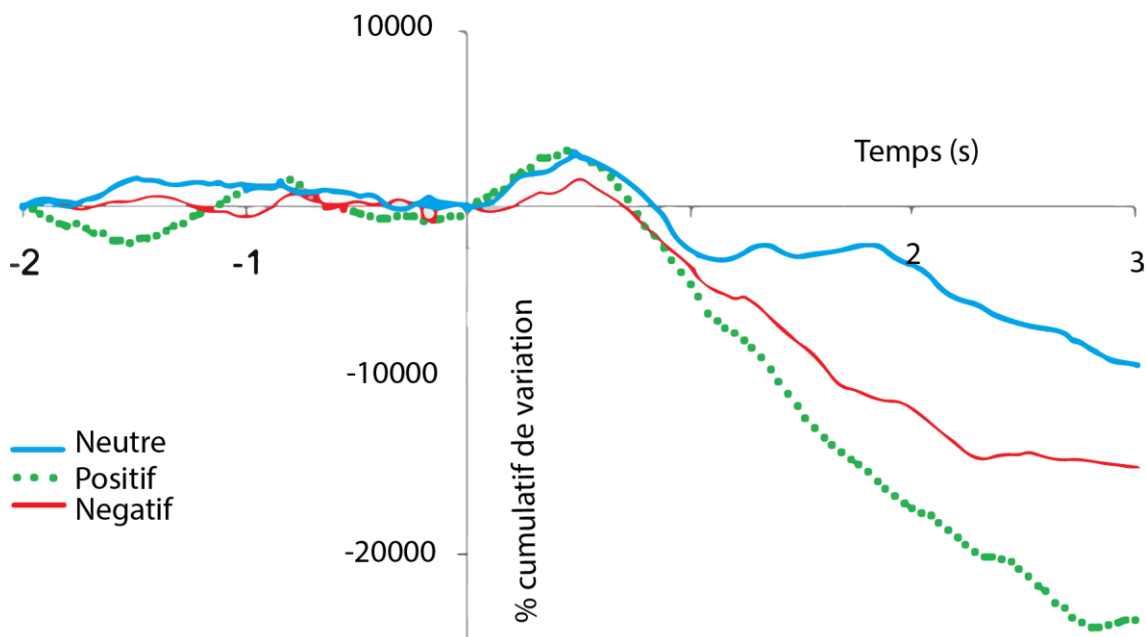


Figure 16 : Décours temporel de l'activité  $\alpha$  du NST lors de la présentation de stimuli visuels neutres, à valence positive (ligne verte), neutre (ligne bleue) et négative (ligne rouge). Une désynchronisation  $\alpha$  a été observée dans les trois conditions observée. Celle-ci présente une amplitude plus importante lorsqu'un stimulus de valence positive est présenté. Le 0 matérialise la présentation du stimulus. D'après Kuhn 2005

### C. PLACE DU NST DANS LE SYSTEME LIMBIQUE

Le NST est donc au centre d'un vaste réseau cortico-sous cortical supportant les processus limbiques et émotionnels. Ce réseau comprend le cortex cingulaire antérieur, le cortex orbitofrontal, le nucleus accumbens, le globus pallidus ventral et l'aire tegmentale ventrale, l'amygdale basolatérale, amygdala et le cortex préfrontal (Figure 17, Péron et al., 2013). Des études en connectivité fonctionnelle ont montré que la subdivision antérieure du NST forme des fibres avec l'amygdale basolatérale, le putamen médian antérieur, le GPe médial and le thalamus ventral, structures également impliquées dans les processus limbiques (Lambert et al., 2011). Cette connectivité fonctionnelle entre le NST et les structures corticales limbiques a été confirmée par des études en tomographie par émission de positons (TEP) chez des

patients stimulés dans le NST : le cortex orbitofrontal et l'amygdale sont modulés différemment lors d'une tâche de reconnaissance émotionnelle faciale lorsque le NST est stimulé (Le Jeune et al., 2008). La stimulation du NST désactive d'autres structures du réseau limbique telles que le cortex cingulaire antérieur, l'insula et le gyrus temporal supérieur, tout en activant le gyrus cingulaire (Le Jeune et al., 2010).

En conclusion, la littérature montre que le NST, et plus particulièrement sa partie ventrale, est impliqué dans tous les aspects de l'analyse émotionnelle, indépendamment de la valence du stimulus. Selon une théorie récente, le rôle du NST dans le système émotionnel serait d'intégrer les différentes modalités sensorielles afin de sélectionner les émotions les plus en phase avec l'environnement (Figure 17). Plus précisément le NST, activé via la voie hyperdirecte, inhiberait tout d'abord les processus émotionnels appropriés et inappropriés. Le système des ganglions de la base via la voie directe et indirecte permettrait la sélection d'émotions appropriées à l'environnement et synchroniserait ensuite l'activité des structures corticales et sous corticales requises pour l'implémentation d'un comportement approprié (Grandjean et al., 2005; Grandjean et al., 2008; Péron et al., 2013).

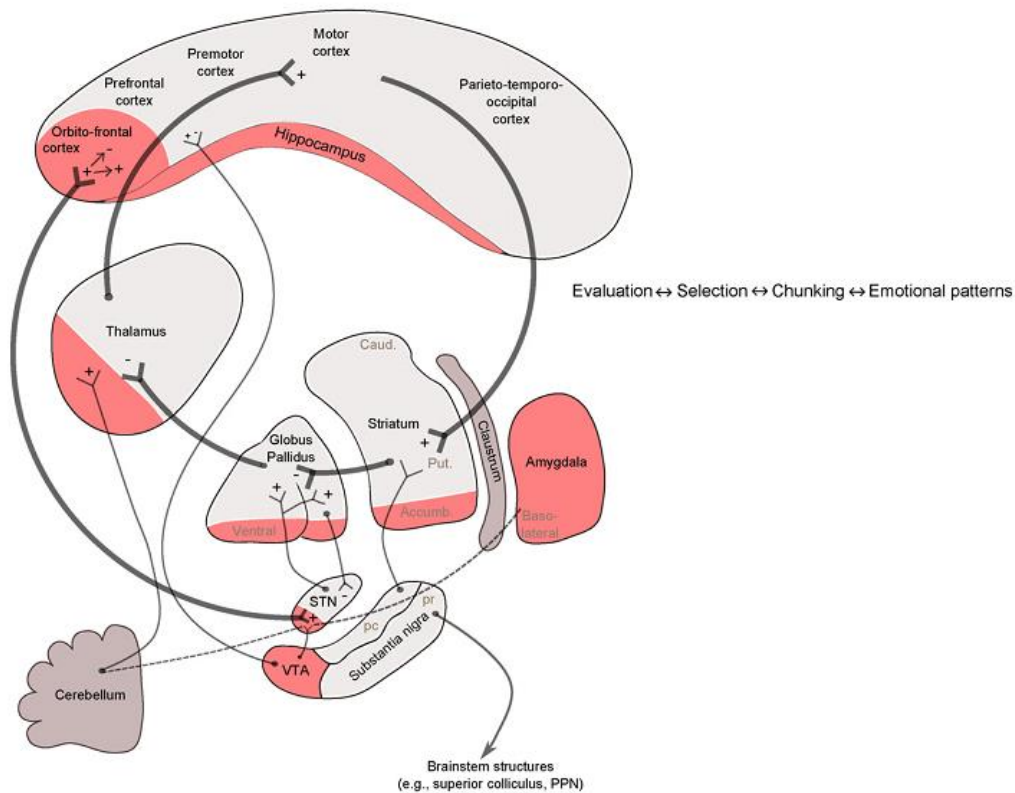


Figure 17 : Le STN au centre du système émotionnel. Schéma adapté de Graybel (2008) montrant la place du NST dans le système limbique en accords avec le modèle de fonctionnement du NST dans les processus émotionnels émis par Péron. ( 2013). Le NST reçoit des signaux concernant l'état actuel des évènements ainsi que des prédictions d'évènements futurs en provenance de structures corticales et sous corticales. Ces signaux sont sélectionnés et combinés par les structures des ganglions de la base qui influencent les réseaux cortico-sous corticaux limbiques (en rose sur le schéma).

En conclusion, les études menées sur les corrélats neuronaux de la motivation et de l'émotion dans le NST ont permis de mieux comprendre l'implication de ce noyau dans les fonctions limbique (Schéma récapitulatif, Figure 18)

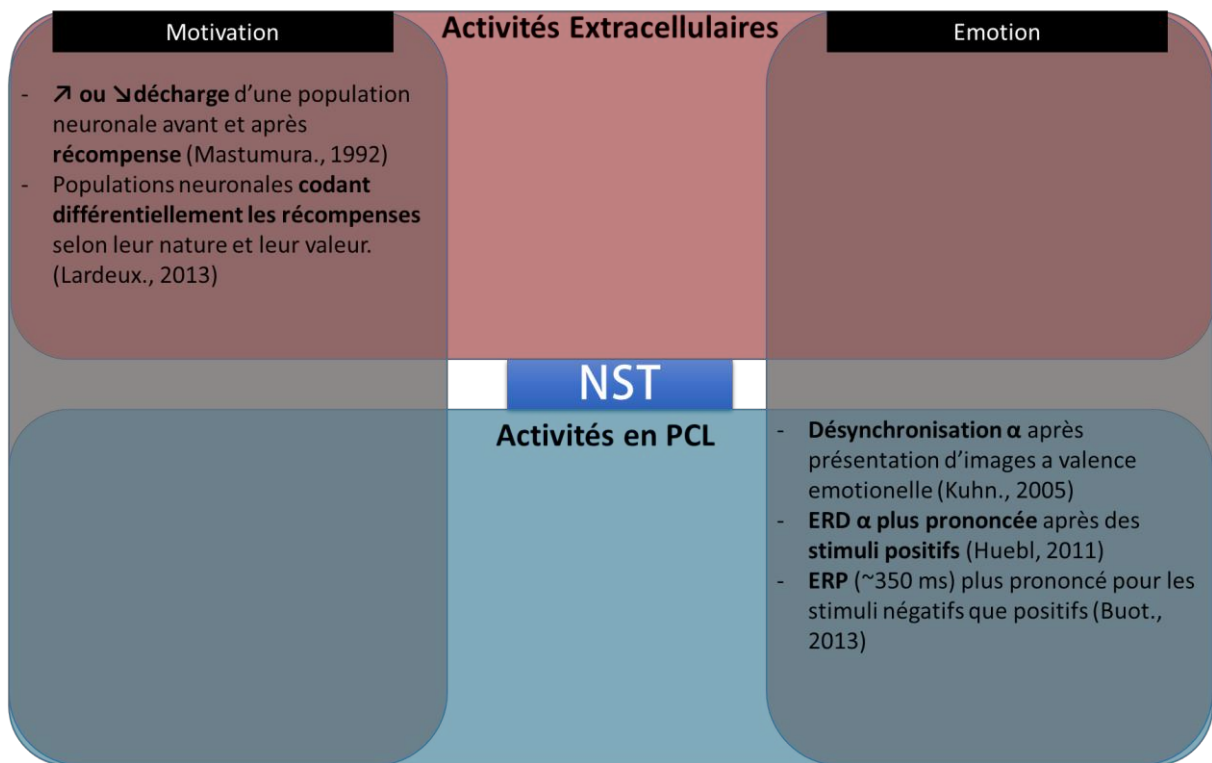


Figure 18 : Schéma récapitulatif des activités électrophysiologiques du NST lors des processus limbiques

---

## 2. PROCESSUS MOTEURS

---

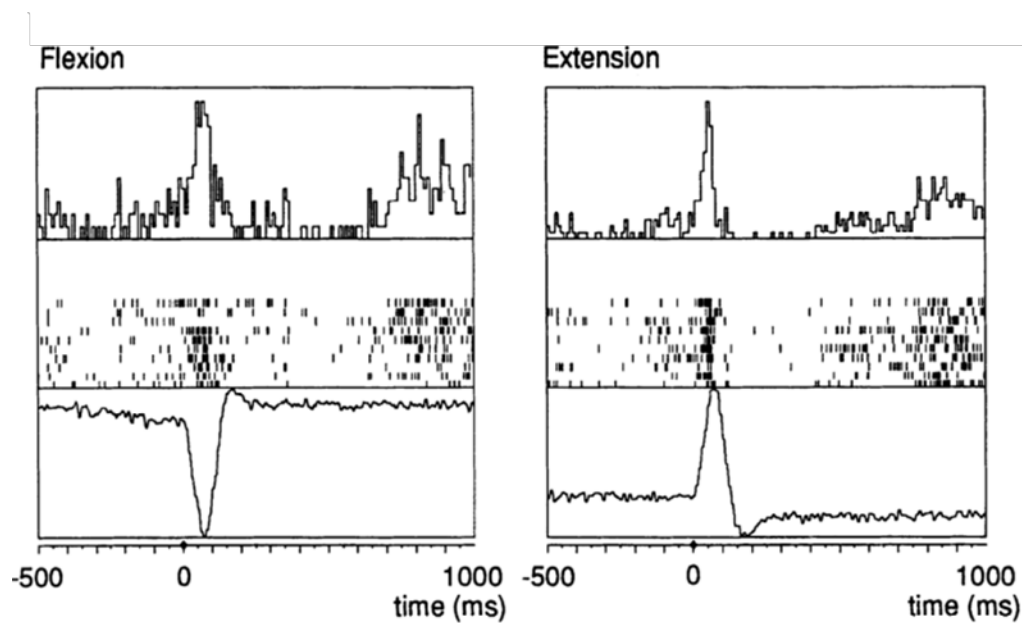
### A. IMPLICATION DU NST DANS LE MOUVEMENT

---

L'implication du NST dans le mouvement est connue depuis longtemps : dès 1950, Carpenter et collègues ont observé qu'une lésion du NST chez le singe provoque des mouvements choréiques involontaires (Carpenter et al., 1950). Des effets hyperkinétiques similaires ont été observés chez l'homme souffrant de lésions consécutives à un accident vasculaire cérébral (Lee and Marsden, 1994; Shannon, 2005). L'amélioration des principaux symptômes de la triade parkinsonienne à savoir l'akinésie, la bradykinésie et le tremblement par la stimulation haute fréquence du NST a confirmé le rôle central de cette structure dans le contrôle du mouvement (Benabid et al., 2009).

## B. CORRELATS NEURONAUX DANS LE NST DU MOUVEMENT

La première étude ayant mis en évidence une augmentation de la fréquence de décharge des neurones du NST lors du mouvement a été menée par Georgopoulos chez le singe en 1983 (Georgopoulos et al., 1983). L'amplitude de cette modulation corrèle avec la direction, l'amplitude et la vitesse du mouvement. Une augmentation de l'activité des neurones du NST lors de saccades oculaire a également été très tôt mise en évidence chez le singe (Matsumura et al., 1992). Les neurones répondant au mouvement sont en proportion élevée atteignant 55% chez le singe (Figure 19, Isoda and Hikosaka, 2008; Wichmann et al., 1994).



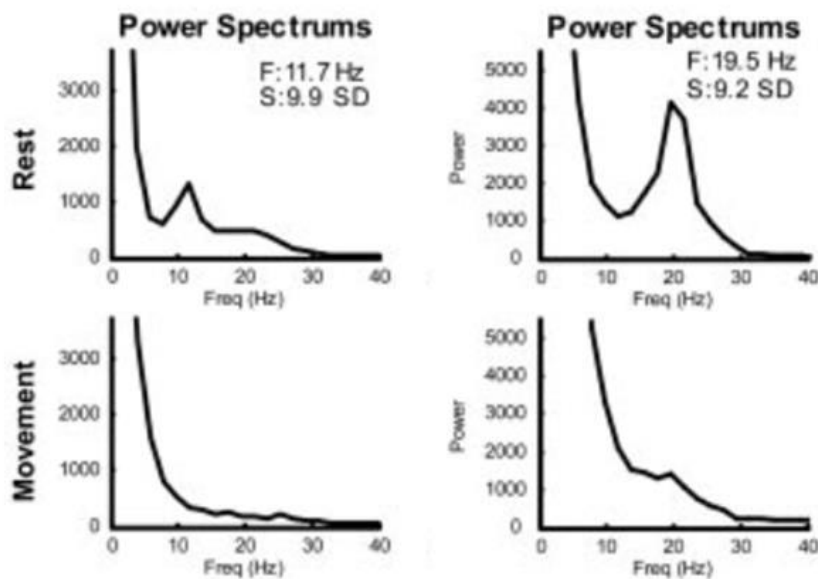
*Figure 19 : Exemple de neurone moteur dans le NST du singe lors de mouvements passifs du poignet. Le peristimulus histogram (panel du haut), raster (panel du milieu) et l'EMG du muscle du poignet associé (panel du bas). Le 0 représente l'occurrence du mouvement. (Panel du bas) sont présentés. D'après Wichmann 1994*

De plus une organisation somatotopique du NST du primate a été suggérée similaire à celle observée dans le cortex moteur (Jackson, 1873). En effet, une étude par injection de traceurs antérogrades a révélé que les diverses subdivisions somatotopiques du cortex moteur projetaient dans le NST en un gradient medio-latéral (Nambu et al., 1996). De plus, des enregistrements unitaires chez l'humain et le singe ont montré que les neurones du NST

latéral répondaient plus particulièrement aux mouvements du bras quand les neurones du NST médial répondaient plus particulièrement aux mouvements passifs des jambes (Rodriguez-Oroz et al., 2001; Romanelli et al., 2004).

Chez l'homme, des enregistrements peropératoires de neurones du NST chez des patients parkinsoniens ont confirmé la modulation par le mouvement des activités neuronales de cette structure (Williams et al., 2005). La fréquence de décharge des neurones augmente ~250 ms avant le mouvement et ~90ms avant la première activité en EMG. De plus 64% des cellules motrices présentent une activation différentielle selon la direction du mouvement.

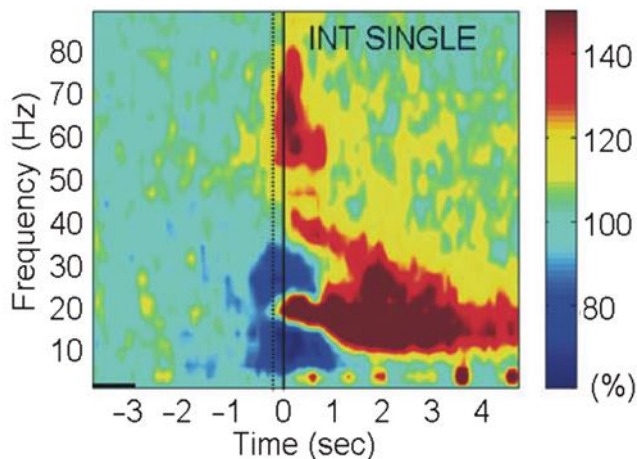
Des modifications de pattern de décharge ont également été observées dans une sous-population neuronale du NST lors du mouvement. Des micro-enregistrements chez le patient parkinsoniens ont en effet mis en évidence une sous-population neuronale (11%) présentant un pattern de décharge oscillatoire à 18Hz (Figure 20). Celui-ci est aboli lors du mouvement de manière proportionnelle à l'augmentation de la fréquence de décharge observée. De plus, les fonctions d'intercorrélation entre paires de neurones ont révélées que chez 36% des paires de neurones étudiées, un couplage oscillatoire à 15 Hz présent au repos est également aboli ou réduit lors du mouvement (Amirnovin et al., 2004).



*Figure 20 : A Exemple de neurone dont le pattern de décharge oscillatoire présente un pic à 11 Hz aboli lors du mouvement. B : Exemple d'une paire de neurones présentant un couplage à 19,5 Hz aboli lors du mouvement d'après Amirmovin 2004*

Un phénomène similaire est observé à l'échelle des potentiels de champs locaux obtenus à partir des électrodes de stimulation implantées. Une baisse de la synchronie  $\beta$  présente au repos a été observée lors du mouvement, visible par la réduction d'un pic de la FFT de 20 à 35 Hz (Levy et al., 2002). Le décours temporel de cette désynchronisation a été étudié dans un paradigme de temps de réaction de choix (Williams et al., 2005). Dans ce paradigme, un stimulus est tout d'abord présenté, informant le sujet de la latéralité à laquelle il devrait effectuer son mouvement. Un signal Go est ensuite présenté et le sujet doit alors répondre le plus vite possible. Dans 70% des essais, la désynchronisation  $\beta$  commence avant la réponse, et dans 50% des essais commence avant le signal Go. De plus une corrélation significative entre le début de la désynchronisation et le temps de réaction a été démontrée. Une étude ultérieure a montré que cette désynchronisation  $\beta$  motrice est présente jusqu'à 2 s avant le mouvement (Figure 21, Kempf et al., 2007b). De plus cette désynchronisation est suivie d'un rebond de la synchronie  $\beta$  peu après le mouvement, situé dans la fréquence 10-35 Hz.

Ces études suggèrent donc que cette désynchronisation  $\beta$  est liée à la préparation et à l'exécution du mouvement, et que son occurrence est prédictive du temps de réaction du sujet. Les résultats d'une étude étayent ce postulat en montrant qu'il était possible de prédire en ligne l'occurrence d'un mouvement en analysant à l'aide d'un classifieur le spectre oscillatoire du  $\beta$  dans le NST (Loukas and Brown, 2004).



*Figure 21 : Carte temps fréquence de l'activité spectrale du NST d'un patient parkinsonien pendant le mouvement. 0ms représente l'occurrence du mouvement. Une désynchronisation  $\beta$  est observée avant et pendant le mouvement (ordonnée 13-35 Hz, bleu). Elle est suivie d'un rebond  $\beta$  après le mouvement (Rouge). Une synchronisation  $\beta$  est également observée après le mouvement (rouge, ordonnée 50-80) D'après Kempf 2007.*

De nombreuses études ont montré que cette désynchronisation  $\beta$  présente des modulations codant certaines caractéristiques du mouvement. Une modulation de l'amplitude de la désynchronisation dans le NST des patients parkinsoniens a en effet été observée lors de mouvements répétés de l'index, qui corrèle avec les variations de performance dans l'exécution du mouvement (Androulidakis et al., 2008). Lors d'une tâche motrice dans laquelle les patients devaient presser un dynamomètre avec plus ou moins de force, une désynchronisation  $\beta$  plus importante est observée lorsqu'un effort accru lors du mouvement était exigé du sujet (Tan et al., 2013). Il a de plus été montré que la complexité d'une tâche motrice module la désynchronisation  $\beta$  pendant le mouvement (Oswal et al., 2013). En effet, lorsqu'il est demandé aux patients un effort cognitif pour déterminer le membre avec lequel



ils doivent effectuer un mouvement, une désynchronisation  $\beta$  plus forte est observée peu avant la réponse.

Il est enfin à noter qu'une désynchronisation a été observée dans le NST de patients parkinsoniens lorsque ceux-ci imaginent effectuer un mouvement, de même amplitude, décalage temporel et latence que la désynchronisation observée pendant l'exécution réelle d'un mouvement (Kuhn et al., 2006). Le rebond  $\beta$  observé après l'imagination motrice est néanmoins réduit en amplitude par rapport à celui observé après le mouvement suggérant que celui-ci encode le feedback de l'exécution effective du mouvement et du type de mouvement effectué. Cette théorie est en accord avec les résultats d'une autre étude montrant une modulation significative du rebond  $\beta$  après l'exécution de mouvements du doigt, de l'index ou du pouce (Pfurtscheller et al., 1998).

La désynchronisation  $\beta$  observée pendant la préparation du mouvement semble quant à elle confirmer la théorie selon laquelle ce rythme dans le NST serait de nature antikinétique et promouvoir l'activité posturale au détriment de l'émission d'un mouvement volontaire (Jenkinson and Brown, 2011). A l'état basal, ce rythme semble agir comme une sorte de frein moteur, empêchant l'exécution de mouvements inappropriés. Ce frein moteur doit être ainsi desserré lorsqu'un mouvement volontaire doit être émis. De plus, en cohérence avec cette théorie, cette modulation est d'autant plus forte que l'action attendue est complexe, que ce soit en terme de force à appliquer, ou de complexité dans la planification du mouvement à effectuer.

Il convient enfin de noter que les potentiels de champs locaux (PCL) du NST ne sont pas modulés exclusivement dans la bande de fréquence  $\beta$  lors du mouvement. Une synchronisation gamma (55-90 et 100-375 Hz) a en effet été également observée lors du mouvement dans le NST de patients parkinsoniens implantés (Alegre et al., 2005; Kempf et al., 2007b; Tan et al., 2013). Cette synchronisation démarre également 2s avant le mouvement, et est modulée par la complexité de la réponse demandée (simple ou double mouvement, Kempf., 2007). Lorsque le mouvement demandé exige un effort musculaire important, cette activité gamma est également augmentée autour du mouvement,

concomitamment à une hausse de l'activité thêta (Tan., 2013). L'activité gamma semble donc également coder la préparation du mouvement par des modulations anti-corrélées à celles de la bande de fréquence  $\beta$ , et être également modulées par la complexité de la réponse requise.

### C. PLACE ET ROLE DU NST DANS LE SYSTEME MOTEUR

---

De nombreuses études semblent suggérer que les modulations des PCL dans la bande de fréquence  $\beta$  sont observées à l'échelle de l'intégralité du système moteur. Tout d'abord, des enregistrements en potentiels de champs locaux dans le NST de patients parkinsoniens implantés couplés à des enregistrements corticaux en magnétoencéphalographie ont démontré une cohérence des PCL dans la bande de fréquence  $\beta$  entre le NST et deux structures corticales impliquées dans la préparation du mouvement, à savoir l'aire motrice supplémentaire et l'aire prémotrice (Litvak et al., 2011). De plus, une désynchronisation dans la bande de fréquence  $\beta$  a été retrouvée dans le cortex moteur jusqu'à 5s avant l'occurrence d'un mouvement (Paradiso et al., 2004; Pfurtscheller et al., 1998; Taniguchi et al., 2000), dans le thalamus 2,5 s avant la réponse (Paradiso et al., 2004) ainsi que dans le GPi (Tsang et al., 2012). Il semble donc que la désynchronisation  $\beta$  observée lors du mouvement dans le NST soit une caractéristique conservée dans l'ensemble du système moteur permettant une levée d'inhibition pour permettre la préparation et l'exécution du mouvement.

Le modèle classique des ganglions de la base postule un rôle inhibiteur du NST sur le mouvement via l'activation des structures de sorties du système, le GPi et la SNr (Albin, 1986). Plus précisément le rôle de la voie directe serait de faciliter les actions appropriées alors que le rôle du NST serait de supprimer les actions inappropriées antagonistes. La présence de neurones activés lors du mouvement souligne la nécessité de reconsidérer ce modèle (Chapitre 3.A). Hikosaka en 2008 a proposé un modèle alternatif permettant de tenir compte de ces découvertes (Figure 22). Selon ce modèle, le NST jouerait un double rôle dans le système moteur : l'inhibition d'actions inappropriées via ses efférences glutamatergiques directes avec la SNr ; et la facilitation d'actions appropriées via ses efférences glutamatergiques vers le GPe qui en retour inhiberaient la SNr. Ce rôle direct du NST dans la

facilitation du mouvement est rendu d'autant plus plausible par la découverte d'une connectivité directe du NST postérieur au cortex moteur, et plus particulièrement l'aire motrice supplémentaire et le cortex prémoteur, impliqués dans la préparation du mouvement (Figure 23, Brunenberg et al., 2012; Nambu et al., 2002)

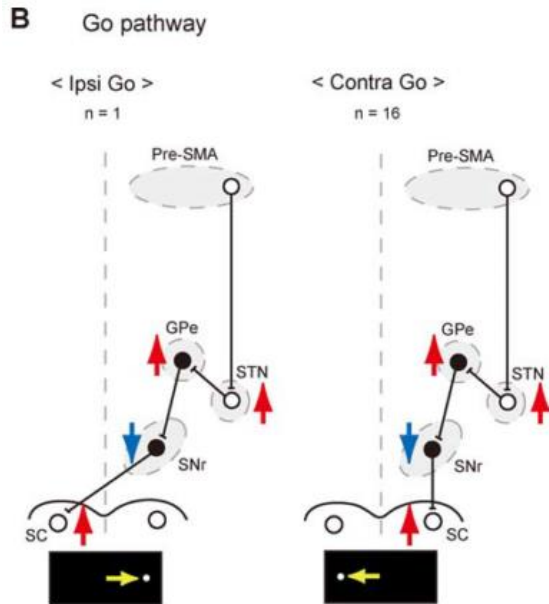
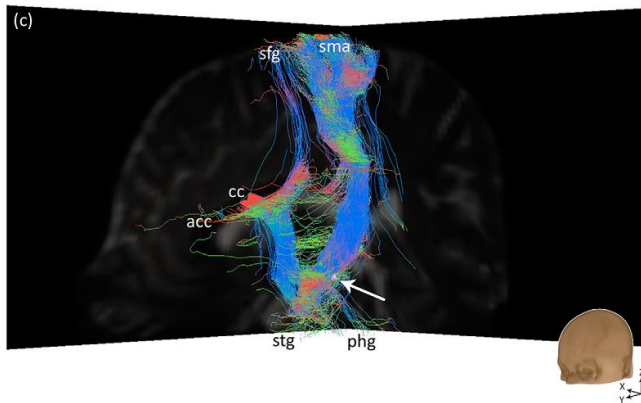
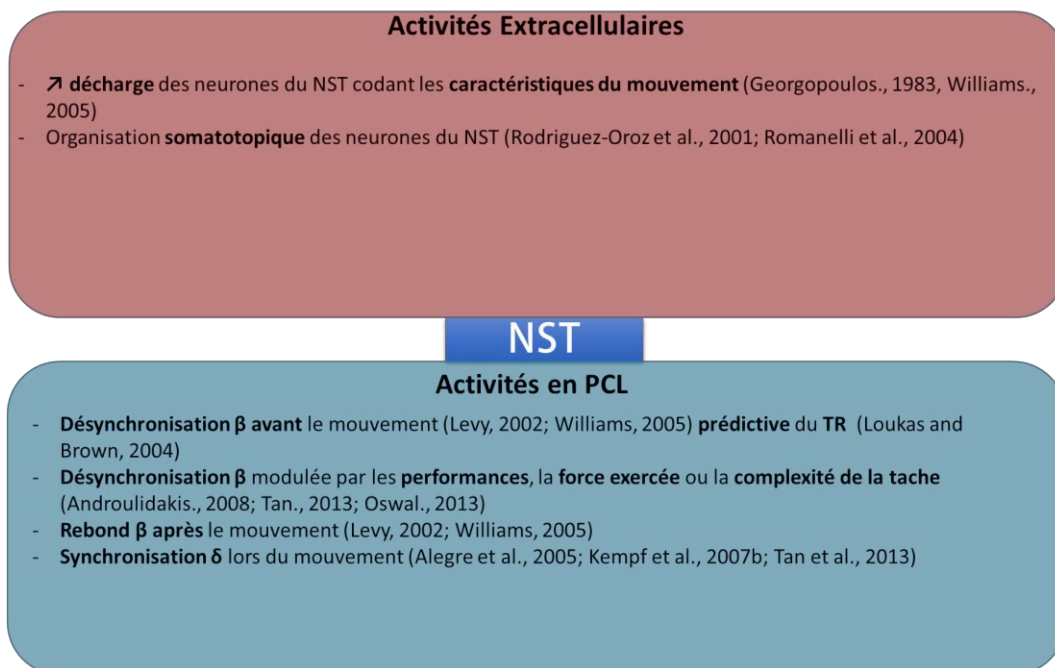


Figure 22 : Modèle d'Hikosaka (2008) sur le rôle du NST dans le contrôle du mouvement. Lors du mouvement, les neurones moteurs activent le GPe qui vient alors inhiber la SNr. Abbreviations : PreSMA = Aire motrice présupplémentaire ; GPe= Globus Pallidus Externe ; STN : Noyau Subthalamique ; SC = Colliculus supérieur



*Figure 23 : Connectivité structurale du NST moteur obtenue par probabilistic fiber tracking. Le code couleur représente la direction de la fibre (rouge : gauche-droite, vert : antéro\_postérieur, bleu : inférieur supérieur). L'emplacement du NST droit est désigné par la flèche blanche. Abbreviations: acc =cortex cingulaire antérieur, cc = corpus callosum, ifg = gyrus frontal inférieur, phg = gyrus parahippocampique, sfg = gyrus frontal supérieur, sma = aire motrice supplémentaire, stg = gyrus temporal supérieur ; D'après Brunenberg 2012.*

En conclusion, les activités électrophysiologiques du NST pendant le mouvement ont été intensivement étudiées (Schéma Récapitulatif, Figure 24).



*Figure 24 : Schéma récapitulatif des activités électrophysiologiques du NST lors du mouvement*

---

### 3. PROCESSUS EXECUTIFS

---

Le troisième réseau dans lequel est impliqué le NST est le système associatif impliqué dans les fonctions exécutives. Cet ensemble de processus cognitifs permet la flexibilité du comportement et son adaptation à l'environnement (Diamond, 2013).

Dans cette partie nous nous attacherons à décrire le rôle fonctionnel du NST dans les six fonctions exécutives connues pour impliquer le NST : le contrôle inhibiteur, l'attention, l'impulsivité, le conflit et la sélection de l'action et l'analyse de l'erreur.

## A. ANALYSE DE L'ERREUR

---

La genèse d'un comportement adapté à l'environnement exige la prise en compte de l'expérience accumulée précédemment ainsi que la prise en compte des erreurs éventuelles afin de ne pas les reproduire. A l'état physiologique, une action inappropriée et impulsive est analysée et le cerveau module les paramètres des actions suivantes pour les adapter au contexte. Il est ainsi connu que dans les tâches cognitives exigeant une réponse motrice rapide, une erreur de commission (action inappropriée) induit à l'essai suivant une augmentation du temps de réaction appelé « Post error slowing » afin de privilégier l'exactitude de la réponse par rapport à la vitesse (Li et al., 2008b). Ce paragraphe s'attachera à décrire les preuves de l'implication du NST dans ces processus ainsi que l'état des connaissances sur les corrélats neuronaux de l'erreur dans le NST.

### a) PLACE DU NST DANS LE RESEAU D'ANALYSE DE L'ERREUR

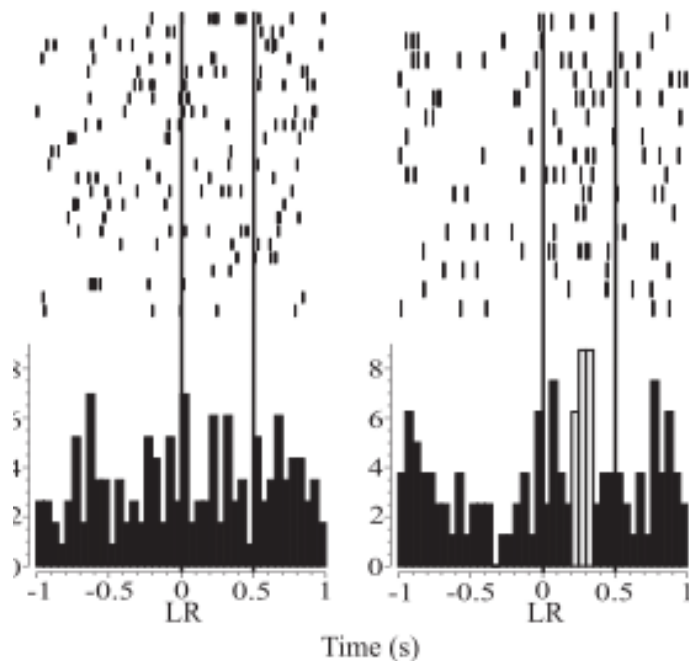
Des études en neuroimagerie ont pointé l'implication d'un réseau fronto-temporal impliqué dans l'analyse de l'erreur comportant le cortex frontomédian postérieur, la zone rostrale cingulaire, l'aire motrice présupplémentaire, le cortex insulaire, le gyrus frontal inférieur, le cervelet, le précuneus, le cortex frontal médial postérieur, le middle frontal gyrus ainsi que le VLPFC (Klein et al., 2007; Li et al., 2008b; Nadig et al., 2010).

Une étude chez les sujets sains en IRM fonctionnel a montré que le thalamus est activé lorsque le sujet commet une erreur de commission lors d'une tâche de stop signal (réponse inappropriée) suggérant que l'analyse de l'erreur implique le système des ganglions de la base (Hendrick et al., 2010).

### b) CORRELATS NEURONAUX DE L'ERREUR DANS LE NST

Une modulation de la réponse neuronale du NST chez le rat a été mise en évidence lors d'une tâche de choix de levier indiqué par un stimulus lumineux (Figure 25, Lardeux et al., 2009). La fréquence de décharge de 15% des neurones du NST augmente après une réponse précoce inappropriée (appui prématuré sur le levier avant occurrence d'un signal lumineux). La

latence de cet effet est courte, l'augmentation de la fréquence de décharge se produisant 150ms après la réponse inappropriée.



*Figure 25 : Neurones « oops » chez le rat : L'activité en raster (panel du haut) et le peristimulus histogramme d'un neurone oops du NST est présentée lors d'un essai réussi (panel de gauche) ou raté (panel de droite). Le 0 représente l'occurrence de la réponse. Les barres blanches représentent une activité significativement élevée par rapport à la ligne de base  $p < 0.05$ . D'après Lardeux, 2009.*

Les corrélats électrophysiologiques de l'analyse de l'erreur en potentiel de champs locaux ont été étudiés chez le patient parkinsonien implanté, à l'aide d'une tâche exigeant une réponse à haute précision temporelle (Brown et al., 2006). Dans cette tâche, un point se déplace de gauche à droite. Le sujet doit répondre lorsque le point noir franchit une ligne située au centre de l'écran. Cette tâche permet ainsi de mesurer les corrélats neuronaux d'erreurs de magnitude variable dans le NST. L'erreur dans ce paradigme est associée dans le NST à un potentiel évoqué négatif présentant deux composantes : une composante précoce de 115 à 312 ms après la réponse erronée et une composante tardive de 408 à 500 ms. L'amplitude du composant précoce corrèle de plus positivement avec la magnitude de l'erreur commise (la

distance à la ligne centrale à laquelle le point a été stoppé) (Figure 26, Brown et al., 2006). Ce potentiel évoqué a été appelé « Error related negativity ».

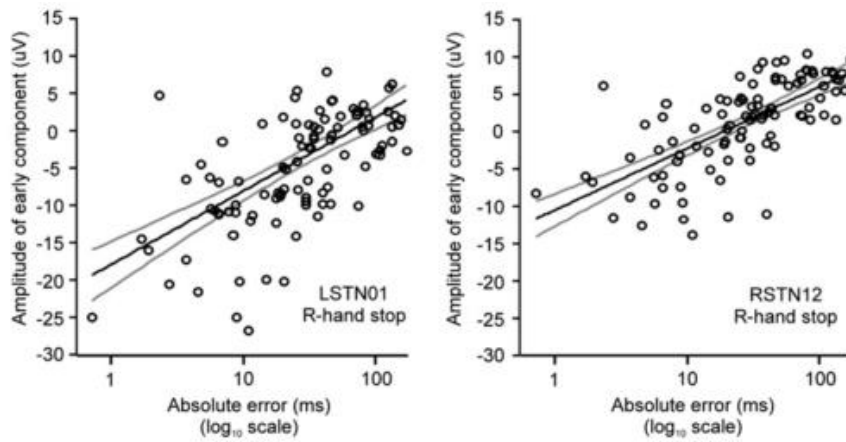


Figure 26 : Corrélation entre l'amplitude de l'ERN et la magnitude de l'erreur commise (Brown., 2006)

Il a été montré dans une étude subséquente chez le patient parkinsonien que ce potentiel évoqué prédit également un ralentissement du temps de réaction à l'essai suivant, ou Post Error Slowing (Figure 27, Siegert et al., 2014). En effet, les essais erronés induisant un Post error slowing à l'essai suivant présentent un ERN d'amplitude plus élevée qu'un essai induisant une accélération subséquente du temps de réaction. L'ERN semble donc implémenter la flexibilité comportementale essai par essai induite par l'analyse de l'erreur.



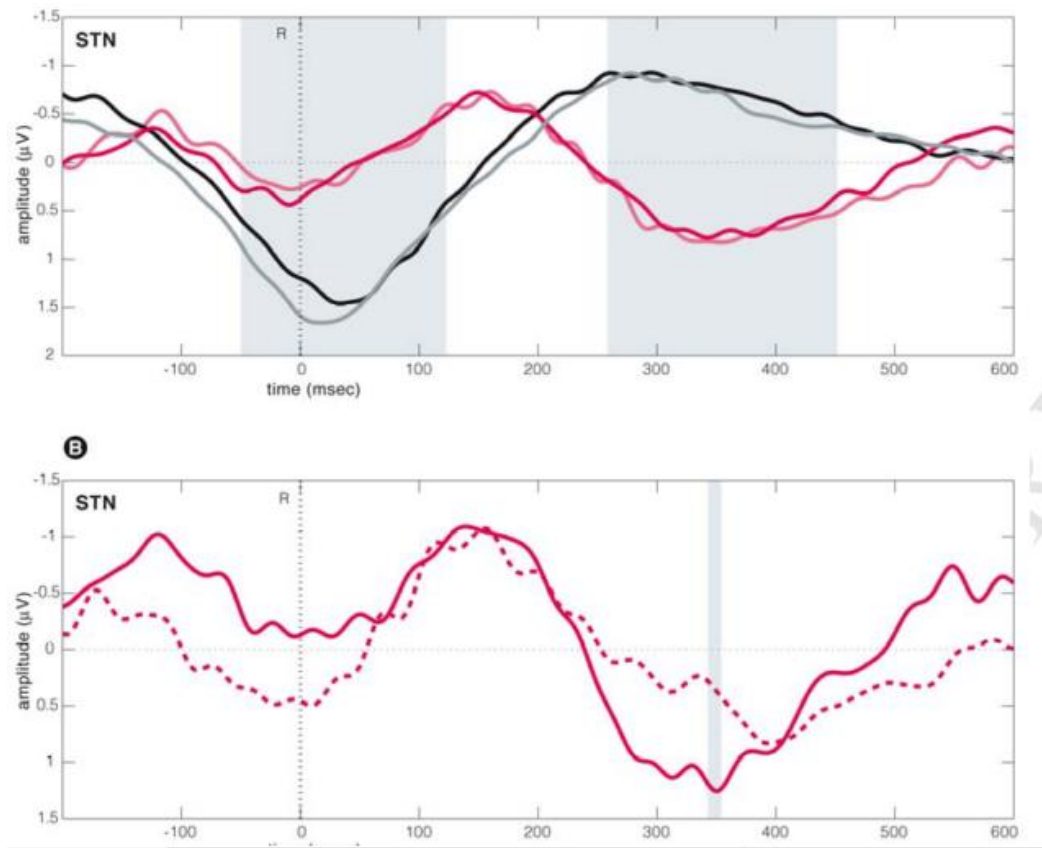


Figure 27 : A Potentiels évoqués dans le NST lors d'essais réussis (Noir) et ratés (Rouge) en on et en off DOPA (ligne claire et sombre respectivement). B Potentiel évoqué dans le NST lors d'essais erronés induisant un « post error slowing » (Ligne) et un « post error speeding » (Pointillés). Un ERN plus important est observé lorsque l'essai erroné induit un post-error slowing. D'après Siegert 2014

Ce potentiel évoqué n'est de plus spécifique ni du NST ni de la pathologie dans laquelle il a été observé à savoir la maladie de Parkinson. Un potentiel évoqué similaire a en effet été observé lors de l'erreur dans le Frontal Eye Field et le cortex cingulaire antérieur du singe sain (Godlove et al., 2011). L'ERN est également une caractéristique conservée dans les aires corticales encodant l'analyse de l'erreur : un potentiel évoqué négatif lié à l'erreur a en effet été retrouvé dans le cortex frontocentral lors d'une étude en EEG chez le sujet sains, 50-100 ms après la réponse incorrecte (Gehring et al., 1993).

En conclusion l'analyse de l'erreur est encodée par un réseau fronto-sous cortical dans lequel le NST intervient par l'intermédiaire de potentiels évoqués négatifs encodant la magnitude de l'erreur et prédisant les ajustements de temps de réaction ultérieurs.

## B. ROLE DU NST DANS LE CONFLIT

---

Lorsque l'on doit accomplir un choix entre deux actions antagonistes, ces deux actions entrent en conflit et celle qui se trouve être la plus appropriée à l'environnement doit être sélectionnée. Dans cette configuration, on observe une augmentation du temps de réaction d'un sujet : en effet une réponse rapide peut mener à des erreurs, et le ralentissement permet ainsi de privilégier la cohérence de l'action avec l'environnement plutôt que la vitesse (Frank, 2006). Dans cette partie, nous examinerons le rôle postulé du NST dans les derniers modèles computationnels modélisant l'implémentation du conflit dans le cortex et les ganglions de la base ainsi que les activités électrophysiologiques associées au conflit dans le NST.

### a) ROLE DU NST DANS LE MODELE DU CONFLIT

Le modèle classique des ganglions de la base postule un rôle central du NST dans la sélection des actions (Albin, 1986). Selon ce modèle, en présence de deux actions antagonistes la voie directe striato-nigrale facilite l'exécution des actions appropriées en inhibant la SNr et le GPi, tandis que les voies indirectes (striatum-GPE- NST-GPi-SNr) et hyperdirectes (NST-GPi-SNr) inhibent les actions inappropriées. Des preuves empiriques semblent appuyer ce postulat : des lésions du NST chez le rat semblent en effet altérer la sélection des actions en causant des actions prématurées et inappropriées aux circonstances (Baunez et al., 1997). Le même phénomène est observé chez l'humain parkinsonien lors de la stimulation du NST (Cavanagh et al., 2011; Frank et al., 2007).

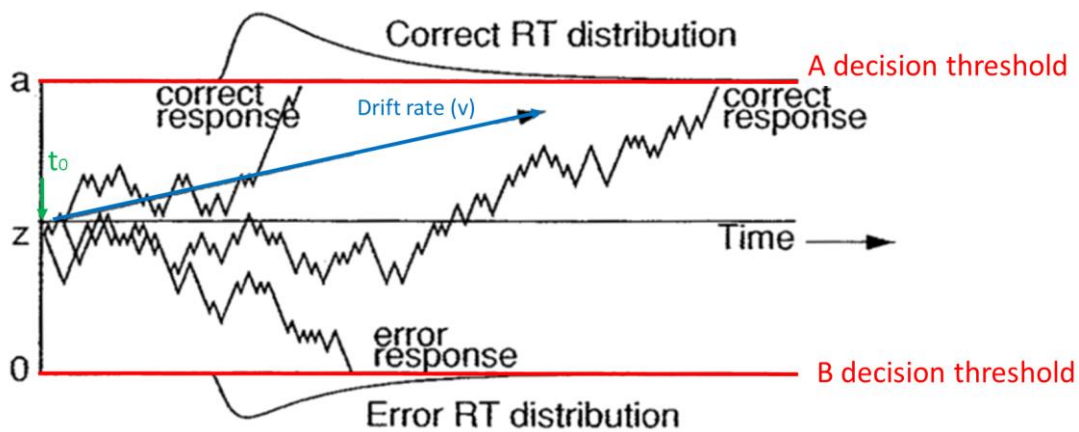


Figure 28: Le drift diffusion model : Trois processus d'accumulation d'évidences sensorielles sont simulés ici. Deux actions sont possibles : une action correcte et une action erronée. Les seuils de décision pour ces deux types d'action sont respectivement  $a$  et  $0$ . Chaque courbe représente une course d'accumulation d'évidence empirique pour l'une ou l'autre des actions. Les évidences sensorielles commencent à s'accumuler à partir d'un niveau de départ  $z$  au temps de non-décision  $t_0$ . Lorsque les évidences empiriques atteignent un des seuils de décision, l'action correspondante est effectuée. La vitesse à laquelle les évidences s'accumulent est représentée par le « drift rate »  $v$ . Le point de départ des accumulations d'évidences est représenté par le point  $z$ . Adapté de Ratcliff and McKoon, 2008.

Les modèles dominants sur l'activité neuronale lors du conflit s'appuient en majorité sur le drift diffusion model (Ratcliff and McKoon, 2008). Ce modèle stochastique postule lors d'un conflit entre deux actions antagonistes un processus bruité d'accumulations d'évidences empiriques à partir d'un point de départ  $z$  vers un ou deux seuils appelés seuils de décision (Figure 28). Lorsqu'un de ces seuils de décision est atteint, la réponse correspondante est initiée. Le temps de réaction dépend ainsi de trois paramètres : le point de départ de l'accumulation ( $z$ ), la vitesse d'accumulation des évidences empiriques ou drift rate ( $v$ ) et la hauteur des seuils de décision ( $A$  et  $0$ ).

S'inspirant de ce modèle, un récent modèle de prise de décision a éclairé plus avant le rôle du NST dans ces processus (Cavanagh et al., 2011; Domenech and Dreher, 2010; Frank, 2006; Wiecki and Frank, 2013a). Dans ce modèle, lorsque deux actions possibles sont présentées au sujet, le conflit est détecté par le cortex cingulaire antérieur (Wiecki and Frank, 2013a). Les

évidences sensorielles en faveur de l'une ou l'autre des actions sont alors accumulées par le cortex préfrontal dorsolatéral. Le rôle postulé du NST dans ce modèle est double : lorsqu'un conflit est détecté, le cortex cingulaire antérieur active le NST par la voie hyperdirecte, qui active le GPi empêchant toute action précoce d'être émise avant que le conflit ne soit résolu (Frank, 2006). Plus précisément le NST augmente sous influence du cortex préfrontal médian (mPFC) le seuil de décision pour toutes les actions afin de gagner du temps pour privilégier l'exactitude de la réponse. Des études récentes viennent à l'appui de ce modèle. En effet lors d'une étude simultanée en EEG-SCP chez des patients parkinsoniens implantés dans le NST, Cavanagh et al ont étudié en 2011 l'effet de la stimulation du NST sur les activités du mPFC dans une tâche d'apprentissage probabiliste (Figure 29, Cavanagh et al., 2011).

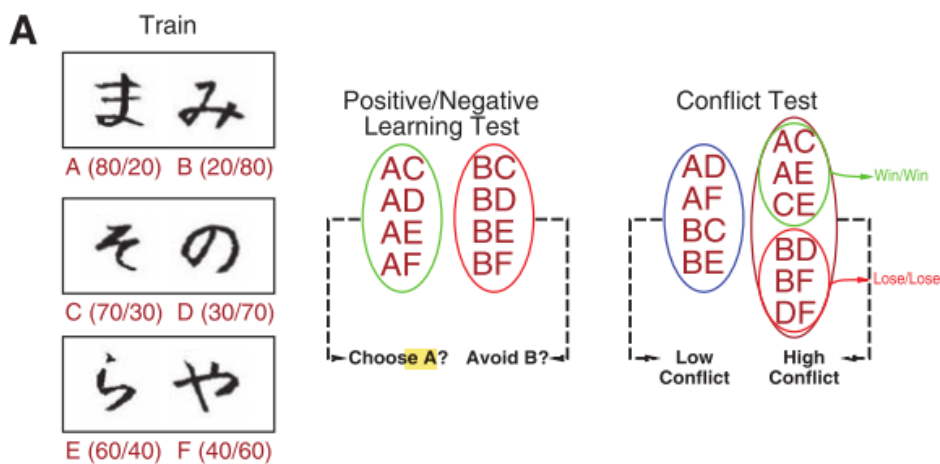


Figure 29 : Probabilistic learning task : Dans la phase d'entraînement (A) des paires de stimuli sont présentées. Chacun des stimuli a une probabilité de faire perdre ou de faire gagner de l'argent vs ne rien faire gagner. Dans une phase d'apprentissage des paires contenant deux types de stimuli gagnants ou deux types de stimuli perdants sont présentées. Le sujet doit en choisir une : le but est alors d'apprendre la valeur de chaque stimuli. Ensuite dans une phase de test les stimuli sont présentés dans deux configurations : haut conflit (paire gagnantes/gagnantes ou perdantes/perdantes) ou bas conflit (paire gagnantes/perdantes). D'après Cavanagh et al., 2011.

Dans ce paradigme, des paires de stimuli sont présentées qui présentent chacune différentes probabilités de gagner ou de perdre de l'argent (Figure 29). Le paradigme se déroule en deux phases : une phase d'entraînement où le sujet apprend la valeur de chaque stimulus, puis une

phase de test où le sujet effectue la tâche. Une paire de stimuli est considérée comme haut conflit lorsque les deux stimuli permettent de gagner ou de perdre de l'argent (gagnantes-gagnantes ou perdantes-perdantes) et dans laquelle le sujet doit déterminer la probabilité d'occurrence de la récompense ou de la punition ; une paire bas conflit présente un stimulus gagnant et un stimulus perdant. Il est ainsi postulé que le seuil de décision est plus élevé dans une paire de haut conflit que dans une paire de bas conflit. Off stimulation une corrélation significative entre le niveau d'activité thêta dans le mPFC et le seuil de décision est observée : plus le conflit, et ainsi le seuil de décision, était élevé, plus l'activité thêta avant la réponse est importante (Figure 30). La stimulation du NST inverse cette corrélation, ce qui est associé sur le plan comportemental à une augmentation du taux d'erreurs, suggérant l'émergence de réponses précoces impulsives. Cette étude suggère donc que la communication dans la bande de fréquence thêta entre le NST et le mPFC module le seuil de décision.

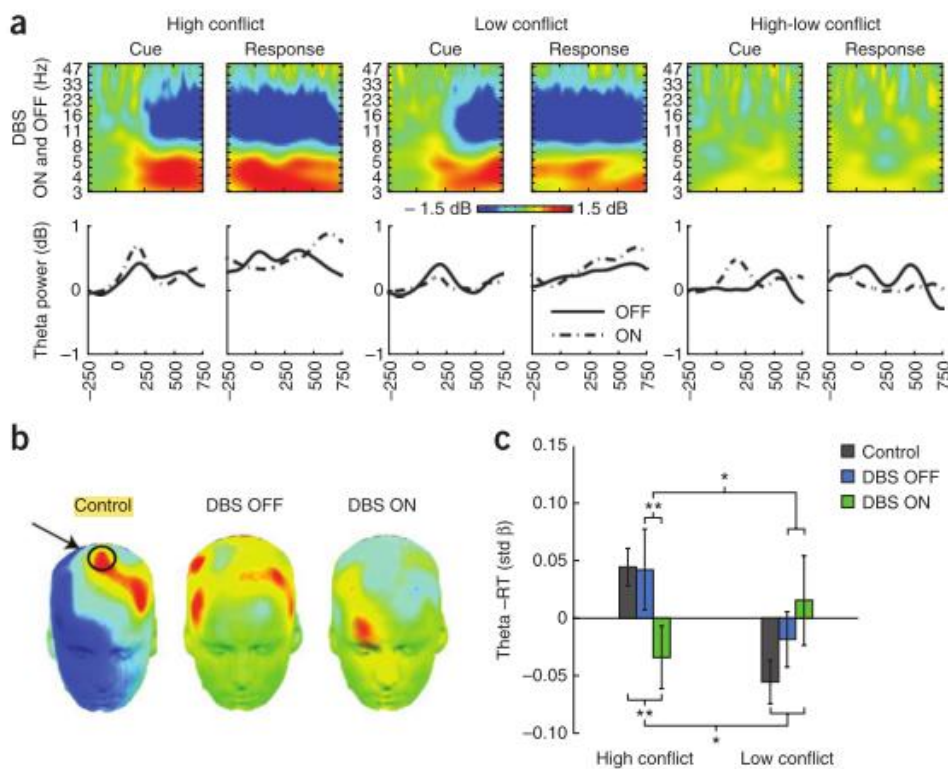


Figure 30 : A Différence d'activité spectrale du mPFC liée à la stimulation du NST lors d'essais à haut et à bas conflit B Localisation de l'activité Thêta On et off SCP. C : Effet de la stimulation du NST sur la corrélation entre niveau de conflit et activité thêta dans le mPFC. La corrélation entre activité thêta du mPFC et le niveau de conflit est inversée par la SCP. D'après Cavanagh 2011

## b) ACTIVITE OSCILLATOIRE DANS LE NST LORS DU CONFLIT

Les enregistrements directs du NST chez des patients parkinsoniens lors d'une tâche de flankers ont confirmé l'importance de la bande de fréquence thêta dans l'encodage du conflit. (Zavala et al., 2013). Dans cette tâche, des flankers (flèches latérales) sont présentés en même temps qu'un stimulus impératif (flèche centrale indiquant la direction du mouvement). Lorsque les flankers pointent dans la même direction que le mouvement à émettre (essai congruent) aucun conflit n'est présent. Dans le cas contraire (essai incongruent), une tendance prépotente à répondre dans le sens indiqué par les flankers entre en conflit avec l'instruction de répondre dans le sens indiqué par la flèche centrale, ce qui se traduit par un temps de réaction plus élevé. Lors de la présentation du stimulus incongruent, une synchronisation thêta est observée d'amplitude plus importante que lors de la présentation de stimuli congruents (Figure 31). De plus, l'activité thêta présente un alignement de phase dans les essais incongruents, qui est réduit dans les essais congruents. La dissociation du décours temporel du thêta dans les deux types d'essais est significative de 400 à 800ms après la présentation des stimuli.

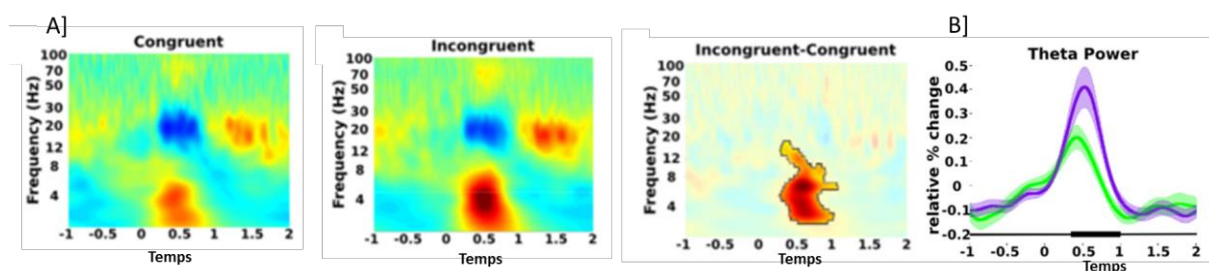


Figure 31 : Activité spectrale du NST lors d'une tâche de flanker lors des essais congruents et incongruents . B : Décours temporel de l'activité thêta lors des essais congruents (vert) et incongruents (violet). Une synchronisation est observée dans la bande de fréquence thêta plus élevée lors de la présentation de stimuli incongruents par rapport aux stimuli congruents. D'après Zavala 2013

Une dissociation similaire de l'activité thêta a été observée lors d'une tâche d'apprentissage probabiliste entre paire de stimuli à haut conflit et à bas conflit (Cavannah., 2011) ainsi que dans une tâche de Stroop (mots verbalisant des couleurs apparaissant à différentes couleurs de police : le sujet doit répondre selon la couleur du mot et non son sens) (Brittain et al., 2012).

L'activité thêta est également modulée par le conflit moral : en effet lorsqu'un sujet doit répondre par oui ou par non à des affirmations induisant chez le sujet un conflit moral (« Il peut parfois être nécessaire de tuer », une synchronisation thêta a été observée d'amplitude significativement plus importante que celle observée lorsque le sujet était confronté à des phrases neutres (« Le ciel est bleu ») (Fumagalli et al., 2011)

Enfin des corrélats électrophysiologiques du conflit dans la bande de fréquence  $\beta$  et gamma ont été mis en évidence dans une tâche de stroop (Brittain et al., 2012). En effet lors de la comparaison entre stimuli congruents et incongruents, une synchronisation relative  $\beta$  et gamma était présente juste avant la réponse. Il a été postulé que ce mécanisme pourrait représenter un corrélat neuronal de l'inhibition globale de la réponse implémentée par le NST en situation de haut conflit (Frank, 2006).

A l'échelle extracellulaire, une modulation de la fréquence de décharge des neurones du NST de patients parkinsoniens lors du conflit a également été mise en évidence (Figure 32, Zaghoul et al., 2012). Dans une tâche de flankers, les neurones du NST présentent en effet une fréquence de décharge plus élevée après présentation de stimuli incongruents (haut conflit) qu'après présentation de stimuli congruents (bas conflit).

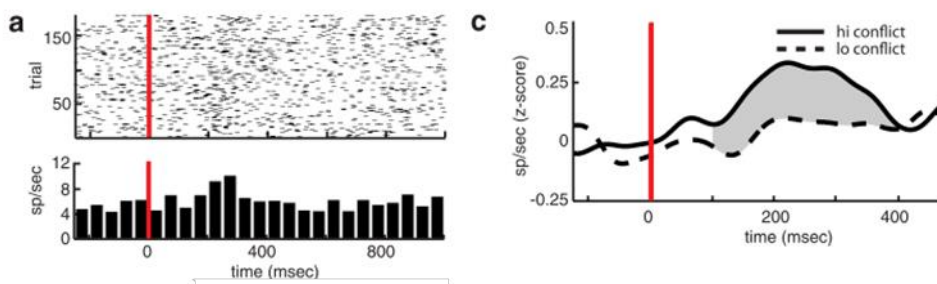


Figure 32: Activité neuronale du NST pendant le conflit A : Raster plot et peristimulus histogram d'un neurone du NST humain pendant le conflit C Moyenne des activités des neurones du NST enregistrés pour les essais à bas et à haut conflit. On observe une augmentation de la fréquence de décharge des neurones du NST en situation de haut conflit. D'après Zaghoul 2012.

## C. L'INHIBITION

---

L'inhibition est classiquement divisée en deux processus complémentaires : l'inhibition réactive représente la suppression d'un mouvement programmé en réponse à un changement dans l'environnement ; l'inhibition proactive représente la tendance à se préparer à inhiber son mouvement en présence d'un environnement incertain.

### a) INHIBITION REACTIVE

L'inhibition réactive est classiquement étudiée à l'aide du paradigme de Stop Signal. Dans ce paradigme, deux types d'essais sont présentés : dans les essais Go, un signal Go est présenté et le sujet doit répondre le plus vite possible. Dans les essais Stop, un signal stop est présenté après le signal Go commandant au sujet de se retenir de répondre. L'inhibition réactive dans cette tâche a été modélisée par Logan en 1984 comme une course entre deux processus indépendants : un processus moteur et un processus inhibiteur. Dans ce modèle, appelé Horse Race Model, les évidences sensorielles en faveur de ces deux processus s'accumulent de manière indépendante. Le premier des deux processus dont le niveau d'évidence franchit un seuil de décision arrive à exécution (Figure 33).



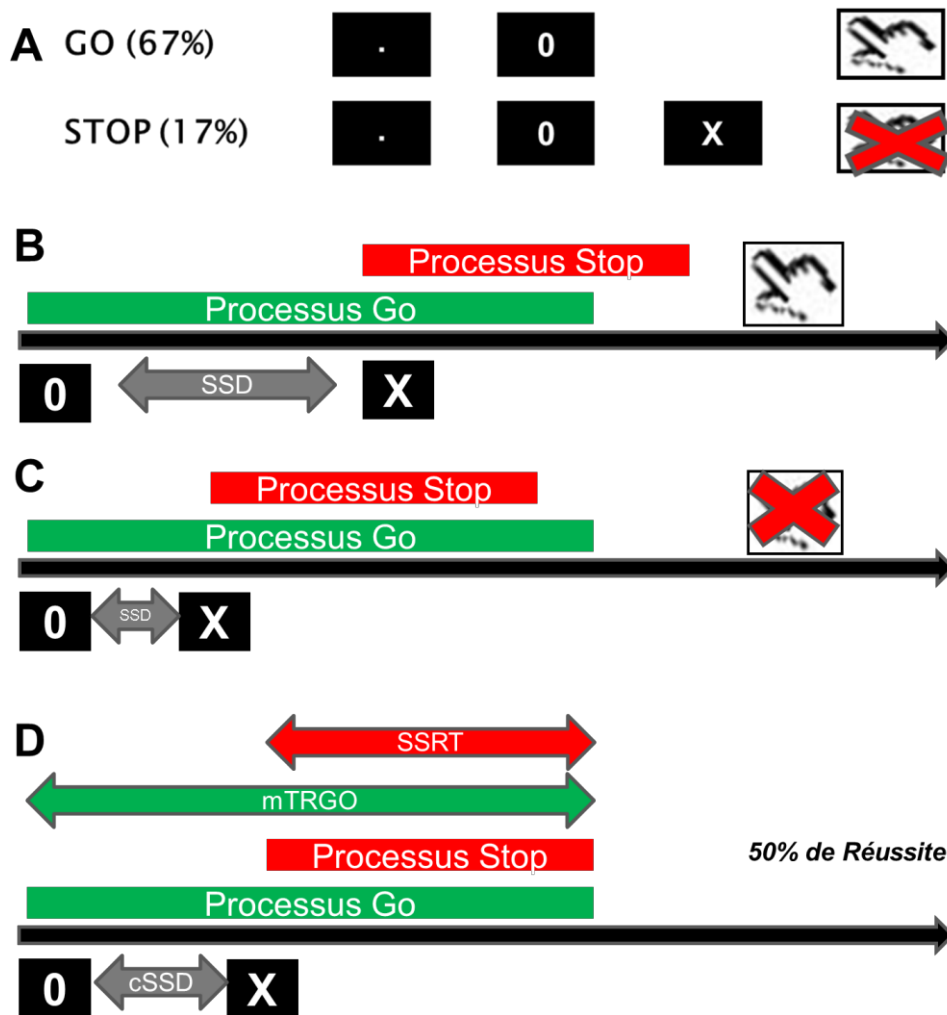
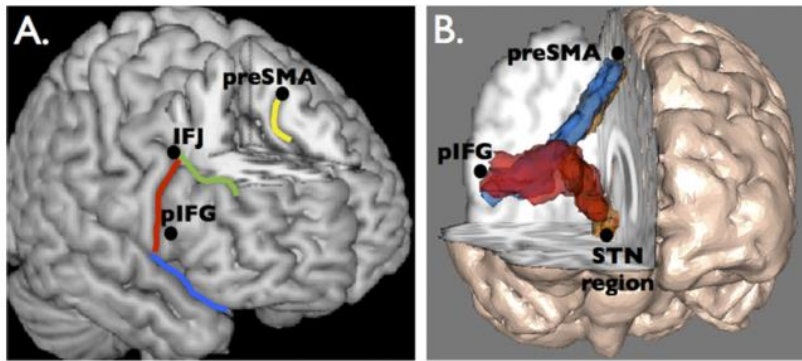


Figure 33 : Principe de la tâche de Stop Signal et Horse race model : A) Deux types d'essais sont présentés : lors des essais Go le sujet doit répondre le plus vite possible après un signal Go. Lors des essais Stop, un signal stop est présenté après le signal Go. Le sujet doit alors se retenir de cliquer. B et C Illustration du horse race model dans les essais stop réussis (B) et Stop ratés (C). Deux processus entrent alors en compétition : le processus moteur ou processus Go commençant après le signal Go, et un processus inhibiteur (processus Stop) démarrant au signal Stop. Le premier des deux processus arrivant à exécution détermine la réussite ou l'échec de l'essai Stop. Lorsque le SSD est long (B) le processus Go est le premier à arriver à exécution. Le sujet répond et l'essai stop est alors raté. Lorsque le SSD est court (C), le processus Stop est le premier à arriver à exécution : la réponse est supprimée et l'essai Stop est alors réussi. D) Le SSD est modulé dans une procédure en escalier afin de converger vers un SSD critique (cSSD) pour lequel 50% de réussite est obtenu aux essais Stop. Dans cette configuration les processus Go et Stop arrivent à exécution en même temps. Dans cette configuration, la durée du processus Stop ou SSRT peut être obtenue en soustrayant le temps de réaction moyen aux essais Go (mTRGO) au SSD critique (cSSD).

La réussite lors d'un essai stop dépend du délai entre le signal Go et le signal Stop ou Stop Signal Delay (SSD). Plus celui-ci est élevé, plus le point de départ du processus stop est reporté et plus l'inhibition du mouvement est alors difficile. Dans la tâche de stop signal ce délai est modulé dans une procédure d'escalier : lorsque le sujet réussit à inhiber son mouvement, le SSD est augmenté, et le SSD est réduit lorsque le sujet échoue. Cette procédure permet d'obtenir un taux de réussite au Stop de 50%. Dans cette configuration les processus moteurs et inhibiteurs arrivent à exécution au même moment. Il est alors possible de calculer la durée du processus d'inhibition ou Stop Signal Reaction time en soustrayant le SSD moyen au temps de réaction moyen lors des essais Go (Verbruggen and Logan, 2009). Il est à noter que le postulat d'indépendance des deux processus a été récemment remis en cause dans un nouveau modèle appelé le Horse race model interactif (Boucher et al., 2007). Il a en effet été observé dans le cortex que l'inhibition réactive était implémentée par des réseaux neuronaux contenant des unités motrices et inhibitrices interagissant entre elles. Ces observations entrent en conflit avec la conception classique d'une indépendance des processus Go et Stop. L'auteur postule que les deux processus sont indépendants pendant la majorité du temps puis interagissent pour finaliser l'inhibition : plus précisément le processus stop inhibe le processus Go vers la fin du SSRT. Ce modèle présente ainsi le double avantage d'être en accord avec les données électrophysiologiques corticales ainsi qu'avec le modèle d'indépendance des deux processus moteurs et inhibiteurs.

#### i. IMPLICATION DU NST DANS L'INHIBITION REACTIVE

Des études en neuroimagerie chez des sujets sains lors de la tâche de Stop Signal ont montré que l'inhibition impliquait un réseau fronto-sous cortical impliquant le STN (Figure 34, Aron and Poldrack, 2006; Li et al., 2008a). Elles ont démontré l'activation du gyrus frontal inférieur droit et du NST lors des essais Stop (Aron et Poldrack., 2006). Cette activation est plus importante chez les sujets présentant un SSRT court, en d'autres termes les patients qui ont une capacité d'inhibition réactive plus élevée.



*Figure 34 : Le réseau de l'inhibition réactive ;A. Régions corticales impliquées dans l'inhibition réactive : ces régions comprennent la jonction frontale inférieure (IFJ) et le gyrus frontal inférieur postérieur (pIFG), ainsi que l'aire motrice présupplémentaire. B. Etude en tractographie montrant un réseau cortico-sous cortical entre le pIFG , pre-SMA et le NST, impliqué dans l'inhibition réactive. D'après Aron 2011 et Aron 2007*

L'implication des ganglions de la base dans l'inhibition réactive est confirmée par l'observation de déficits dans les capacités d'inhibition réactive de patients parkinsoniens quantifiées par un SSRT plus important (Gauggel et al., 2004).

Les études lésionnelles chez le rat ont montré que le NST jouait un rôle dans l'inhibition réactive (Eagle et al., 2008). En effet, une lésion du NST cause chez les rats une hausse du taux de réponses impulsives dans les essais stop, ce qui semble suggérer un déficit dans la capacité à stopper, même si de manière intéressante le SSRT n'était pas affecté. Chez l'homme, une lésion du NST chez des patients parkinsoniens est associée à un SSRT plus long que chez le contrôle sain mais plus élevé que chez les patients non opérés (Obeso et al., 2014b). Les études en stimulation haute fréquence du NST ont également donné des résultats contradictoires : deux études pointent une augmentation du SSRT en condition ON stimulation (Obeso et al., 2013; Ray et al., 2009) tandis que deux autres études pointent une amélioration de la capacité d'inhibition réactive (Swann et al., 2011; van den Wildenberg et al., 2006).

Ces études pointent donc un rôle du NST dans la modulation de l'inhibition réactive mais celles-ci présentent parfois des résultats contradictoires. Afin de mieux comprendre

l'implication du NST dans ces processus, il est nécessaire de connaître les corrélats électrophysiologiques de ces processus dans le NST.

## ii. CORRELATS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE L'INHIBITION REACTIVE DANS LE NST

Le modèle du horse race postule qu'une activation dans le NST lors d'une tâche de Stop Signal pour être liée à l'inhibition réactive doit avoir lieu avant le SSRT. Afin de déterminer le rôle précis du NST dans ces processus, il est donc nécessaire de connaître le déroulement temporel précis des activités de cette structure. Les activités électrophysiologiques du NST dans l'inhibition réactive ont donné lieu à des études, mais les informations sur le déroulement temporel de ces activités restent lacunaires. Le premier enregistrement de l'activité du NST parkinsonien en potentiel de champs locaux lors de l'inhibition réactive a été effectué par Kuhn en 2004 à l'aide d'une tâche de Go No-Go. Dans cette tâche, le sujet doit répondre rapidement à un signal Go et s'abstenir de répondre à un signal No-Go (Kuhn et al., 2004). Une désynchronisation  $\beta$  est observée lors des essais Go et No-Go. Celle-ci est interrompue de manière précoce lors des essais No-Go. Cette synchronisation  $\beta$  relative a également été observée lors d'une tâche de Stop signal lorsque les essais Go sont comparés aux essais Stop réussis (Figure 35, Alegre et al., 2013; Ray et al., 2011). Néanmoins, la latence relative de cette synchronisation par rapport au SSRT reste jusqu'à aujourd'hui inconnue. Ce phénomène est également observé dans le reste du réseau de l'inhibition. Une synchronisation  $\beta$  relative similaire a en effet été observée dans le rIFG en EEG intracrânien lors des essais Stop réussis (Swann et al., 2009). Cette synchronisation est plus prononcée après stimulation du NST (Swann et al., 2011). Il est à noter qu'une synchronisation dans la bande de fréquence gamma a également été observée dans le NST lors des essais Stop (Alegre et al., 2013; Ray et al., 2011).

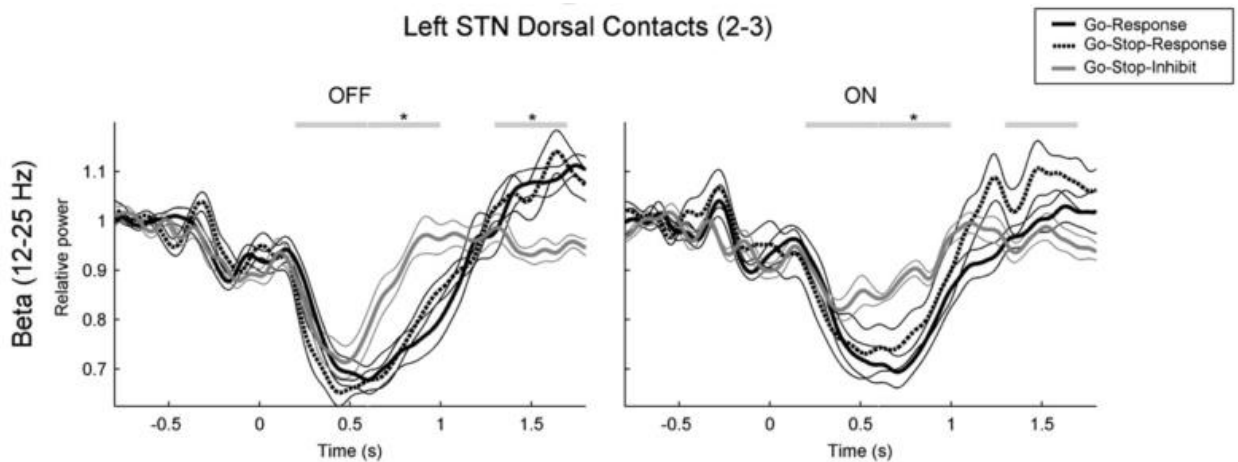


Figure 35 : Décours temporel des activités  $\beta$  du NST lors de l'inhibition réactive en on et off dopa. Une désynchronisation  $\beta$  est observée lors d'une réponse aux essais Go et Stop (Go response et Go stop response). Une interruption précoce de la désynchronisation  $\beta$  est observée lors de l'inhibition du mouvement dans les essais Stop (Go-Stop Inhibit). D'après Alegre 2013

Les activités neuronales du NST lors de l'inhibition réactive ont été étudiées dans le NST du singe lors d'une tâche de Go-No-Go (Figure 36, Isoda and Hikosaka, 2008). Une sous-population de neurones augmente spécifiquement sa fréquence de décharge lors des essais no-go, 174 ms après la présentation du stimulus impératif. Une étude chez le rat a également mis en évidence des neurones répondant à l'inhibition réactive à une latence de 40 ms (Schmidt et al., 2013). Contrairement à ce qui a été observé chez le singe, ces neurones ne présentent pas d'activité différentielle selon le succès ou l'échec de l'inhibition. Des différences de connectivités cortico-sous corticales entre le rat et le singe pourraient éventuellement expliquer ces différences. Néanmoins la latence relative au SSRT de cette activation tout comme les activités neuronales liées à l'inhibition réactive chez l'humain restent inconnues.

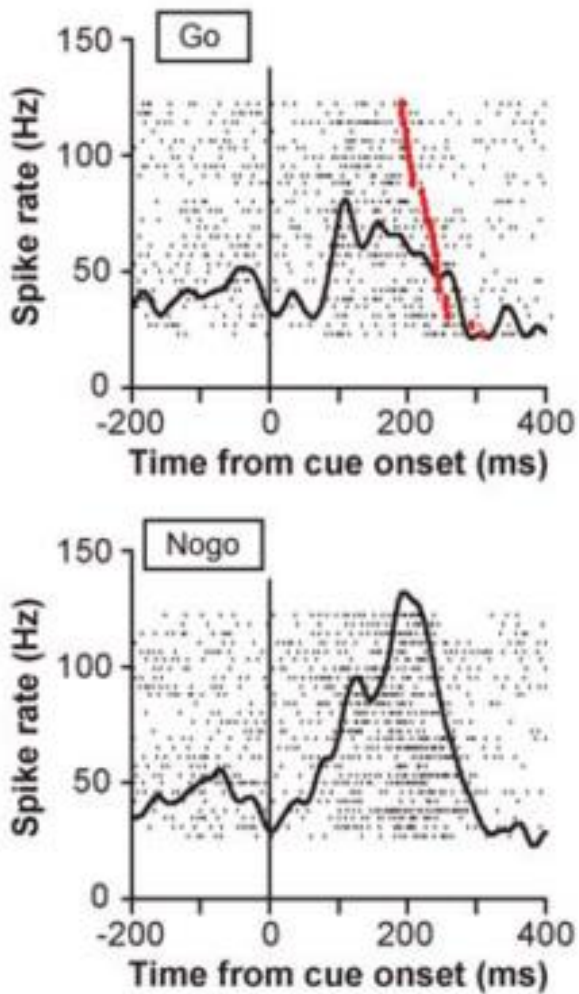


Figure 36 : Décours temporel de l'activité d'un neurone No-Go dans le NST du singe. Lors d'un essai No-Go, une augmentation de la fréquence de décharge du neurone est observée, absente lors des essais Go. D'après Isoda 2008

#### b) INHIBITION PROACTIVE

L'inhibition proactive est généralement étudiée à l'aide de la tâche de stop signal conditionnel. Cette tâche est similaire au Stop Signal, mais deux types d'essais Go sont présentés. Les deux types d'essais Go diffèrent par le caractère informatif du signal Go sur la possibilité d'occurrence d'un signal Stop; les sujets sont ainsi informés qu'ils doivent s'attendre ou non à l'occurrence d'un signal Stop. Un ralentissement du temps de réaction dans les essais Go où les sujets s'attendent à devoir inhiber leur mouvement (Go Incertains)

par rapport aux essais Go où les sujets sont certains qu'ils n'auront pas à s'arrêter (Go certains) est considéré comme un marqueur de l'inhibition proactive (Preparation Cost). Ce coût en temps de réaction de la préparation à inhiber son mouvement corrèle avec la capacité d'un sujet à inhiber son mouvement si un signal stop est présenté (Chikazoe et al., 2009). Il a récemment été postulé que l'inhibition proactive pourrait représenter l'état par défaut du système exécutif inhibiteur (Albares et al., 2014; Criaud et al., 2012). En présence d'un environnement incertain, le maintien d'un contrôle proactif sur l'action serait implémenté de manière automatique et inconsciente. L'établissement de comportements rapides lorsque le contexte devient prévisible nécessiterait par contre une désactivation temporaire de ce système proactif.

Trois études en neuroimagerie chez des sujets sains effectuant une tâche de Stop Signal ou de Go-NoGo conditionnel ont montré que l'inhibition proactive activait un réseau fronto-sous cortical impliquant l'aire motrice présupplémentaire, le complexe moteur supplémentaire, le gyrus frontal inférieur droit et le NST (Albares et al., 2014; Chikazoe et al., 2009; Jahfari et al., 2010). De plus, l'étude de patients parkinsoniens ayant subi une lésion du NST a montré que ceux-ci ne présentaient qu'une inhibition proactive minimale, manifestée par une différence minime de temps de réaction entre essais Go certains et incertains (Obeso et al., 2014b). Dans une tâche de Go-No Go conditionnel dans laquelle un stimulus informatif ou non apparaissait lors de la fixation, une étude en TEP-SCP a révélé des déficits d'inhibition proactifs chez des patients stimulés dans le NST en condition ON par rapport à la condition OFF stimulation, associés à une désactivation du cortex cingulaire postérieur, du précuneus et du cortex pariétal inférieur (Figure 37, Ballanger et al., 2009). Or ces structures ont été impliquées dans l'inhibition proactive du mouvement lors d'études en neuroimagerie chez des patients schizophrènes (Arce et al., 2006). Ces études pointent une implication directe du NST dans le processus d'inhibition proactive. Les corrélats électrophysiologiques de ce processus dans le NST restent néanmoins à ce jour inconnus.

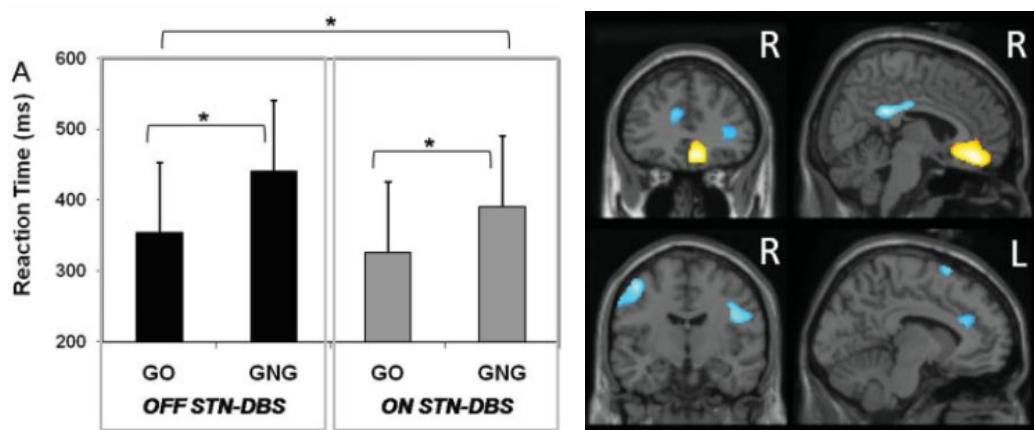


Figure 37 : Déficients d'inhibition proactive lors de la stimulation du NST. En condition incertaine (Go-NoGo, GNG), une augmentation du temps de réaction est observée par rapport à la condition certaine (ou aucun essai No-Go ne serait présenté, GO). Cette différence de temps de réaction est réduite chez les patients stimulés. B Cartes statistiques paramétriques montrant les différences entre ON et OFF stimulations lors de l'inhibition proactive. Le signal ON stimulations était diminué dans le NST (bleu) et augmenté dans le cortex cingulaire antérieur (jaune) D'après Ballanger 2009

## D. ATTENTION

L'attention est classiquement décrite selon deux paramètres : l'attention exogène est une modification de l'état attentionnel dû à un stimulus externe; l'attention endogène est une modification auto-générée de l'état attentionnel dirigée vers des objets d'importance stratégique (Jonides and Irwin, 1981). Deux réseaux principaux réseaux de l'attention ont été décrits par Posner en 1990 : le réseau de la vigilance comprenant le système de maintien alerte du tronc cérébral et le réseau de l'orientation attentionnelle comprenant entre autres le cortex pariétal (Petersen and Posner, 2012). Dans ce paragraphe, nous nous intéresserons plus particulièrement à la vigilance et décrirons les éléments permettant de postuler l'implication du NST dans ces processus.



## a) LA VIGILANCE ET L'ATTENTION SOUTENUE

Le concept de vigilance, défini en premier lieu par Moruzzi et Magoun en 1949, est la capacité à se maintenir alerte et engagé dans l'exécution d'une tâche afin d'assurer des performances optimales. Il est défini comme un processus auto-initié de préparation à analyser un stimulus et à répondre. La vigilance est ainsi un processus interne, et permet le maintien d'un niveau d'attention soutenue lorsque les circonstances le rendent nécessaire : on parle donc d'attention tonique (Sadaghiani and D'Esposito, 2014).

### i. PERTES D'ATTENTION MOMENTANÉES

Il a été montré que lors d'une tâche exigeant une attention soutenue, le niveau d'attention est constamment soumis à des variations spontanées indépendamment de tout distracteur externe. Plus particulièrement, des baisses d'attention momentanée, se caractérisant par un transfert de l'attention loin de la tâche en cours, se produisent chez l'individu plusieurs fois par jour (Czeisler et al., 2005), avec parfois des conséquences dramatiques (accidents de la circulation) (Beede and Kass, 2006). Ces pertes d'attention momentanées sont particulièrement accentuées dans le trouble de déficit d'attention et d'hyperactivité (Castellanos et al., 2005). Dans les tâches cognitives, ce processus se traduit par une baisse des performances soit en terme de hausse du temps de réaction soit par des réponses inappropriées (Helton and Russell, 2012; Weissman et al., 2006). Deux théories s'affrontent quant à l'origine de ces pertes d'attention momentanées : une première théorie postule que les pertes d'attention momentanées émergent du fait de la nature répétitive et monotone d'une tâche et sont le résultat de l'ennui d'un sujet face au manque de stimuli intéressants (Manly et al., 1999; O'Connell et al., 2006). Une seconde théorie postule que les pertes d'attention momentanées sont dues à la forte demande cognitive exigée par des tâches demandeuses en attention. Selon cette théorie, le maintien d'une attention soutenue sur une tâche amène à une fatigue cognitive, réduisant les ressources disponibles pour effectuer la tâche correctement (Head and Helton, 2012; Helton and Russell, 2011). Deux études ont entrepris de tester la théorie de la monotonie : Pour ce faire des stimuli auditifs ont été ajoutés à une tâche répétitive afin de maintenir l'attention du patient haute (Seli et al., 2012) et des scènes naturelles plus intéressantes pour le sujet sont présentées aux sujets à la place des stimuli artificiels

communément utilisés (Head and Helton, 2012) . Les résultats montrent que malgré la présentation de stimuli intéressants, des variations attentionnelles sont observées. Ces résultats vont dans le sens de la théorie de la demande cognitive mais ce sujet reste matière à débat.

## ii. LA CAPTURE ATTENTIONNELLE

Jonides et al en 1988 a observé que la présentation d'un stimulus rare et inattendu provoquait une augmentation exogène phasique du niveau d'attention du sujet (Jonides and Irwin, 1981; Jonides and Yantis, 1988). Ce phénomène est classiquement étudié dans des paradigmes de type « oddball », dans lesquels un stimulus rare apparaît de manière inattendue dans une série de stimuli fréquents. Ce phénomène a été proposé comme un potentiel biais dans les études utilisant la tâche de stop signal : en effet, la rareté du signal stop dans ce paradigme et son apparition inattendue pourrait provoquer un phénomène de capture attentionnelle pouvant contaminer l'étude des processus inhibiteurs à l'œuvre lors de l'exécution de cette tâche.

## iii. PLACE DU NST DANS LE RESEAU DE L'ATTENTION

Le réseau neural de l'attention soutenue a été étudié en utilisant une tâche discrimination de sons continue (Sadaghiani and D'Esposito, 2014). Dans cette tâche, le sujet doit répondre à une tonalité précise parmi de nombreuses autres présentées en continu. L'attention soutenue est dissociée des autres types d'attention par manipulation de l'intervalle inter-stimuli modulant la demande en vigilance intrinsèque. L'attention soutenue accentue la connectivité dans le réseau cingulo-operculaire lors de la condition demandeuse en attention soutenue. Ce réseau fronto-sous cortical contient l'insula antérieure, l'operculum et le cortex cingulaire antérieur dorsal. Une autre étude en IRM fonctionnelle a également isolé des corrélats neuronaux de l'attention soutenue dans le cortex préfrontal antérieur et les ganglions de la base (Sadaghiani et al., 2010). L'attention soutenue est également associée à une désactivation d'un réseau cortical connu pour supporter des mécanismes intrinsèquement générés sans lien avec une tâche ou l'environnement : le réseau par défaut (Weissman et al., 2006). Celui-ci contient le gyrus occipital supérieur, le gyrus frontal médian, le gyrus précentral, le lobe frontal inférieur, le precuneus et le gyrus cingulaire postérieur. De manière intéressante, les

pertes d'attention momentanées induisent la désactivation du réseau cingulo-operculaire et un défaut d'inactivation du réseau par défaut (Christoff et al., 2009).

Le réseau impliqué dans la capture attentionnelle recoupe en grande partie le réseau fronto-sous cortical impliqué dans l'attention soutenue. Des études en neuroimagerie ont en effet mis en évidence l'activation du cortex frontal et d'un réseau ventral composé du gyrus frontal inférieur droit et de l'insula (Corbetta et al., 2002; de Fockert et al., 2004; Sharp et al., 2010).

Une implication du NST dans ces réseaux de l'attention a été d'abord suggérée par une étude lésionnelle chez le rat (Baunez et al., 1995; Baunez and Robbins, 1997). Dans cette étude, des rats lésés dans le NST doivent accomplir une tâche dans laquelle ils doivent détecter un stimulus pouvant apparaître à 5 endroits possibles (Figure 38). Dans cette tâche exigeant une attention soutenue, les rats lésés dans le NST présentaient un déficit de performance, caractérisée par une augmentation du nombre d'erreurs, de réponses impulsives et de la persévérance, ce qui semble indiquer chez eux un déficit d'attention. Un déficit similaire d'attention dans ce type de tâche a été obtenu par déconnection de la voie hyperdirecte entre le cortex médial préfrontal et le NST, semblant indiquer que cette connexion est requise pour le maintien de l'attention soutenue (Baunez and Robbins, 1999; Chudasama et al., 2003).

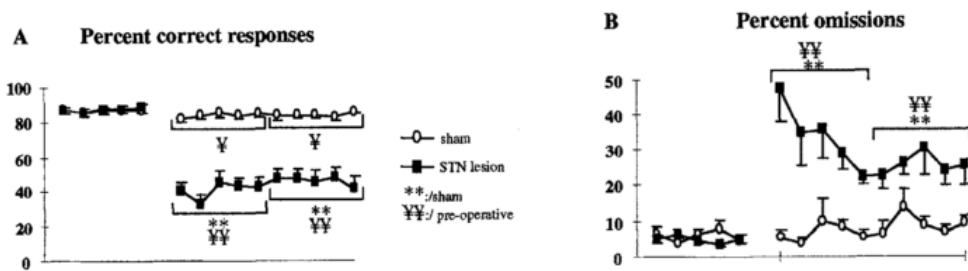
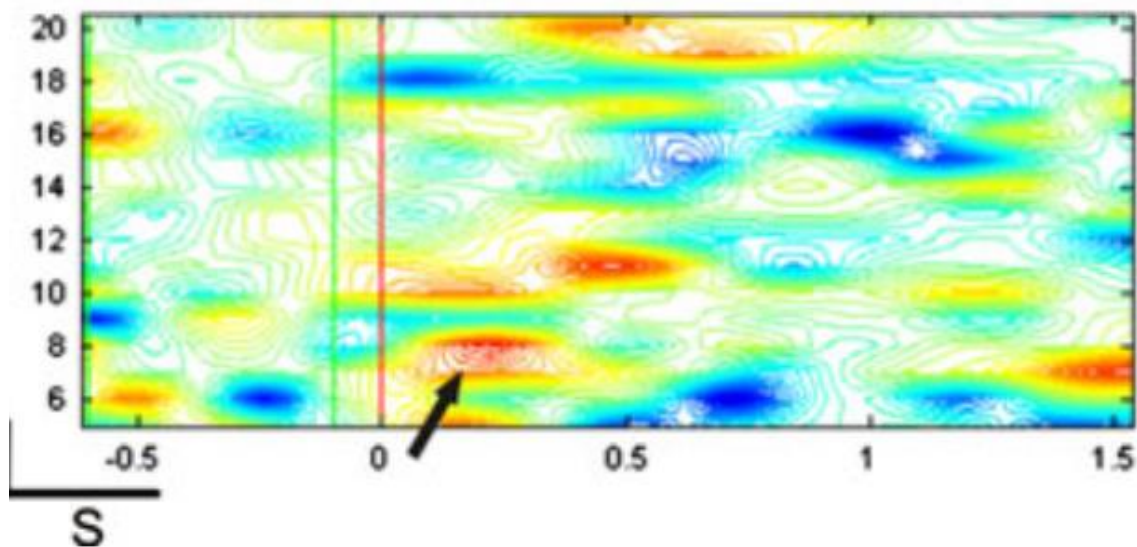


Figure 38 : Déficit global de performance après lésion du NST chez le rat. Après lésions dans le NST plus d'erreurs de commission et d'omission sont observées, considérées comme un marqueur d'un déficit global d'attention D'après Baunez 1997.

#### iv. CORRELATS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE L'ATTENTION DANS LE NST

Les corrélats électrophysiologiques de la capture attentionnelle ont été étudiés dans le NST de patients parkinsoniens implantés à l'aide d'une tâche d'oddball (Balaz et al., 2008; Bockova et al., 2011). Un potentiel évoqué a été observé lors de la capture attentionnelle, 200ms après présentation du distracteur. Une synchronisation de l'activité  $\alpha$  basse (7-9 Hz) à la même latence a également été observée (Figure 39).



*Figure 39 : Carte temps fréquence des activités  $\alpha$  et  $\beta$  lors de la présentation d'un stimulus inattendu induisant une capture attentionnelle. La couleur rouge représente une augmentation de la puissance dans une bande de fréquence. On observe une hausse précoce de l'activité  $\alpha$  (flèche noire) lors de la présentation du distracteur. D'après Bockova et al., 2011*

Les corrélats électrophysiologiques de l'attention soutenue dans le NST restent à ce jour peu connus. Néanmoins une étude exploratoire sur des patients parkinsoniens a montré une modulation de l'activité évoquée du NST lors de la présentation de stimuli appelant l'exécution d'un comportement précis (Sauleau et al., 2009). L'activité évoquée dans une période de 350 à 500ms après présentation d'un stimulus target était moins élevée que celle observée après présentation d'un stimulus non-target. L'inverse était observé dans une

période de 600 à 750ms après présentation du stimulus. Ce processus était visible y compris lorsque la tâche demandée ne nécessitait pas de réponse motrice. Néanmoins, les activités induites liées à ce type de processus, ainsi que la modulation de cette activité par l'attention soutenue n'ont pas encore été investigués.

La littérature plaide pour une implication du NST dans de nombreux processus moteurs, exécutifs et limbiques. L'étude des corrélats électrophysiologiques de ces processus à l'échelle neuronale a permis de préciser un modèle du rôle fonctionnel du NST dans le contrôle du mouvement.

L'implication du NST dans les processus inhibiteurs est désormais établie. Selon les modèles actuels, le rôle du NST dans le processus d'inhibition réactive serait d'envoyer de manière précoce un signal stop global pour arrêter toute action le temps que la course d'action la plus appropriée soit déterminée. De nombreuses études lésionnelles, en stimulation, et électrophysiologiques viennent à l'appui de cette théorie. Néanmoins une information cruciale est encore indéterminée : la dimension temporelle précise des activités du NST en regard des processus d'inhibition réactive et proactive.

Une implication directe du NST dans l'inhibition réactive et l'envoi par celui-ci d'un signal stop global suppose une activation précoce de ce noyau. Plus précisément, une telle activation doit avoir lieu avant le Stop Signal Reaction Time. La détermination du décours temporel précis des activités neuronales et en potentiel de champs locaux en regard du SSRT lors de l'inhibition réactive est ainsi d'une importance cruciale pour apporter la preuve conclusive d'un rôle direct du NST dans l'implémentation du signal stop global nécessaire à la suppression d'un mouvement programmé.

De plus, les preuves de l'implication du NST dans la préparation à inhiber un mouvement sont indirectes, issues d'études lésionnelles ou de stimulation de ce noyau. L'hypothèse du « hold your horse » (Frank, 2006) suggère que le NST modulerait le seuil de décision de manière tonique en présence d'une incertitude sur l'action à adopter pour privilégier l'exactitude de la réponse par rapport à la vitesse. Il est donc logique de supposer que ce processus pourrait se matérialiser à l'échelle des activités neurales du NST par une modulation tonique de l'activité de ce noyau lorsque le sujet se prépare à inhiber son mouvement.

Enfin les preuves de l'implication du NST dans les processus d'attention tonique ou vigilance sont également de nature indirecte. Ici encore une modulation tonique de l'activité du NST pourrait agir comme un marqueur de l'attention dans le NST en analogie avec ce qui est observé dans le contrôle du mouvement. Cette activation du NST pourrait refléter un état actif du NST en état de vigilance accrue et un état basal lorsque cette attention est réduite, induisant une alors une moindre capacité du NST à implémenter le contrôle des actions liées à l'environnement.

Pour tester ces trois hypothèses nous avons effectué des enregistrements directs du NST chez des patients parkinsoniens dans trois études distinctes : dans la première, à l'aide d'une tâche de stop signal conditionnel, le décours temporel des activités en potentiel de champs locaux du NST a été déterminé lors de l'inhibition réactive et proactive. La latence des activités du NST lors de l'inhibition réactive a particulièrement été examinée par rapport au SSRT. Nous postulons que l'inhibition réactive serait implémentée par une augmentation phasique de l'activité des PCL avant le SSRT, quand l'inhibition proactive serait implémentée par une modulation tonique de l'activité PCL lorsque le sujet se préparait à inhiber son mouvement. Dans une seconde étude, les activités de neurones isolés ont été étudiées pendant l'inhibition réactive. En regard de résultats chez les singes (Hikosaka, 2008), nous postulons la présence de deux sous populations neuronales, l'une codant pour le mouvement et l'autre pour l'inhibition. Notre hypothèse était que cette population neuronale pouvait représenter un substrat du signal stop global implémenté par le NST lors de l'inhibition réactive, et ainsi déchargeaient avant le SSRT. Enfin dans une troisième étude, l'activité en potentiel de champs locaux a été étudiée pendant une tâche d'attention soutenue. Nous nous attendions à ce que la vigilance soit corrélée à une augmentation de l'activité du NST en potentiels de champs locaux permettant une plus forte réactivité de cette structure en cas de changement dans l'environnement.

## CHAPITRE 2 : TRAVAIL EXPERIMENTAL

---

### ARTICLE 1 : L'ACTIVITE DU NOYEAU SUBTHALAMIQUE DISSOCIE L'INHIBITION REACTIVE ET PROACTIVE CHEZ LES PATIENTS PARKINSONIENS (BENIS ET AL., 2014)

---

La première partie de notre étude du rôle du NST dans les fonctions exécutives a consisté à caractériser le déroulement temporel des activités de cette structure lors de l'inhibition. Dans un premier temps, nous avons étudié les activités du NST à l'échelle des potentiels de potentiel de champs locaux (PCL) lors de l'inhibition réactive (suppression d'un mouvement programmé) et proactive (préparation à inhiber son mouvement). Nous postulons que ces deux processus inhibiteurs étaient implémentés dans le NST à différentes échelles temporelles : l'inhibition réactive serait implémentée par une augmentation phasique de l'activité en PCL avant la fin du processus d'inhibition (SSRT), quand l'inhibition proactive serait implémentée par une modulation tonique de l'activité en PCL lorsque le sujet se préparait à inhiber son mouvement. Afin de tester cette hypothèse, un protocole de stop signal modifié a été utilisé pendant que l'activité en potentiel de champs locaux de 12 patients parkinsoniens a été enregistrée. Nous avons observé une baisse d'activité  $\beta$  (13-35 Hz) du NST lors du mouvement et de l'inhibition réactive. Néanmoins, la baisse d'activité  $\beta$  est interrompue précocement lors de l'inhibition réactive et présentait une amplitude maximale plus faible. De plus, la latence de cette augmentation relative d'activité  $\beta_A$  a lieu avant le SSRT, en cohérence avec un rôle du NST dans l'implémentation d'un signal inhibiteur rapide afin de supprimer un mouvement avant son exécution. L'inhibition proactive est quant à elle associée à la maintenance tonique d'un niveau plus élevé d'activité  $\beta$  lorsque le sujet se préparait à inhiber son mouvement, qui corrèle avec les performances lors de l'inhibition réactive. Nos résultats sont ainsi les premiers à démontrer chez l'homme une dissociation à l'échelle électrophysiologique du déroulement temporel du NST lors de l'inhibition réactive et proactive, en cohérence avec notre hypothèse de départ : l'inhibition réactive est en effet implémentée par une modulation phasique de l'activité  $\beta$  du NST alors que l'inhibition proactive est implémentée par une modulation  $\beta$  tonique.



# **Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease**

Damien Benis<sup>a,b</sup>, Olivier David<sup>a,b</sup>, Jean-Philippe Lachaux<sup>c</sup>, Eric Seigneuret, Paul Krack<sup>a,b,d</sup>, Valérie Fraix<sup>a,b,d</sup>, Stéphan Chabardès<sup>a,b,e</sup> and Julien Bastin<sup>a,b\*</sup>

<sup>a</sup> Fonctions Cérébrales et Neuromodulation, Université Joseph Fourier, 38042 Grenoble, France.

<sup>b</sup> INSERM, U836, Grenoble Institut des Neurosciences, 38042 Grenoble, France.

<sup>c</sup> INSERM, U1028, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Université Claude Bernard, Lyon, France

<sup>d</sup> University Hospital, Department of Neurology, Grenoble, 38042 Grenoble, France

<sup>e</sup> University Hospital, Department of Neurosurgery, Grenoble, 38042 Grenoble, France

**Corresponding Author:** Julien Bastin, [julien.bastin@ujf-grenoble.fr](mailto:julien.bastin@ujf-grenoble.fr) (J.B.); **Phone: (0033) 4 56 52 06 78; Fax: (0033) 4 56 52 05 98;** Institut des Neurosciences de Grenoble, Bâtiment Edmond J. Safra des Neurosciences, Chemin Fortuné Ferrini, Université Joseph Fourier, Site Santé La Tronche, BP 170 38042 Grenoble Cedex 9, France.

## **Abstract**

Models of action selection postulate the critical involvement of the subthalamic nucleus (STN), especially in reactive inhibition processes when inappropriate responses to a sudden stimulus must be overridden. The STN could also play a key role during proactive inhibition, when subjects prepare to potentially suppress their actions. Here, we hypothesized that STN responses to reactive and proactive inhibitory control might be driven by different underlying mechanisms with specific temporal profiles. Direct neural recordings in twelve Parkinson's disease patients during a modified stop signal task (SST) revealed a decrease of beta band activity ( $\beta$ A, 13-35 Hz) in the STN during reactive inhibition of smaller amplitude and shorter duration than during motor execution. Crucially, the onset latency of this relative increase of  $\beta$ A took place before the stop signal reaction time. It could thus be thought of as a "stop" signal inhibiting thalamo-cortical activity that would have supported motor execution. Finally, results also revealed a higher level of  $\beta$ A in the STN during proactive inhibition, which correlated with patient's inhibitory performances. We propose that  $\beta$ A in the STN would here participate to the implementation of a "hold your horse" signal to delay motor responses, thus prioritizing accuracy as compared to speed. In brief, our results provide strong electrophysiological support for the hypothesized role of the STN during executive control underlying proactive and reactive response suppression.

**Keywords** : Subthalamic Nucleus, Reactive Inhibition , Proactive Inhibition, Executive Functions, Parkinson Disease, Local Field Potentials, Stop Signal Task, Beta Band .

## 1. Introduction

The ability to inhibit unwanted actions is a hallmark of executive control. Current models of action suppression distinguish between reactive stopping, when subjects are required to inhibit an action in response to infrequent stimuli (Aron and Poldrack, 2006; Li et al., 2008) and proactive stopping, when subjects stand ready to inhibit forthcoming actions when necessary (Ballanger et al., 2009; Chikazoe et al., 2009). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have identified a prefrontal-subcortical network supporting both types of executive control processes, and established within this network the important involvement of the subthalamic nucleus (STN, Aron and Poldrack, 2006; Ballanger et al., 2009; Chikazoe et al., 2009).

Although proactive and reactive inhibitory processes are related, different predictions about their respective time course of STN activity can be made. One model postulates that during the stop signal task (SST), the STN participates in reactive stopping by relaying a “STOP” signal to quickly inhibit thalamo-cortical activation through the direct glutamatergic excitation of the globus pallidus pars interna, which in turn sends GABAergic inhibitory signals to the thalamus (Aron and Poldrack, 2006). In particular, this model predicts a phasic increase of STN activity triggered by a STOP cue at a latency that should precede the stop signal reaction time (SSRT, which provides an estimation of the amount of time necessary to process the stop signal and to inhibit the prepared response, Logan et al., 1984; Schall and Godlove, 2012; Verbruggen and Logan, 2008). Another model predicts that the STN is also involved during proactive inhibitory control by mediating a “hold your horse” signal to dynamically delay response execution, when subjects tend to favor accuracy over speed (Aron, 2011; Ballanger et al., 2009; Frank et al., 2007; van Maanen et al., 2011). Thus, the proactive inhibition hypothesis predicts a tonic change of STN activity, for example when subjects prepare to eventually stop their response in a near future. This type of behavior is typical during the stop signal task because subjects slightly slow-down their responses (compared to their maximal response speed) due to the unpredictability of stop cues. This type of proactive inhibitory control may reflect a modulation of a decision threshold in the STN (Aron, 2011; Ballanger et al., 2009; Chikazoe et al., 2009; Frank et al., 2007; Jahfari et al., 2010; van Maanen et al., 2011).

This study aimed at clarifying the temporal dynamics of the STN during proactive and reactive inhibition using local field potential (LFP) recordings of the STN performed in patients suffering from Parkinson's disease (PD). We tested the above mentioned model predictions using a version of the stop signal task (SST) modified to dissociate reactive inhibition and proactive inhibition, while controlling for a potential attentional confound (Chikazoe et al., 2009; Logan et al., 1984; Sharp et al., 2010). We determined the amount of time required to dissociate using LFPs the trials involving reactive stopping from motor execution trials. We also quantified STN involvement during proactive inhibitory control by contrasting trials involving a "preparation to stop" component and trials during which this component was absent. We focused the analysis of LFP signals on beta band activity ( $\beta$ A, [13-35 Hz]) because (i) this neural marker is a signature of the sensorimotor STN (Chen et al., 2006; Miyagi et al., 2009), (ii)  $\beta$ A is correlated to the akineto-rigidity syndrome (Zaidel et al., 2010), (iii)  $\beta$ A supports inhibitory processes (Alegre et al., 2012; Kuhn et al., 2004; Ray et al., 2011; Swann et al., 2009) and (iv)  $\beta$ A is correlated with irregular bursting activity in PD (PD, Kuhn et al., 2005).

## **2. Materials and Methods**

### **2.1 Participants**

Data were obtained from 12 PD patients (5 males and 7 females, mean  $\pm$  SEM age:  $59 \pm 2$  y.o.), selected for their capacity and readiness of collaborating in a demanding cognitive task. They had no psychiatric comorbidity, and were undergoing bilateral STN implantation of deep brain stimulation (DBS) electrodes using standard surgical procedure and inclusion criteria for PD (Benabid et al., 2009). Table 1 summarizes the clinical characteristics of the patients. They had been suffering from idiopathic PD for  $12 \pm 1$  years. They responded well to Levodopa (Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS ON Levodopa:  $12.3 \pm 2$ ; OFF Levodopa:  $39.3 \pm 1$ ) and had disabling motor fluctuations and/or Levodopa-induced dyskinesia refractory to the adjustment of antiparkinsonian medication. They presented no relevant deterioration in overall cognitive evaluation (Table 1, average Mattis

Dementia Score was  $139,8 \pm 1$ , range 130-144, on a scale from 0 to 144, with higher scores indicating preserved cognition, Pillon et al., 2000) and only relatively mild dysexecutive syndrome (Frontal score:  $41.2 \pm 2$ , on a scale from 0 to 50, with higher score indicating preserved executive functions, Pillon et al., 1986). Subthalamic signals were recorded in patients on their usual therapeutic medication (Table 1). All patients gave their written informed consent to participate to this study that was approved by our local ethical committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Est I, protocol number: 2011-A00083-38).

## **2.2 Electrode implantation and local field potential recordings**

Data were obtained at patient's bedside in the Neurosurgery Department of Grenoble University Hospital during the three days following the bilateral implantation of DBS electrodes (macro-electrode 3389, Medtronic, Minneapolis, US) in the STN using a standard clinical procedure (Benabid et al., 2005; Benabid et al., 2009; Chabardes et al., 2012; Piallat et al., 2011). Experiments were performed before definitive connection of electrodes to the stimulating device that was performed in the following days. LFP signals were recorded with lead extensions connected to an EEG acquisition system (Micromed SD MRI, bandwidth 0.15–600 Hz, sampling rate 2048 Hz). Each DBS electrode consisted of 4 contacts with a length of 1.5 mm, separated by 0.5 mm. Reference and ground were chosen at the tip of the left electrode. Signal processing was performed using a longitudinal bipolar montage between the 3 adjacent pairs of contacts per electrode to maximize the sensitivity to local sources of LFP.

## **2.3 Experimental procedure**

Patients completed on average  $770 \pm 20$  trials of a modified version of the SST, which was composed of four types of trials (GO, STOP, GF, GC, see below) presented in a pseudo-randomized order (Figure 1A). The majority (52.6 %) of trials were GO trials, which consisted of an imperative GO cue (a white circle subtending 1 degree of visual angle) that prompted patients to press a button with the right index as fast as they could. During STOP trials (15.8 % of trials), patients were asked to inhibit

their prepared movement in response to a STOP cue (a white cross subtending 1° of visual angle) that unpredictably followed the GO cue after a variable delay (the stop signal delay, SSD). During GF trials (GO-Fast, GF; 15.8 % of trials), the GF cue was a blue circle informing the patient that there was no risk to press the button because STOP cues never followed GF cues (Chikazoe et al., 2009). These trials were used to remove the proactive inhibition component, since subjects no longer had to prepare to inhibit their response during GF trials. Finally, during GC trials (GO-Continue; 15.8 % of trials), a “continue” signal (a blue cross) appeared unpredictably after the GO cue (the delay was identical to the SSD of the preceding STOP trial). Subjects were then asked to respond to the GO cue as fast as they could and ignore the "continue" signal. GC trials provide a control condition to test the possibility that STN modulations previously observed during stopping could be related to attentional processes associated with the presentation of an unexpected visual stimulus. GO and GF cues were preceded by a variable fixation period (range: 500-1500ms) and vanished after button press or after 1000 ms. "Continue" and STOP cue disappeared after 500 ms or after button press, in case of incorrect responses.

To maintain high attentional and motivational level, a feedback stimulus appeared 1000 ms after each trial to indicate success or failure to patients in the current trial. Successful trials were accompanied by a score increase of 1 point for GO, GF and GC trials and of 3 points for STOP trials. Unsuccessful trial feedbacks consisted of losing 1 point for GO, GF and GC trials and of 3 points for STOP trials, respectively. Note that the reward magnitude was higher during STOP trials because we wanted to match the sum of rewards that can be obtained across all trials between STOP and GO trials to avoid behavioural strategies that would only focus on GO/GF or GC trials to maximize overall reward magnitude. During feedback, both scores increase/decrease in the current trial and the total of points won previously were displayed.

The ability to stop a response is related to the SSD value (the longer the SSD, the more difficult it is to stop). The SSD was varied from trial to trial to adjust task difficulty using a staircase procedure: if subjects succeeded in withholding the response in a STOP trial, the SSD increased by 50 ms; if they failed, SSD decreased by the same amount of time. The staircase procedure ensured that the subjects

would succeed in withholding their response in around 50% of the stop trials. The initial SSD was based on results obtained from a training session that preceded the electrophysiological study ( $130 \pm 21$  SST trials performed by each subject during training). STOP trials were divided between Successful STOP and Unsuccessful STOP trials.

Patients performed 4 to 5 blocks of trials containing 190 trials each (100 GO, 30 STOP, 30 GF and 30 GC). Trial order was pseudo-random and pooled in successive random sequences of 12 trials (using 3 STOP, 3 GF, 3 GC and 3 GO trials). An additional constraint was that a STOP trial could never be followed by another STOP trial, with one exception to this rule for each block of 190 trials to make sure that the subject was unaware of the design of the task.

Computational models have described the neural processes underlying the SST as a 'horse race' between GO and STOP processes evolving independently over time, whatever comes first determining the outcome of the action. To isolate reactive inhibition signals during the SST, we contrasted trials during which patients had to stop a prepared response (Successful STOP trials) to trials during which the STOP process was absent (GO trials). This comparison has been previously used to isolate reactive inhibition activities (Aron and Poldrack, 2006; Hanes et al., 1998; Ray et al., 2011). Furthermore, according to predictions from the horse race model, the slowest GO responses (50 % slower GO trials: Latency-Matched-GO trials) would have led to a successful inhibition if a stop signal had occurred during these trials (Ray et al., 2011; Verbruggen and Logan, 2008). For this reason, we compared the STN activity between the 50 % slower GO trials (Latency-Matched-GO) and Successful STOP trials to test the functional role of STN during reactive stopping. However, because Successful STOP and Latency-Matched-GO trials differed in terms of visual stimulation (Figure 1B), we also contrasted Successful STOP and Unsuccessful STOP trials to exclude the possibility that STN modulations during reactive stopping was driven by differences in visual stimulation. To summarize, comparison of activity between Successful STOP trials (trials with inhibition in response to a STOP cue) and Latency-Matched-GO trials, and between Successful STOP trials and Unsuccessful STOP trials, allowed us to determine the time course of reactive stopping activity. In contrast, comparison of STN activity between GO trials (trials with a preparation to stop component) and GF trials (trials without preparation to stop) centered on GO cue allowed us to determine the time course of proactive

inhibition activity. Finally, comparison of activity between Successful STOP and GO Continue trials (trials with an unexpected stimulus) allowed us to examine attentional capture effects.

## 2.4 Data analysis

Response accuracy (% of correct trials) and reaction time (RT) were computed for every trial type. In addition, patient's inhibitory performance was estimated using the stop signal reaction time (SSRT), which was computed by subtracting the average SSD value to average GO reaction time (Logan et al., 1984; Verbruggen and Logan, 2008). To quantify the level of proactive inhibition, we computed the preparation cost by subtracting the mean reaction time of GF trials from the mean reaction time of GO trials (Chikazoe et al., 2009).

Electrophysiological analyses were performed using custom Matlab (The MathWorks) routines used previously by our group (Bastin et al., 2013a; Bastin et al., 2012; Bastin et al., 2013b). The first step was to select one contact-pair within the motor STN of each hemisphere. For that purpose, under the assumption that  $\beta$ A is the intrinsic rhythm of parkinsonian STN (Chen et al., 2006; Kuhn et al., 2005; Kuhn et al., 2004), we selected the contact-pair (among the 3) that showed a clear peak of spectral power in the  $\beta$ A during fixation (peak above mean + 1.96 std of the 5-200 Hz power spectrum) and that exhibited the largest decrease of  $\beta$ A during motor responses. STN contacts presenting more than 50 % trials with artifacts (peak-to-peak amplitude in the raw recordings above 50  $\mu$ v) were rejected from the analysis. One patient presented a right STN electrode with no contact eligible for analysis: this STN side was not included in further analyses. In total, 23 motor STN contacts were selected from the 12 patients (12 on the left side, 11 on the right side). LFPs during trials were extracted around stimuli of interest using 4s epochs centered on each event. Artifacts were rejected if the peak-to-peak amplitude during a trial exceeded a threshold of 50  $\mu$ v (using this criteria,  $7 \pm 2$  % of trials were rejected).

The main focus of our study was on the  $\beta$  frequency band. However, to study the possibility that other frequency bands could be modulated during the task, time frequency analysis of LFP power was also used to quantify STN modulations during reactive and proactive inhibition, based on a standard time-



frequency wavelet decomposition. For each trial, the signal  $s(t)$  was convolved with a complex Morlet wavelet  $w(t, f_0)$  defined as:  $w(t, f_0) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} A \exp(-t^2/2\sigma_t^2) \exp(2i\pi f_0 t)$ , with  $\sigma_f = 1/2\pi\sigma_t$ . We used a wavelet family with cycle number set to 7 (i.e.  $f_0/\sigma_f = 7$ ). The square norm of the convolution results in a time-varying representation of spectral power given by:  $P(t, f_0) = |\omega(t, f_0) \otimes s(t)|^2$ . The investigated frequency range was 1–150 Hz. Then, single trial time-frequency maps were normalized for each frequency band by computing percentage of mean baseline power. The baseline used for each trial was the full visual fixation epoch that preceded each event (Figure 1, the duration of the baseline ranged from 500 to 1500 ms). Finally, time frequency maps for each trial type were averaged and submitted to statistical analyses at the group level (see below).

Because we had strong prior hypotheses on the frequency of interest, we then focused all analyses on the time-course of  $\beta$  band activity (13-35 Hz). To estimate  $\beta$ A responses, LFP signals were bandpass filtered in 23 successive 1-Hz-wide frequency bands (e.g., 23 bands from [13–14 Hz] to [34–35 Hz] using a zero phase shift non causal finite impulse filter with 0.5 Hz roll-off). The envelope of each bandpass filtered signal was computed with a time resolution of 0.5 ms using Hilbert transform. The envelope amplitude was then divided by its mean across the entire recording session and scaled by a factor 100 to express changes of  $\beta$ A in percentages of the mean. Finally, the normalized envelope signals computed for each consecutive frequency band (e.g., 23 bands of 1 Hz intervals between 13 and 35 Hz) were averaged together to provide one single time-course (the  $\beta$ A) across the entire session. This time series of  $\beta$ A was epoched for each trial (4 seconds time window centered on the stimulus of interest).

For each STN contact, a significant modulation of  $\beta$ A evoked by GO, GF, GC and Successful STOP trials was identified if the  $\beta$ A response was significantly above the level of  $\beta$ A observed during a 500 ms prestimulus baseline (5 % significance threshold, mean baseline  $\beta$ A  $\pm$  1.96 std). We also estimated the onset latency and peak latency of significant  $\beta$ A modulations. To compute the onset latency of  $\beta$ A response for each trial type of interest, we used change point analyses (Gallistel et al., 2004). Change point is a recursive algorithm using cumulative sum charts to detect remarkable change in the time series. First, the algorithm computes for each point the deviations of every earlier point. The point for

which the deviation is maximal relative to each point analyzed is defined as a putative change point. Second, it computes the strength of evidence that the deviation seen at the putative change point exceed the decision criterion ( $p < 0.01$ , Kolmogorov Smirnov test). To avoid violation of the assumption of independent errors,  $\beta A$  was downsampled to 200 Hz and data points were pooled in groups of 5 for onset calculation.  $\beta A$  response onset was thus calculated with a temporal precision of  $\pm 25$  ms.

When comparing Successful STOP trials and Unsuccessful STOP trials or GC trials, we quantified modulations of STN  $\beta A$  stimulus-locked to the GO cue and modulations of STN  $\beta A$  stimulus-locked to the second stimulus (STOP or CONTINUE cue).

The latency of the peak of  $\beta A$  response was defined as the time point at which the  $\beta A$  modulation reached its maximum. The onset latency at which the  $\beta A$  response during Successful STOP trials started to significantly differ from activity in Latency Matched Go or Unsuccessful STOP trials was determined using two steps: we first computed the Successful STOP - Latency Matched Go and Successful STOP - Unsuccessful STOP difference (in terms of  $\beta A$  in the STN). Secondly, we estimated the time point at which this  $\beta A$  difference from GO cue significantly differed from zero, using a threshold that was set using the average  $\beta A$  measured during a 500 ms pre-stimulus time period. ( $\pm 1.96$  S.D.).

We added an additional constraint that the effect duration had to exceed the significance threshold for at least 100 ms in order to avoid false positive estimates. Finally,  $\beta A$  measured in a time interval separating the GO cue onset and the peak of  $\beta A$  response was computed in all subjects, separately during GO and GF trials. The difference in  $\beta A$  between GF and GO trial types was termed “Preparation to Inhibit Effect”. In addition,  $\beta A$  during a 600 ms time interval preceding response onset was also used to compare GO and GF trials. This second analysis was used to exclude the possibility that RT differences in these conditions could bias the preceding electrophysiological analysis.

## **2.5 Statistical analyses**

Statistical analyses on time frequency maps (multiple unpaired t-tests) were carried out using built-in functions of the Statistical Parametric Mapping (SPM) software for EEG (Kiebel et al., 2005). To avoid

false positive detection due to sharp transients in time and frequency axes, clusters in the time-frequency domain were considered as significant if task-related modulations exceeded the statistical threshold at least during 50 ms in a frequency range larger than 2 Hz.

Statistical analyses for behavioral measures and  $\beta$ A responses were carried out using Graph-Pad (Graphpad Software). Repeated measures ANOVA were followed with a post-hoc Tukey test where within conditions comparison was necessary. Non parametric tests (Friedman tests followed by post-hoc Dunn test) were used, when necessary (if data was not normally distributed or if variances were not homogeneous). When only two types of trials were compared, we used paired t-tests or Wilcoxon matched paired rank tests. The significance of correlations was assessed using Pearson's correlation test or Spearman's correlation test when necessary (if data was not normally distributed). The statistical level of risk chosen in this study was 5 %.

### **3 Results**

#### **3.1 Behavioral results**

Patients performed the task accurately (mean success rate was  $92 \pm 2$  % in GO trials and  $50 \pm 3$  % in STOP trials.). As expected, the accuracy during STOP trials was significantly lower than during GO trials (Friedman's test performed on success rates with factor trial Type [GO, GF, GC, Unsuccessful STOP];  $F(11,3)=30.28$ ,  $p<0.0001$ ; Dunn's post-hoc test:  $p=0.0124$ ). The accuracy observed during GC trials ( $85 \pm 5$  %) and GF trials ( $96 \pm 1$  %) was not significantly different from accuracy observed during GO trials (Dunn's post-hoc test GO versus GC,  $p=0.99$  and GO versus GF,  $p=0.1315$ ). Patient's RTs were significantly faster during GF trials than during both GC and GO trials (Figure 1B;  $F(11,3)=21.53$ ,  $p<0.0001$ ; Tukey post-hoc tests: GF versus GO :  $p=0.0106$ ; GF versus GC :  $p=0.0329$ ). The cost of the "preparation to stop" component, measuring the level of proactive inhibition was  $70 \pm 10$  ms. No significant difference in RT was observed between GC and GO trials thus demonstrating that in these trials no inhibition was triggered by the "continue" signal (Tukey post-hoc tests:  $p=0.4875$ ). The SSRT was on average  $402 \pm 22$  ms and the mean SSD was  $227 \pm 28$  ms. Our behavioral results are compatible with the assumption of go and stop processes independence

(Logan and Cowan, 1984), because reaction times measured during GO trials did not correlate with patient's SSRT ( $r(11)=0.47$ ,  $p=0.123$ ) and reaction times during Unsuccessful STOP trials were significantly shorter than reaction times during GO trials (ANOVA:  $F(11,3)=21.53$ ,  $p<0.0001$ ; Tukey post-hoc test  $p=0.0001$ ). Overall, patients accurately performed the modified SST and behavioral performances were similar to those observed in previous studies with PD patients (Gauggel et al., 2004; Obeso et al., 2011; Ray et al., 2009).

### **3.2 Task-related STN modulations during inhibition**

We first quantified task-related STN activities using time-frequency analyses (Figure 2). To unmask processes underlying reactive inhibition, successful STOP trials were compared to Latency Matched GO (50% slowest go trials, see methods). We found that a decrease of  $\beta A$  occurred after the GO signal during both conditions. However, the magnitude of the decrease was significantly lower during Successful STOP trials than during GO trials at latencies ranging from 560 to 1085 ms (paired t-test,  $p<0.05$  uncorrected for multiple comparison). This effect no longer reached significance after the False Discovery Rate correction for multiple comparisons (Genovese et al., 2002). To examine proactive inhibition, we compared GO trials and GO fast trials. This contrast did not reach significance. No difference of response was observed in other frequency bands. We thus further examined the time course of STN  $\beta A$  with more extended analyses presented below.

### **3.3 $\beta A$ is rapidly modulated during reactive inhibition**

We examined if the time course of STN  $\beta A$  supported our hypothesis of STN implication during reactive inhibition. Hence, if the STN behaves like a brake to quickly suppress inappropriate responses, its activity should differentiate between Successful STOP and Latency-Matched-GO trials before the SSRT. We observed that  $\beta A$  significantly decreased during both Successful STOP and Latency Matched Go trials in 21 out of 23 recorded STN sides (Figure 3A). Next, we compared the temporal profile of  $\beta A$  response evoked by Successful STOP and Latency-Matched-GO trials in these contact-pairs (Figure 3A). We first quantified the onset latency and the peak latencies of the  $\beta A$  decrease for each selected STN contact-pair. The peak latency occurred significantly earlier during

Successful STOP than during Latency-Matched-GO trials (Figure 3E; respectively  $474 \pm 37$  ms vs.  $727 \pm 37$  ms relative to the GO cue;  $t(20)=7.104$ ,  $p=0.0001$ ). Moreover, when calculated relative to the STOP cue, the peak latency of STN activity significantly preceded the SSRT during Successful STOP trials (Figure 3E;  $t(20)=3.84$ ,  $p=0.001$ ), while occurring after the STOP cue ( $t(20)=6.661$ ,  $p<0.0001$ ). The peak amplitude of  $\beta A$  was also significantly reduced during Successful STOP trials compared to Latency-Matched-GO trials (respectively  $-8 \pm 0.9$  % vs.  $-10 \pm 1.3$  %;  $t(20)=3.213$ ,  $p=0.004$ ). Conversely, the onset latency of  $\beta A$  decrease was not statistically different between Latency-Matched-GO and Successful STOP ( $-89 \pm 44$  ms vs.  $-218 \pm 65$  ms; paired student t-test:  $t(20)=1.70$ ,  $p=0.1063$ ).

To further examine the timing of STN activity during reactive stopping, we computed the onset latency at which the STN activity started to significantly differ between Successful STOP and Latency-Matched-GO trials (Figure 3C, see methods,  $n=21$  STN showing a significant difference). The relative  $\beta A$  increase during Successful STOP trials started to become significant  $290 \pm 42$  ms after the STOP cue ( $t(20)=6.989$ ,  $p<0.0001$ ), and occurred  $110 \pm 39$  ms before the SSRT ( $t(20)=2.786$ ,  $p=0.0114$ ; Figure 3G). These results suggest that the interruption of  $\beta A$  decrease could reflect a fast “stop signal” in the STN during reactive stopping, interrupting the motor related  $\beta A$  decrease.

One alternative interpretation to these results is that the occurrence of STOP cue during Successful STOP could account by itself for the early interruption of  $\beta A$  decrease, *e.g.* reflecting an oddball effect. We ruled out this possibility by comparing  $\beta A$  during Successful STOP and Unsuccessful STOP trials. Analyses of STN  $\beta A$  stimulus-locked to the GO cue revealed qualitatively similar results: the peak latency of  $\beta A$  decrease occurred earlier during Successful STOP ( $W(20)=-160$ ,  $p=0.0057$ ) and the peak amplitude of  $\beta A$  decrease was lower during Successful STOP ( $t(20)=5.842$ ,  $p<0.0001$ ).

Analyses locked to the STOP cue confirmed that the decrease of  $\beta A$  was of lower amplitude and was interrupted at a significantly earlier latency during successful than during unsuccessful stopping (Figure 3B). The peak latency of  $\beta A$  occurred significantly earlier during Successful STOP than

during Unsuccessful STOP trials (peak latency was respectively  $233 \pm 41$  ms vs.  $316 \pm 42$  ms relative to the STOP cue; Wilcoxon test:  $W(20)=-149$ ;  $p=0.0101$ ). The peak amplitude of  $\beta A$  relative to the STOP cue was also significantly reduced during successful STOP trials as compared to unsuccessful STOP trials (respectively  $-7 \pm 0.8$  % vs.  $-12 \pm 1.3$  %;  $t(20)=5.35$ ,  $p<0.0001$ ). Note that the onset latency of  $\beta A$  decrease relative to the STOP cue was not significantly different ( $-447 \pm 81$  ms during Successful STOP and  $-557 \pm 68$  ms during Unsuccessful STOP,  $t(20)=1.281$ ,  $p=0.2148$ ). We computed the onset latency at which the STN activity started to significantly differ between Successful STOP and Unsuccessful Stop (Figure 3D). The onset of the relative  $\beta A$  increase measured through the difference between Successful STOP and Unsuccessful STOP trials relative to the STOP cue significantly preceded the SSRT ( $t(21)=9.515$ ,  $p<0.0001$ ).

Secondly, we compared the pattern of  $\beta A$  activity during STOP and GO “continue” (GC) trials, because GC trials were designed to test the attentional capture hypothesis (Sharp et al., 2010). We found that  $\beta A$  decrease during GC trials started at a latency that was not significantly different from Successful STOP trials ( $t(20)=1.28$ ,  $p=0.54$ ). The peak amplitude of the  $\beta A$  decrease during Successful STOP was significantly lower than during GC (Figure 4B; respectively  $-7 \pm 0.8$  % vs.  $-9.6 \pm 1$  %;  $t(20)=4.79$ ,  $p<0.001$ ) and  $\beta A$  decrease was interrupted at a significantly earlier latency during Successful Stop trials (Wilcoxon test,  $W(20)=-131$ ;  $p=0.0239$ ).

### **3.4 $\beta A$ modulation during the preparation to stop predicts inhibitory performances**

To test the possibility that the STN could also mediate proactive inhibition signals (Chikazoe et al., 2009; Aron, 2011), we compared trials during which patients prepared themselves to potentially suppress inappropriate responses (GO trials) to trials during which they were sure that no STOP signal would occur (GF trials). If STN plays an active role during proactive inhibitory control, we should observe a tonic modulation of  $\beta A$  when proactive inhibitory control is needed. We indeed found a significant  $\beta A$  decrease during both GF and GO trials for all 23 STN contacts (Figure 4A). Moreover, the amplitude of the peak of the  $\beta A$  decrease was significantly higher during GF trials than during GO

trials ( $-11.1 \pm 1.4\%$  vs.  $-9.7 \pm 1.2\%$ , respectively;  $t(22)=3.102$ ,  $p=0.0052$ ; Figure 4E), whereas neither the latency at which the  $\beta A$  peak occurred ( $t(22)=0.5307$ ,  $p=0.60$ ) nor the onset latency of  $\beta A$  decrease ( $W(22)=1.489$ ,  $p=0.1358$ ) were statistically different between GF and GO trials. This demonstrates that  $\beta A$  decrease when subjects prepare to inhibit their response is less pronounced compared to when this "hold your horse" signal is absent. Next, we calculated the average  $\beta A$  from GO/GF cues to the peak of the  $\beta A$  decrease, *i.e.* during a time interval lasting on average  $573 \pm 29$  ms. This analysis confirmed that the magnitude of  $\beta A$  decrease was significantly greater during GF than during GO trials (Figure 4C;  $t(22)=2.39$ ,  $p=0.0259$ ). In addition, the difference of STN activity during GF and GO trials during this time interval (the "preparation to stop effect", Chikazoe et al., 2009) was negatively correlated with the SSRT ( $n=22$ ;  $r=-0.5251$ ,  $p=0.0101$ ). This demonstrates that STN modulations during proactive inhibitory control predicted inhibitory performance of subjects: the higher the level of  $\beta A$  in the STN during the preparation to stop, the lower the SSRT (Figure 4D). To exclude the possibility that differences of reaction times between GF and GO could explain this difference, we ran a control analysis using button presses as triggers during GO and GF trials (see methods). Differences in  $\beta A$  between GO and GF trials measured in the 600 ms time interval preceding button presses was qualitatively similar. We found that the magnitude of the decrease of  $\beta A$  was larger in GF compared to GO trials ( $-5.5$  vs  $-4.9\%$  respectively,  $W(22)=161$ ;  $p=0.015$ ), and the magnitude of this difference predicted subjects' inhibitory performance ( $n=22$ ;  $r=-0.4279$ ,  $p=0.0417$ ).

To examine the reliability across patients of the relationship found between the preparation to stop effect and SSRT, we averaged across each patients' hemispheres the data ( $n=12$  patients). This re-analysis revealed that the correlation was even stronger using this procedure ( $n=12$ ;  $r=-0.664$ ;  $p=0.018$ ). However, the correlation no longer reached significance when the time interval preceding button presses was used, after pooling left and right STN data ( $n=12$ ;  $r=-0.44$ ;  $p=0.148$ ), because the statistical power became too low.

#### 4. Discussion

The main finding of this study is that the temporal dynamics of STN activity dissociates two forms of executive processes, namely reactive and proactive inhibitory signals. We showed that the decrease of  $\beta$ A in the STN, observed during GO trials, is prematurely interrupted during reactive stopping (Successful STOP trials) at a latency that precedes the SSRT by  $\sim$ 100-150 ms. This result is in agreement with the hypothesis that the STN plays a central role in the stopping network to quickly suppress inappropriate motor responses (Aron and Poldrack, 2006; Frank et al., 2007; Pouget et al., 2011). Furthermore, we showed that the STN is modulated by proactive inhibitory control (*i.e.* during the preparation to inhibit a response), and we demonstrate that the amplitude of this modulation predicts subject's reactive stopping performance and last  $\sim$ 550 milliseconds (*i.e.* the time interval between GO cue onset and the onset of  $\beta$ A peak). Those findings suggest the existence of two distinct temporal dynamics mediating distinct forms of executive control functions. In that case, the quick interruption of  $\beta$ A decrease following a STOP cue may mediate reactive inhibitory signals whereas the relative increase of  $\beta$ A observed when subjects prepared themselves to eventually inhibit their responses may reflect a proactive inhibitory readiness signal used to optimize performance of basal ganglia outflow (Aron, 2011; Ballanger et al., 2009; Chikazoe et al., 2009).

Before developing further the theoretical impact of our findings, let us consider some of the limitations inherent to studies with PD patients. Because PD has been associated with increased  $\beta$ A in the sensorimotor STN (Brown and Williams, 2005; Trottenberg et al., 2007; Zaidel et al., 2010), whether the task-related modulations of STN activity we observed are physiological or rather represent enhanced beta activity primarily related to parkinsonism remains controversial. Two arguments suggest that it seems likely that this study reflect modulations of the STN close to physiological activity: first, we recorded PD patients in ON-drug condition when they had relatively little parkinsonian signs (UPDRS ON Levodopa as low as  $12.8 \pm 2/108$ ) and it is well-known that



dopaminergic medication tends to normalize STN neuronal activity (Levy et al., 2002). Second, we used an experimental design where each patient was its own control, so that task-related activities are unlikely to solely reflect the pathological state of PD patients.

#### **4.1 Reactive inhibition is supported by a fast interruption of $\beta$ A decrease in the STN**

We found a quick interruption of  $\beta$ A decrease in the STN during reactive inhibition. We hypothesize that it might reflect a fast brake signal used in the cortico-basal ganglia circuitry to stop inappropriate responses (Aron and Poldrack, 2006; Frank et al., 2007; Swann et al., 2011). Previous neurophysiological work in monkeys showed that signals enabling the switching from a reactive to a more controlled behavior are produced by some STN neurons at a latency of about 70 ms before the switch reaction time (Isoda and Hikosaka, 2008). In humans, the neuronal latency of the reactive stopping signal within the STN remains unclear, despite several reports showing significant  $\beta$ A modulations during reactive inhibition in the STN (Alegre et al., 2012; Kuhn et al., 2004; Ray et al., 2011). Although variations of STN activity in the beta band underlying response inhibition mechanisms were previously reported (Alegre et al., 2012; Isoda and Hikosaka, 2008; Ray et al., 2011), to our knowledge, this study is the first that precisely measures the time course of reactive inhibitory signals in the human STN and demonstrate that the timing of STN activity was early enough to support reactive inhibitory function.

This result also translates to a subcortical structure the previous observation that  $\beta$ A increases in the inferior frontal gyrus (IFG) during stopping, at a similar latency before SSRT (Swann et al., 2009). Anterograde tracers into STN pre-motor, limbic and associative areas have demonstrated the existence of a hyperdirect projection from these areas (Haynes and Haber, 2013), in addition to the hyperdirect motor loop (Monakow et al., 1978; Nambu et al., 1996). This suggests a major role of the hyperdirect premotor cortex – subthalamic entry to the basal ganglia relaying control on basal ganglia outflow in cognitive, limbic and motor activities. We speculate that  $\beta$ A selectively involved during reactive stopping could reflect a rapid communication between the prefrontal cortex and the STN via the

hyperdirect loop (Hauser et al., 2007). Previous studies indicated that stopping inappropriate responses strongly involve the STN and might underlie its critical role in controlling impulsivity and in suppressing unwanted ballistic movements (Baunez et al., 1995; Crossman et al., 1984; Frank et al., 2007; Jahanshahi et al., 2000). In addition, bilateral STN high frequency stimulation improves inhibitory performance by shortening the SSRT (Swann et al., 2011b; van den Wildenberg et al., 2006), while increasing  $\beta$ A in the right frontal cortex (Swann et al., 2011). These results support the hypothesis that cortical-STN communication in the beta band could implement reactive inhibitory processes (Swann et al., 2011). Our study provides a missing link between these previous findings by demonstrating that specific stopping responses in the STN are exhibited at short latencies, exactly as one would expect if the STN acts as a brake in the motor network by mediating a fast stopping signal through a relative increase of beta band oscillations power.

Because the SST requires subjects to attend to the stimulus (in addition to inhibit the prepared action), and because animal studies have demonstrated attentional capture deficits after STN lesions (Baunez et al., 1995; Chudasama et al., 2003; Frank et al., 2007; Jahanshahi et al., 2000), STN responses during the SST could also reflect a form of attentional capture by rare, yet behaviorally relevant, stimuli (oddball effect). To rule out this alternative interpretation of the early relative increase of  $\beta$ A observed during reactive stopping, we used an experimental condition that was specifically developed to address this possible confound (Sharp et al., 2010).

Our results show that attentional capture could not explain the reactive stopping effect as our comparison between Successful STOP and GO Continue trials was highly significant: this clearly ruled out the possibility that the early interruption of  $\beta$ A decrease observed during stopping was induced by a simple oddball effect. Moreover, this early interruption of  $\beta$ A was highly selective, since it was also absent during Unsuccessful STOP trials. This findings contradict results from a previous study (Ray et al., 2011) and might merely reflect a difference of statistical power (in this study, more patients were included and each patients completed a higher number of trials).

#### **4.2 Proactive inhibition is supported by a sustained increase of $\beta A$**

This study demonstrates that  $\beta A$  was higher in the STN when patients had to prepare to inhibit a response, during proactive inhibition, and that proactive signals may facilitate reactive stopping when it becomes necessary. This finding supports the hypothesis that when subjects face with a situation where response caution is needed, the STN triggers a "hold your horse" signal to get more time in order to select the appropriate action (Frank et al., 2007). This interpretation is in line with previous neuroimaging, behavioral and clinical validations of this model: STN activation is higher during slower and more accurate decisions (van Maanen et al., 2011), and disrupting STN activity through high frequency stimulation promotes impulsive behaviour and decreases proactive inhibitory control (Baunez et al., 1995; Frank et al., 2007; Jahanshahi et al., 2000).

Our findings further support this hypothesized role of the STN in proactive inhibition, with the additional information that the strength of this proactive signal improved reactive stopping performance. This is in line with previous fMRI studies linking pre-activation of the stopping network and improvement of reactive inhibition (Chikazoe et al., 2009; Jahfari et al., 2010). We therefore propose that the neuronal mechanism observed during the preparation to inhibit could correspond to a pre-activation of the STN when subjects anticipate the possibility that they could have to inhibit their response in a near future.

#### **5. Conclusion**

To sum up, our results demonstrate the existence of at least two different temporal dynamics in the STN, implementing two forms of executive control functions: whereas reactive stopping signals are supported by early STN responses, proactive stopping signals are mediated by a more sustained STN activity that also predicts subjects' inhibitory performances during the SST.

**Acknowledgements:** The authors would like to thank all patients for their participation; We thank Alexandre Krainik, Andrea Kistner, Nathalie Chivoret and Manik Bhattacharjee for their invaluable help. This study was funded by Grenoble University Hospital (project DRCI 2010 IP-ESCP). The authors declare no competing financial interests. JPL was supported by the LABEX CORTEX (ANR-11-LABX-0042) of Université de Lyon, within the program "Investissements d'Avenir" (ANR-11-IDEX-0007)

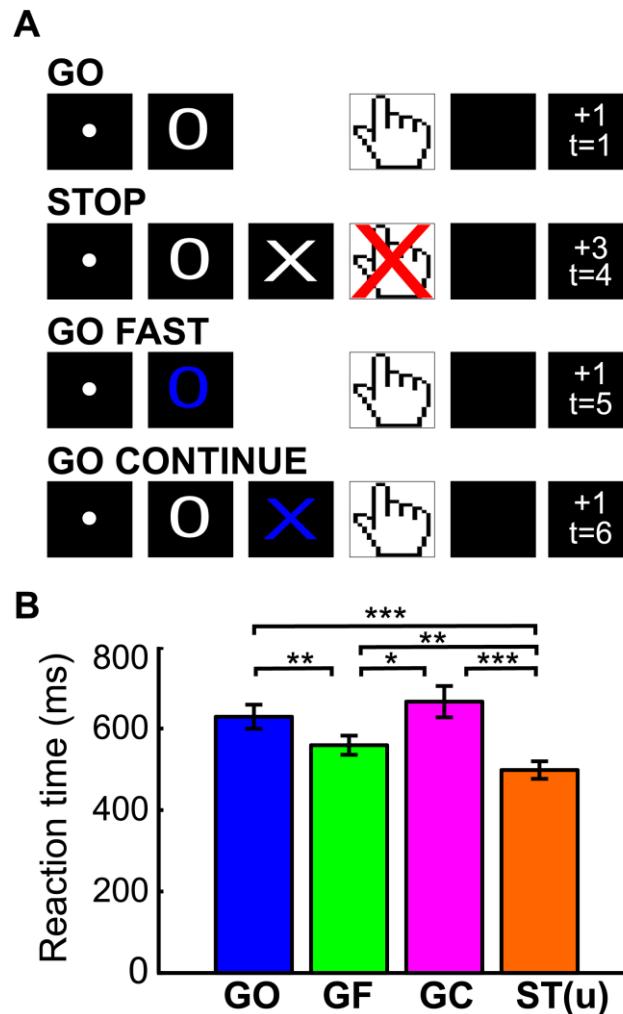
## References

- Alegre M, Lopez-Azcarate J, Obeso I, Wilkinson L, Rodriguez-Oroz MC, Valencia M, et al. The subthalamic nucleus is involved in successful inhibition in the stop-signal task: a local field potential study in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2012; 239: 1-12.
- Aron AR. From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry* 2011; 69: e55-68.
- Aron AR, Poldrack RA. Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 2006; 26: 2424-33.
- Ballanger B, van Eimeren T, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Boulinguez P, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Ann Neurol* 2009; 66: 817-24.
- Bastin J, Committeri G, Kahane P, Galati G, Minotti L, Lachaux JP, et al. Timing of posterior parahippocampal gyrus activity reveals multiple scene processing stages. *Hum Brain Mapp* 2013a; 34: 1357-70.
- Bastin J, Lebranchu P, Jerbi K, Kahane P, Orban G, Lachaux JP, et al. Direct recordings in human cortex reveal the dynamics of gamma-band [50-150 Hz] activity during pursuit eye movement control. *Neuroimage* 2012; 63: 339-47.
- Bastin J, Vidal JR, Bouvier S, Perrone-Bertolotti M, Benis D, Kahane P, et al. Temporal Components in the Parahippocampal Place Area Revealed by Human Intracerebral Recordings. *J Neurosci* 2013b; 33: 10123-10131.
- Baunez C, Nieoullon a, Amalric M. In a rat model of parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *J Neurosci* 1995; 15: 6531-41.
- Benabid A-L, Wallace B, Mitrofanis J, Xia C, Piallat B, Fraix V, et al. Therapeutic electrical stimulation of the central nervous system. *Comptes rendus biologies* 2005; 328: 177-86.
- Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; 8: 67-81.
- Brown P, Williams D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 2510-9.
- Chabardes S, Polosan M, Krack P, Bastin J, Krainik A, David O, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: Subthalamic Nucleus Target. *World Neurosurg* 2012.
- Chen CC, Pogosyan A, Zrinzo LU, Tisch S, Limousin P, Ashkan K, et al. Intra-operative recordings of local field potentials can help localize the subthalamic nucleus in Parkinson's disease surgery. *Exp Neurol* 2006; 198: 214-21.
- Chikazoe J, Jimura K, Hirose S, Yamashita K-i, Miyashita Y, Konishi S. Preparation to inhibit a response complements response inhibition during performance of a stop-signal task. *J Neurosci* 2009; 29: 15870-7.
- Chudasama Y, Baunez C, Robbins TW. Functional disconnection of the medial prefrontal cortex and subthalamic nucleus in attentional performance: evidence for corticosubthalamic interaction. *J Neurosci* 2003; 23: 5477-85.
- Crossman AR, Sambrook MA, Jackson A. Experimental hemichorea/hemiballismus in the monkey. Studies on the intracerebral site of action in a drug-induced dyskinesia. *Brain* 1984; 107 ( Pt 2): 579-96.
- Frank MJ, Samanta J, Moustafa Aa, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 2007; 318: 1309-12.
- Gallistel CR, Fairhurst S, Balsam P. The learning curve: implications of a quantitative analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 13124-31.
- Gauggel S, Rieger M, Feghoff TA. Inhibition of ongoing responses in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 539-44.
- Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 2002; 15: 870-8.

- Hanes DP, Patterson WF, 2nd, Schall JD. Role of frontal eye fields in countermanding saccades: visual, movement, and fixation activity. *J Neurophysiol* 1998; 79: 817-34.
- Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessl A, Watts RL, Poewe W, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov. Disord* 2007; 22: 2409-17.
- Haynes WJ, Haber SN. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *J Neurosci* 2013; 33: 4804-14.
- Isoda M, Hikosaka O. Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement. *J Neurosci* 2008; 28: 7209-18.
- Jahanshahi M, Ardouin CMA, Brown RG, Rothwell JC, Obeso J, Albanese A, et al. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 1142-1154.
- Jahfari S, Stinear CM, Claffey M, Verbruggen F, Aron AR. Responding with restraint: what are the neurocognitive mechanisms? *J Cogn Neurosci* 2010; 22: 1479-92.
- Kiebel SJ, Tallon-Baudry C, Friston KJ. Parametric analysis of oscillatory activity as measured with EEG/MEG. *Hum Brain Mapp* 2005; 26: 170-7.
- Kuhn AA, Trottenberg T, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2005; 194: 212-20.
- Kuhn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, et al. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain* 2004; 127: 735-746.
- Levy R, Ashby P, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125: 1196-1209.
- Li CS, Yan P, Sinha R, Lee TW. Subcortical processes of motor response inhibition during a stop signal task. *Neuroimage* 2008; 41: 1352-63.
- Logan GD, Cowan WB, Davis KA. On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1984; 10: 276-91.
- Miyagi Y, Okamoto T, Morioka T, Tobimatsu S, Nakanishi Y, Aihara K, et al. Spectral analysis of field potential recordings by deep brain stimulation electrode for localization of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009; 87: 211-8.
- Monakow KH, Akert K, Künzle H. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Exp Brain Res* 1978; 33: 395-403.
- Nambu a, Takada M, Inase M, Tokuno H. Dual somatotopic representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci* 1996; 16: 2671-83.
- Obeso I, Wilkinson L, Casabona E, Bringas ML, Alvarez M, Alvarez L, et al. Deficits in inhibitory control and conflict resolution on cognitive and motor tasks in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2011; 212: 371-84.
- Pierrat B, Polosan M, Fraix V, Goetz L, David O, Fenoy A, et al. Subthalamic neuronal firing in obsessive-compulsive disorder and Parkinson disease. *Ann Neurol* 2011; 69: 793-802.
- Pillon B, Ardouin C, Damier P, Krack P, Houeto JL, Klinger H, et al. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55: 411-8.
- Pillon B, Dubois B, Lhermitte F, Agid Y. Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36: 1179-85.
- Pouget P, Logan GD, Palmeri TJ, Boucher L, Pare M, Schall JD. Neural basis of adaptive response time adjustment during saccade countermanding. *J Neurosci* 2011; 31: 12604-12.
- Ray NJ, Brittain JS, Holland P, Joundi RA, Stein JF, Aziz TZ, et al. The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: evidence from local field potential recordings in the human subthalamic nucleus. *Neuroimage* 2011; 60: 271-8.

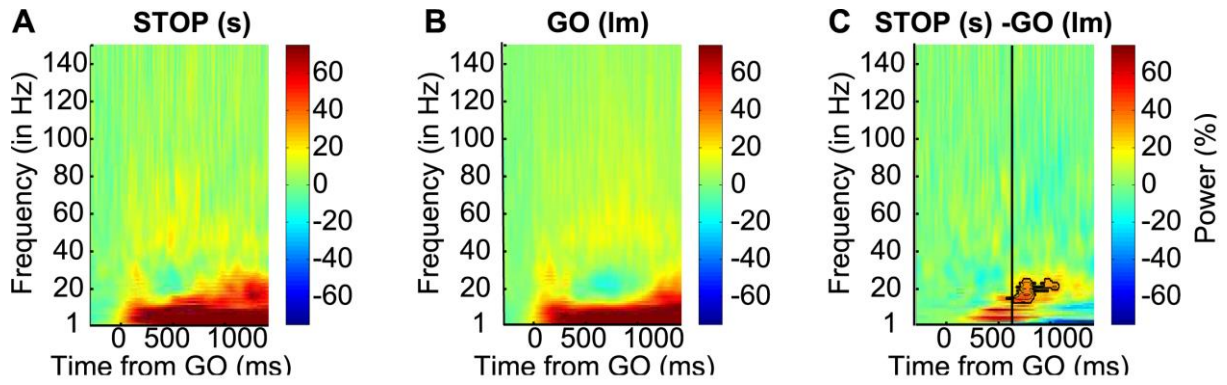
- Ray NJ, Jenkinson N, Brittain J, Holland P, Joint C, Nandi D, et al. The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: evidence from deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2009; 47: 2828-34.
- Schall JD, Godlove DC. Current advances and pressing problems in studies of stopping. *Curr Opin Neurobiol* 2012; 22: 1012-21.
- Sharp DJ, Bonnelle V, De Boissezon X, Beckmann CF, James SG, Patel MC, et al. Distinct frontal systems for response inhibition, attentional capture, and error processing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 6106-11.
- Swann N, Poizner H, Houser M, Gould S, Greenhouse I, Cai W, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus alters the cortical profile of response inhibition in the beta frequency band: a scalp EEG study in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2011; 31: 5721-9.
- Swann N, Tandon N, Canolty R, Ellmore TM, McEvoy LK, Dreyer S, et al. Intracranial EEG reveals a time- and frequency-specific role for the right inferior frontal gyrus and primary motor cortex in stopping initiated responses. *J Neurosci* 2009; 29: 12675-85.
- Trottenberg T, Kupsch A, Schneider GH, Brown P, Kuhn AA. Frequency-dependent distribution of local field potential activity within the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2007; 205: 287-91.
- van Maanen L, Brown SD, Eichele T, Wagenmakers EJ, Ho T, Serences J, et al. Neural correlates of trial-to-trial fluctuations in response caution. *J Neurosci* 2011; 31: 17488-95.
- Verbruggen F, Logan GD. Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends Cogn Sci* 2008; 12: 418-24.
- Zaidel A, Spivak A, Grieb B, Bergman H, Israel Z. Subthalamic span of {beta} oscillations predicts deep brain stimulation efficacy for patients with Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2010.

## Figure legends

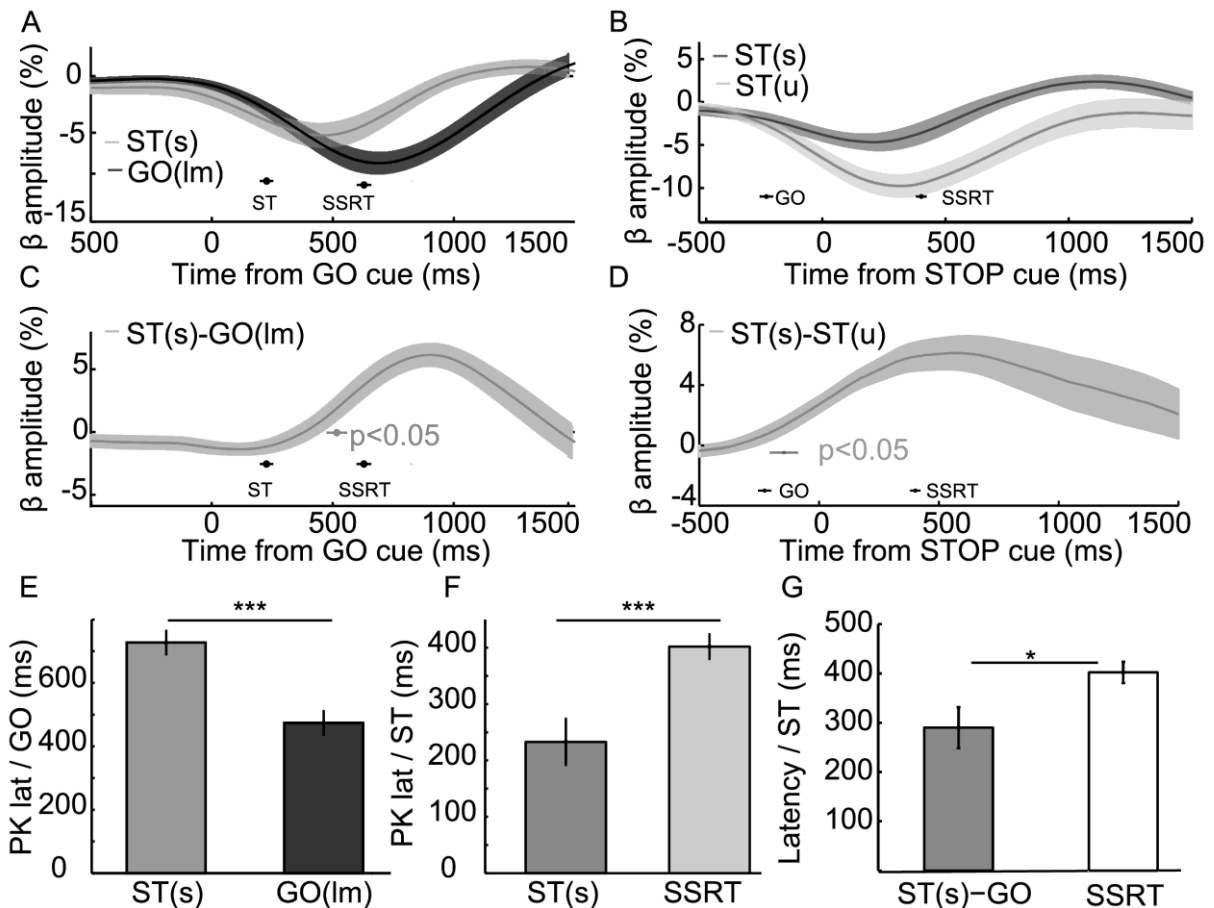


**Figure 1.** Stop signal task and behavioral results. A. The stop-signal task designed for the present study used four trial types (GO, GF, GC and STOP). Before each trial, a fixation point was used. During most of the trials, patients were required to press a button as fast as they could (GO, GF and GC trials). During a minority of trials, a STOP cue followed the GO cue (ST trials), instructing patients to withhold their response. During GF trials, the GF cue was never followed by a STOP Signal. During GC trials, an unexpected “continue” signal appeared after Go signal. At the end of each trial a feedback was presented (a score increase/decrease). B. Average across patients’ reaction times (RT) measured during the SST for GO, GF, GC and Unsuccessful STOP. Stars represent significant differences (repeated measure ANOVA followed by a Newman-Keuls post hoc test; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ ). Error bars represent  $\pm 1$  SEM.

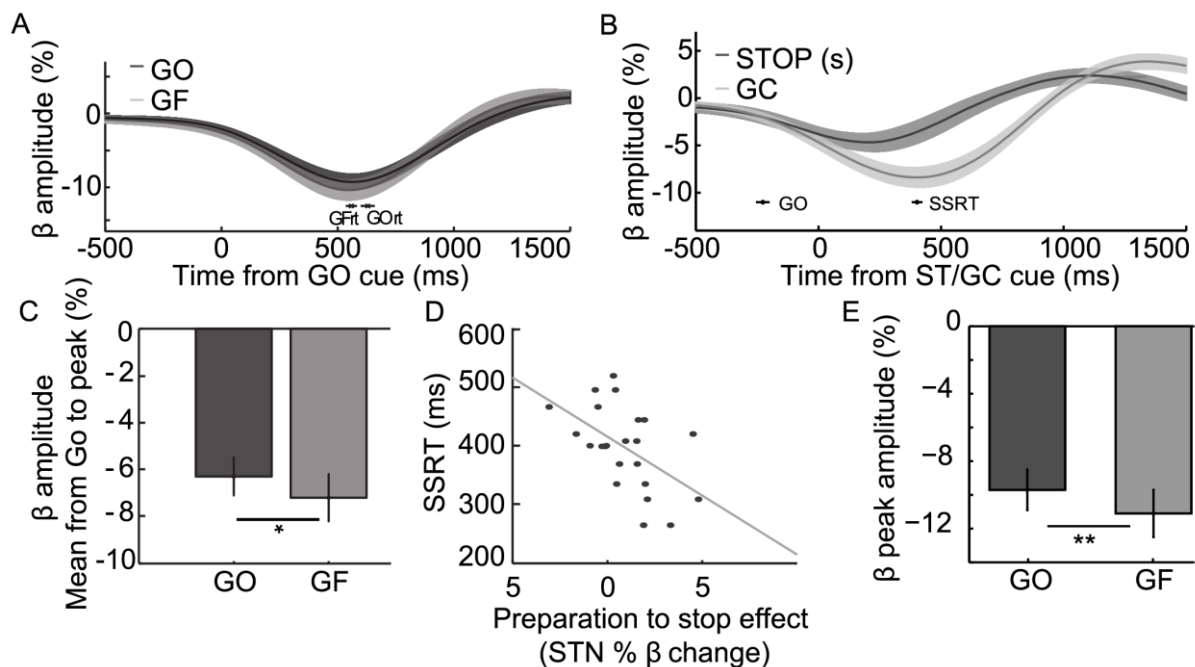




**Figure 2.** Grand-average time–frequency maps during reactive and proactive inhibition. A- C. Time-frequency maps during Successful STOP trials (A), Latency Matched Go Trials (B) and difference between STOP Success and Latency Matched Go trials (C). The trigger used was the GO cue (at  $t=0$  ms). Regions of the time-frequency maps where the difference reached significance are contoured ( $p<0.05$ , uncorrected for multiple comparison). Black vertical line materialize the SSRT.



panels A and C, black horizontal lines indicate mean (small dots)  $\pm$  1 SEM (horizontal lines) onsets of STOP cue (ST), SSRT. 0 ms represent the onset of the GO cue in panels A and C and shaded areas indicate  $\pm$  1 SEM. Grey horizontal line indicates the mean (small dot)  $\pm$  1 SEM (grey lines) onset at which the difference was significant. B. Grand average time course of STN  $\beta$ A across all recording sites (n=23 contact pairs) during Successful STOP and Unsuccessful Stop. D. Grand average time course of  $\beta$ A difference (Successful STOP – Unsuccessful Stop). In Panels B and D black horizontal lines indicate mean (small dots)  $\pm$  1 SEM (horizontal lines) onsets of GO cue (GO), SSRT. 0 ms represent the onset of the STOP cue E. Mean latency of the peak of  $\beta$ A decrease relative to GO cue for Latency Matched GO and STOP Successful. F. Mean latency of the peak of  $\beta$ A decrease in STOP successful trials relative to STOP cue compared to mean SSRT. G. Mean latency onset at which a significant difference Successful STOP – Latency Matched GO trials (ST(s)-GO) and Successful STOP - Unsuccessful STOP occurred relative to STOP cues and mean SSRT. Error bars represent  $\pm$  1 SEM in panels E, F and G and stars indicate a significant difference (paired t-tests: \*\*\* p<0.005; \*p<0.05).



**Figure 4.**  $\beta$ A during proactive inhibitory control predicts patients' inhibitory performances. A. Grand average (n= 23 contacts) time course of  $\beta$ A in the STN during GO and GF trials. B. Grand average (n= 23 contacts)  $\beta$ A in the STN, during STOP and GC trials. In panels A and B, black horizontal lines

indicate mean (small dots)  $\pm$  1 SEM (horizontal lines) RTs during each condition. 0 ms represent the onset of the GO/GF cues in panel A and ST/Continue signal in panel B. Shaded areas indicate  $\pm$  1 SEM. C. Average  $\beta$ A from GO cue to peak  $\beta$ A decrease during GO and GF trials. D. Correlation between “preparation to inhibit effect” (difference of  $\beta$ A between GO and GF trials) and SSRT. E. Average amplitude of the peak of the  $\beta$ A decrease during GO and GF trials. Stars indicate significant difference (\* $p$ <0.05 \*\* $p$ <0.01).

**Table 1:** Patients demographics and clinical details. R: Right; L: Left.

Patient	Gender	Age at surgery (years)	Disease duration (years)	UPDRS		Mattis Dementia Score	Frontal Score	L DOPA daily dose (DOPA Equivalent)	Laterality
				On L-DOPA	Off L-DOPA				
1	F	69	18	13	35.5	144	50	1030	R
2	F	68	13	9	41	138	44.9	625	R
3	M	59	7	8	32	130	27.3	525	R
4	F	61	12	11	39	137	47.4	1235	L
5	M	70	6	31	47	140	32.8	320	R
6	M	54	11	10	49.5	143	41.8	2750	R
7	M	47	14	11	48	138	42.25	320	R
8	F	46	10	6.5	31	142	48.5	300	L
9	F	59	11	6	39	144	47	785	R
10	M	49	18	17	39	141	43	1800	R
11	F	65	8	16	31	143	34.25	2445	R
12	F	59	10	9	40	138	38.42	1225	R

ARTICLE 2 : REPONSES NEURONALES DANS LE NOYAU  
SUBTHALAMIQUE PENDANT UNE TACHE DE STOP SIGNAL (BENIS ET  
AL., IN PREP)

---

Nous avons, dans un second temps, étudié les activités du NST à l'échelle extracellulaire lors de l'inhibition réactive. A cette fin, l'activité extracellulaire du NST a été enregistrée chez 22 patients parkinsoniens durant la procédure d'implantation des électrodes de stimulation cérébrale profonde, pendant qu'ils effectuaient une tâche de stop signal.

Nous avons isolé deux populations neuronales : une population majoritaire de neurones GO dont la fréquence de décharge augmente lors du mouvement, et une population minoritaire de neurones STOP dont la fréquence de décharge augmente lors de l'inhibition réactive. L'augmentation de la fréquence de décharge des neurones STOP lors de l'inhibition se produit avant le SSRT en cohérence avec un rôle de ces neurones dans la suppression d'un mouvement programmé.

Ces résultats démontrent ainsi pour la première fois chez l'homme que les deux processus postulés par le horse race model de la tâche de signal stop, à savoir un processus inhibiteur et un processus moteur sont implémentés dans le NST par deux populations neuronales distinctes.

# Single-neuron responses in the human subthalamic nucleus during a stop-signal task

**Running Title:** Subthalamic activity during motor inhibition

Damien Benis<sup>a,b</sup>, Olivier David<sup>a,b</sup>, Brigitte Piallat<sup>a,b</sup>, Astrid Kibleur<sup>a,b</sup>, Laurent Goetz<sup>a,b</sup>, Manik Bhattacharjee<sup>a,b</sup>, Valérie Fraix<sup>a,b,d</sup>, Eric Seigneuret<sup>e</sup>, Paul Krack<sup>a,b,d</sup>, Stéphan Chabardès<sup>a,b,e</sup>,  
Julien Bastin<sup>a,b\*</sup>

<sup>a</sup> Fonctions Cérébrales et Neuromodulation, Université Joseph Fourier, 38042 Grenoble, France.

<sup>b</sup> INSERM, U836, Grenoble Institut des Neurosciences, 38042 Grenoble, France.

<sup>d</sup> University Hospital, Department of Neurology, Grenoble, 38042 Grenoble, France

<sup>e</sup> University Hospital, Department of Neurosurgery, Grenoble, 38042 Grenoble, France

**Corresponding Author:** Julien Bastin, [julien.bastin@ujf-grenoble.fr](mailto:julien.bastin@ujf-grenoble.fr) (J.B.); Phone: (0033) 4 56 52

06 78; Fax: (0033) 4 56 52 05 98; Institut des Neurosciences de Grenoble, Bâtiment Edmond J. Safra des Neurosciences, Chemin Fortuné Ferrini, Université Joseph Fourier, Site Santé La Tronche, BP 170 38042 Grenoble Cedex 9, France.

Figures: 3

Tables: 1

Pages: 16

Number of words for:

Abstract: 173

Introduction: 539

Discussion: 759

**Acknowledgements:** The authors would like to thank all patients for their participation and the staff of the Neurology and Neurosurgery Department of Grenoble University Hospital unit for their support. Funding was provided by the Grenoble University Hospital (project DRCI 2010 IP-ESCP). The authors declare no competing financial interests.

## **Abstract**

Lesion, neuroimaging and electrophysiology studies in human and animals have shown that the subthalamic nucleus (STN) is a basal ganglia structure that plays a critical role when inappropriate responses have to be rapidly suppressed. However, the mechanisms involving the STN during motor inhibition are still unclear, in particular because of a lack of evidence regarding the temporal dynamics. Here, we used direct microelectrode recordings during deep brain stimulation surgery in patients with Parkinson disease to study STN single-cell mechanisms mediating motor inhibition. We found two neuronal subpopulations that respond during motor execution (GO units) and motor stopping (STOP units) respectively. GO units fired selectively before subjects' motor responses whereas STOP neurons fired selectively when subjects successfully withheld their move 159ms before Stop Signal Reaction Time (SSRT, i.e. a behavioral estimation of the duration of the inhibition process). These results provide electrophysiological support for the hypothesized role of the STN in current models of response inhibition.

**Keywords** : Subthalamic nucleus, single unit activity, response inhibition, reactive inhibition, stop signal task, stop signal reaction time, movement, Parkinson disease, deep brain stimulation

## Introduction

The Stop Signal Task (SST) (Logan and Cowan, 1984) is commonly used to study the neural correlates of response inhibition and activates a frontal-subcortical network (Aron and Poldrack, 2006; Chikazoe et al., 2009; Li et al., 2008). In this cognitive task, subjects have to refrain from moving in response to an infrequent "stop signal". Subject's performance is often modeled as a race between a "GO" and a "STOP" processes determining the success or failure of response inhibition (Verbruggen and Logan, 2008). An interesting outcome of the SST is that it provides an estimation of the duration of the inhibition process, i.e. the amount of time necessary to process the stop signal and to inhibit the prepared response, which is called the Stop Signal Reaction Time (SSRT, which provides an estimation of the amount of time necessary to process the stop signal and to inhibit the prepared response, Logan et al., 1984; Schall and Godlove, 2012; Verbruggen and Logan, 2008). The SSRT is useful to interpret neurophysiological data because neuronal activity that is directly related to inhibition processes can occur only before the SSRT.

Executive control signals mediating successful stopping performance must use fast pathways to rapidly pause the system when necessary. An important neuroanatomical candidate is the hyperdirect motor loop (Monakow et al., 1978; Nambu et al., 1996), which involves the projection of the frontal cortex onto the subthalamic nucleus (STN) (pre-motor, limbic and associative areas) as recently demonstrated in monkey from neuronal tracing techniques (Haynes and Haber, 2013a). This hypothesis is attractive but it is currently only supported by a few invasive electrophysiological recordings in humans, showing that 15-35 Hz oscillations increased during stopping in the inferior frontal gyrus (Swann et al., 2009) and in the STN (Benis et al., 2014) at latencies that precede the time needed to cancel movements (SSRT). Indirect evidence can also be gathered from reports that show that STN lesions cause ballistic and involuntary movement in humans as well as inaccurate and premature responding in reaction time tasks performed by rats (Crossman et al., 1984; Baunez et al., 1995). Effects of bilateral high frequency stimulation of the STN in patients with Parkinson disease are less reproducible than lesion studies in animals, since it either improves (Swann et al., 2011; van



den Wildenberg et al., 2006) or worsens (Obeso et al., 2013; Ray et al., 2009) inhibitory performances.

The STN is thus an important actor of response inhibition, but the functional mechanisms involved at the cellular level remains unclear despite recent advances in monkeys and rats (Isoda and Hikosaka, 2008; Schmidt et al., 2013). Several models hypothesize that a neuronal population within the STN should increase its firing rate during successful stopping at a latency that should precede the SSRT (Boucher et al., 2007; Frank, 2006; Logan and Cowan, 1984; Ratcliff and Frank, 2012; Schall et al., 2002; Wiecki and Frank, 2013). To test this prediction in humans, we used STN microrecordings during deep brain stimulation surgery in patients with Parkinson disease and analysed single unit responses while they performed the Stop Signal Task (SST). We found that some STN neurons responded selectively during successful response inhibition, at a latency that was preceding the SSRT.

## **Materials and Methods**

### **Participants**

Intraoperative recordings were obtained from 22 PD patients (13 male and 9 female; mean  $\pm$  SEM age:  $58.7 \pm 1.7$  y.o.; 22 right handed; no psychiatric comorbidity; additional details in Table 1). They were selected for their capacity and readiness of collaborating in a demanding cognitive task while undergoing therapeutic bilateral STN implantation of deep brain stimulation (DBS) electrodes (Benabid et al., 2009). They had been suffering from idiopathic PD for  $10.5 \pm 0.8$  years. They responded well to Levodopa (Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS ON Levodopa:  $19.0 \pm 3.3$ ; OFF Levodopa:  $38.6 \pm 2.7$ ) and had disabling motor fluctuations and/or levodopa-induced dyskinesia refractory to the adjustment of antiparkinsonian medication. They presented no relevant deterioration in overall cognitive evaluation (Table 1, average Mattis Dementia Score was  $138.8 \pm 1$ , on a scale from 0 to 144, with higher scores indicating preserved cognition, (Pillon et al., 2000)) and only relatively mild dysexecutive syndrome (frontal score:  $41.0 \pm 1.5$ , on a scale from 0 to 50, with a higher score indicating preserved executive functions (Pillon et al., 1986)). Subthalamic signals were recorded while patients were in an OFF state, since Parkinson's medications were stopped on

the night before surgery (12 h preoperatively). All patients gave their written informed consent to participate to this study that was approved by our local ethical committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Est I, protocol number: 2011-A00083-38).

Patient	Gender	Age at surgery (years)	Disease duration (years)	UPDRS		Mattis Dementia Score	Frontal Score	L DOPA daily dose (DOPA Equivalent)	Laterality
				On *	Off *				
1	F	69	18	13	35,5	144	50	1030	R
2	F	68	13	9	41	138	44,9	625	R
3	M	56	14	12	46	132	44	600	R
4	M	59	7	8	32	130	27,3	525	R
5	F	61	12	11	39	137	47,4	1235	L
6	M	70	6	31	47	140	32,8	320	R
7	M	53	7	8	25	142	NA	1250	R
8	M	49	9	21	79	127	29,6	1650	R
9	M	54	11	10	49,5	143	41,8	2750	R
10	M	47	14	11	48	138	42,25	320	R
11	F	46	10	6,5	31	142	48,5	300	L
12	F	59	11	6	39	144	47	785	R
13	M	49	18	17	39	141	43	1800	R
14	F	65	8	16	31	143	34,25	2445	R
15	F	59	10	9	40	138	38,42	1225	R
16	M	64	7	8	20	135	31,6	1225	R
17	F	52	6	9	33,5	144	50	1450	R
18	M	61	13	18	35,5	143	44,7	1000	R
19	M	57	4	40,5	51,5	134	42,7	1420	R
20	F	63	13	50	37	139	45	1017	R
21	M	61	9	56,5	23	139	30,75	800	R
22	M	70	11	47,5	26	140	44	1128	R

\* LDOPA Treatment

**Table 1.** Patients demographics and clinical details. R: Right; L: Left

## **Electrode implantation and neuronal recordings**

As in routine DBS procedure of Grenoble University Hospital (Benabid et al., 2009), five tungsten microelectrodes (2 mm apart, tip diameter < 10  $\mu\text{m}$ ; impedance of 0.2-6 M $\Omega$  at 1 KHz, FHC microelectrodes, Bowdoinham, USA) were used to optimize STN targeting based on the spiking properties of STN cells. Raw neuronal activity was amplified ( $\times 10$ ), band-pass filtered between 300 and 6000 Hz and sampled at 48 kHz. The STN was preoperatively targeted using stereotactic magnetic resonance imaging (MRI).

## **Experimental Procedure**

Patients completed 100 to 200 trials during each intra-operative SST session. In the task, two types of trials were presented in a randomized order (Figure 1). In GO trials (70% of trials), an imperative GO cue prompted patients to quickly press a button with the right index after a variable fixation period (the range was from 800 to 1200 ms). GO cue vanished after button press or after 1000 ms. In STOP trials (30% of trials), a STOP signal unpredictably followed the imperative GO cue after a variable stop signal delay (SSD). STOP cue vanished after button press or after 500 ms. The ability to stop a response is related to the SSD value: the longer the SSD, the more difficult it is to stop (Logan et al., 1984). The SSD was thus varied from trial to trial to adjust task difficulty using a procedure composed of a single staircase (50 ms steps) to obtain successful withholding of button press in approximately 50% of STOP trials. The initial SSD was based on results obtained from a training session preceding the electrophysiological study and the range varied from one patient to another (across patients, we observed extreme SSD values ranging from 150 ms to 668 ms). For every patient, this procedure provided a simple estimation of the SSRT which was computed by subtracting the average SSD to the average GO reaction (Verbruggen and Logan, 2008). To maintain patient's attention and motivation at a high level, despite the repetitive nature of the SST, a feedback indicating success or failure appeared lasting 1500 ms, 1000 ms after GO or STOP trials. Successful GO or STOP trials gave a score increase of 1 or 3 points, respectively, whereas failed trial feedback consisted of losing 1 or 3 points, respectively. Button presses had to occur before 1000 ms after GO cue to be considered as successful. During feedback, the score was updated and displayed in the current trial. Visual stimuli were delivered on a

15.4 inch monitor with a refresh rate of 60 Hz with Presentation 14.1 software (Neurobehavioral Systems, Albany, CA). Patients responded to the task using right (20 patients) or left (2 patients) index finger button presses.

### **Data Analysis**

We computed the percentage of successful stop trials, the average GO reaction time, the average SSD and the SSRT. To exclude recordings during which patients did not perform the task accurately, experiments whose success rate in GO trials was below 75% and/or whose success rate during STOP trials was outside a [30-70 %] range were excluded.

Extracellular recordings were analyzed using SigTOOL (Lidierth, 2009). Spike detection and spike sorting was applied to continuous data using Waveclus clustering algorithm (Quiroga et al., 2004). Subsequently, clusters were classified into single or multi-units according to a criterion based on the spike shape and variance, the signal to noise ratio and the refractory period observed in the interspike interval histograms, using a previously tested automated classifier that quantify the various features of the spike shape such as the standard deviation around the main voltage rise (Tankus et al., 2009).

To quantify each identified cluster's spike activity during the task, peri-stimulus spike histograms (PSTH) (75 ms bins; 2000 ms time window in the [-400 : 800 ms] time interval after the event) and continuous neuronal activation functions (spike density functions, SDFs) were generated. SDFs were obtained by convolving each spike with a Gaussian kernel (s.d. = 100 ms). To estimate whether each neuronal unit significantly responded to the task, we used a bootstrap randomization process (resampling test) that was applied 1000 times by shuffling the spike timing within each trial type (SS, US, GO). The resampling method maintained the number of observed spikes during each trial and allowed the computation of a surrogate PSTH. This procedure tests the null hypothesis that spikes are randomly distributed across time around the task-event. Hence, if spiking activity from the original PSTH fell outside the 95 % confidence interval of the permuted set, the activity was declared as significantly modulated by the task event.

Task-responsive neurons were classified into two functional clusters according to the following criteria: Successful Stop (SS) units had to be activated preferentially during successful STOP trials during a time interval that corresponded to the estimated SSRT.

During this time interval, SS units had to display a firing rate that was superior to the firing rate observed during the slower proportion of GO trials (latency-matched GO, LMGO, see below) and to the firing rate observed during unsuccessful STOP (US) trials. Neuronal activity was aligned to stop cues during SS and US whereas it was aligned to a virtual stop cue during LMGO trials. The virtual stop was introduced during LMGO using the distribution of the stop signal delay observed during SS trials so that going (LMGO trials) and stopping (SS) processes could be directly compared. LMGO trials were chosen so that each SS trial was matched with one LMGO trial whose reaction time had to exceed the observed SS trial SSD by at least the SSRT. Thus, if a stop signal had occurred during an LMGO trial, the patient would probably have succeeded to stop his/her response. This procedure was preferred to the possibility to align neural activity on GO cues because preliminary analyses showed that the later would suppress neural responses observed during SS trials, reflecting the variability of the SSDs in this study. The latency at which a significant difference emerged between SS and LMGO trials was estimated by looking at the first time point for which this difference exceeded the mean difference + 1.96 standard deviation of the signals in the baseline (200 ms at the middle of the interval before cue onset), with the additional constraint that the significant effect on the difference has to last at least 50 ms.

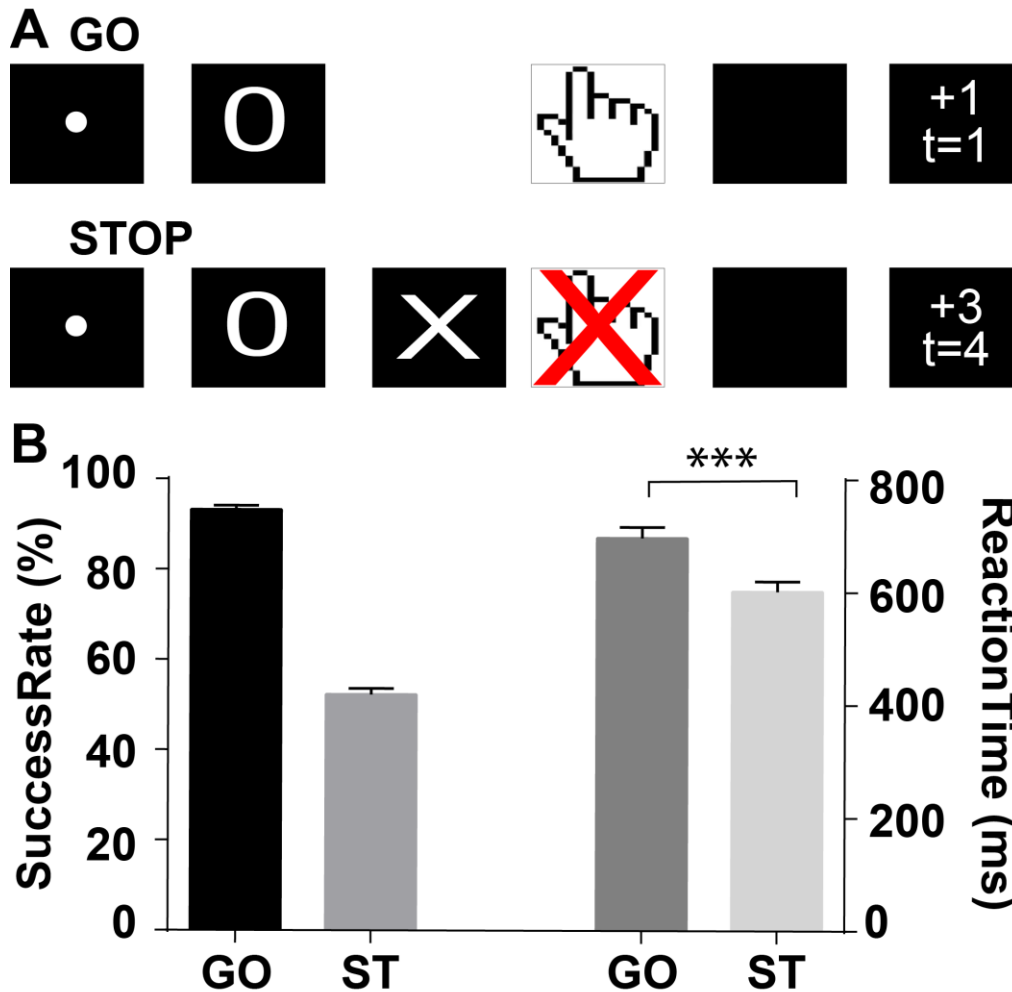
Motor units (GO) had to respond preferentially during a 400 ms time window centred on correct (GO) and incorrect (Unsuccessful Stop, US) button presses. This increase of activity had to be superior to the firing rate observed during successful STOP trials (we used a 400 ms time window following the stop cue to quantify stopping activity). The latency at which a significant difference emerged between GO and SS trials was estimated using identical criteria as for SS and LMGO trials, as explained above. Non-responsive units (NR) corresponded to all the units that did not fulfil the criteria used to define SS, US and GO units. To determine how STN neurons mediated the two different functional responses across patients, we computed the grand-average activity separately for each group of cells, *i.e.* units that responded significantly to inhibition (SS trials) and motor responses (GO trials). Baseline firing rate was used to compute z-scored SDFs for each cell before grand-averaging. We quantified the maximal spike activity using these normalized SDFs during a 1000 ms long time interval.

## Results

In total, 50 SST sessions were performed by the 22 PD patients during the surgery ( $2.08 \pm 0.21$  SST sessions per STN side per patient). After excluding sessions during which patient's behaviour was judged inaccurate (see methods), we obtained 42 SST sessions from 21 PD patients that were subsequently analyzed (23 for the left STN, 19 for the right STN). Neuronal activity was recorded from  $3.98 \pm 0.15$  microelectrodes per session, which corresponds to the analysis of the data obtained from 167 microelectrodes in total. Each SST session was composed of  $123.21 \pm 5.45$  SST trials on average ( $89.83 \pm 4.24$  GO and  $33.38 \pm 1.24$  STOP trials).

### Behavior

Figure 1B shows the behavioral performances during the SST across sessions ( $n=42$ ). Subjects responded accurately in  $93.19 \pm 0.67$  % of GO trials and in  $52.26 \pm 0.94$  % of STOP trials, suggesting that the staircase procedure used to adjust SSD duration to have 50% performance rate for STOP trials worked properly (see methods). The mean SSRT was  $312 \pm 12$  ms and the mean SSD was  $385 \pm 16$  ms. GO Reaction times and SSRTs were not correlated ( $r(41)=0.1919$ ,  $p=0.2234$ ) and reaction times for Unsuccessful STOP trials were significantly shorter than GO reaction times (paired t-test :  $t(41)=10.54$ ,  $p<0.0001$ ). Therefore, these measures were consistent with the assumption of the horse race-model that postulates an independence of Go and Stop processes (Logan and Cowan, 1984).



**Figure 1.** Stop signal task and behavioral results. *A.* Before each trial, a fixation point was presented for a period of 500 to 1500ms. In the majority of trials (GO trials), patients were required to press a button as fast as they could. During a minority of trials (STOP trials), a STOP cue followed the GO cue, instructing patients to try to withhold their response. At the end of each trial a feedback was presented. *B.* Average across patients' success rate and reaction times (RT) measured during the ,GO and STOP (ST) trials. Stars represent significant differences (Paired *t*-test; \*\*\*  $p < 0.0001$ ). Error bars represent  $\pm$ SEM.

### Electrophysiological results

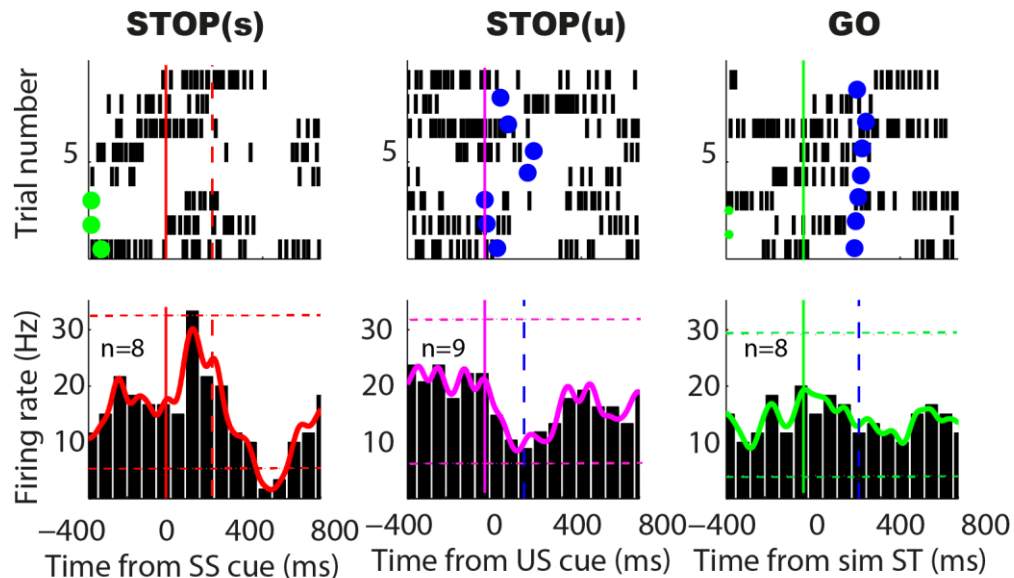
87 microelectrodes out of the 167 presented a neuronal activity ( $2.02 \pm 0.87$  electrodes per SST experiment). After spike sorting, we identified 99 STN units ( $1.14 \pm 0.04$  STN unit per electrode). They were composed of 34 multi-units (MU) and 65 single-units (SU) (see



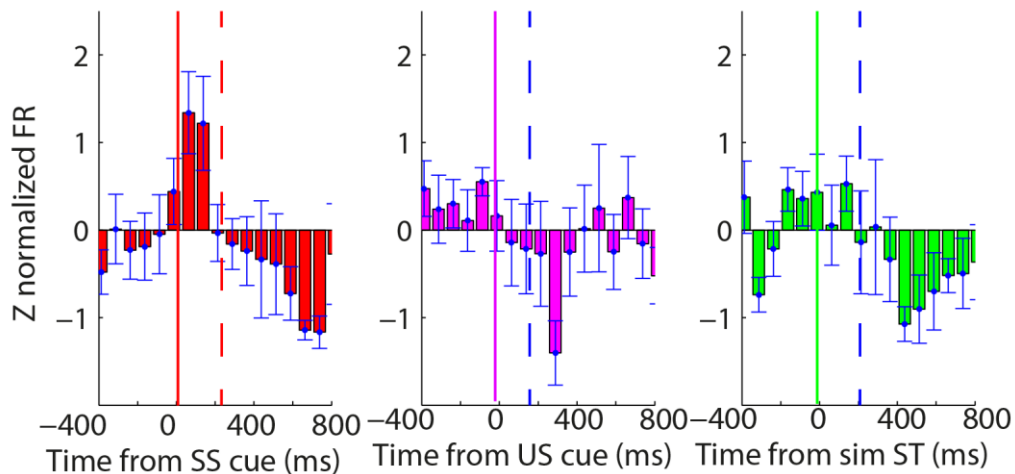
methods, Tankus et al., 2009). 26.26% of STN units (n=26 neurons out of 99 recorded units) showed a significant task-related response ( $p < 0.05$ , resampling test) and were pooled into two functional classes: STOP cells and GO cells.

Figure 2a shows a single STOP cell that selectively increased its firing rate more during SS trials than during LMGO trials, at a latency that preceded the SSRT by 144 ms, thereby suggesting that this neuron could support a quick stopping signal. Interestingly this cell did not respond to US trials. Using our classification criteria (see methods), we identified 7 STOP units in the STN (7.07% of recorded units). To confirm that these cells were correctly labelled as STOP cells, we verified that the population displayed a selective and significant increase in firing rate during SS trials at latencies that preceded SSRT (Figure 2b shows the average firing rate on the time window: from Stop cue or virtual stop cue to SSRT, in the three conditions entered into a repeated measure ANOVA :  $F_{(6,2)} = 10.58$ ,  $p = 0.0092$  ; Tukey Multiple Comparison Test : SS vs. US :  $p = 0.0261$ , SS vs. GO :  $p = 0.0023$ ). Furthermore, to test whether the increase of activity observed during SS trials was compatible with response stopping, we computed for each unit the latency at which the difference between SS and LMGO activity reached significance (latency onset) and the peak of this difference (see methods). The stopping effect (the difference between SS and LMGO neural activity) became significant at a latency that significantly preceded the SSRT by  $159 \pm 25$  ms (paired t-test:  $t_{(6)} = 6.451$ ,  $p = 0.0007$ ) and peaked significantly earlier than the SSRT ( $63 \pm 30$ ms before SSRT, paired t-test:  $t_{(6)} = 5.141$ ,  $p = 0.0021$ ).

### A Single Representative Neuron



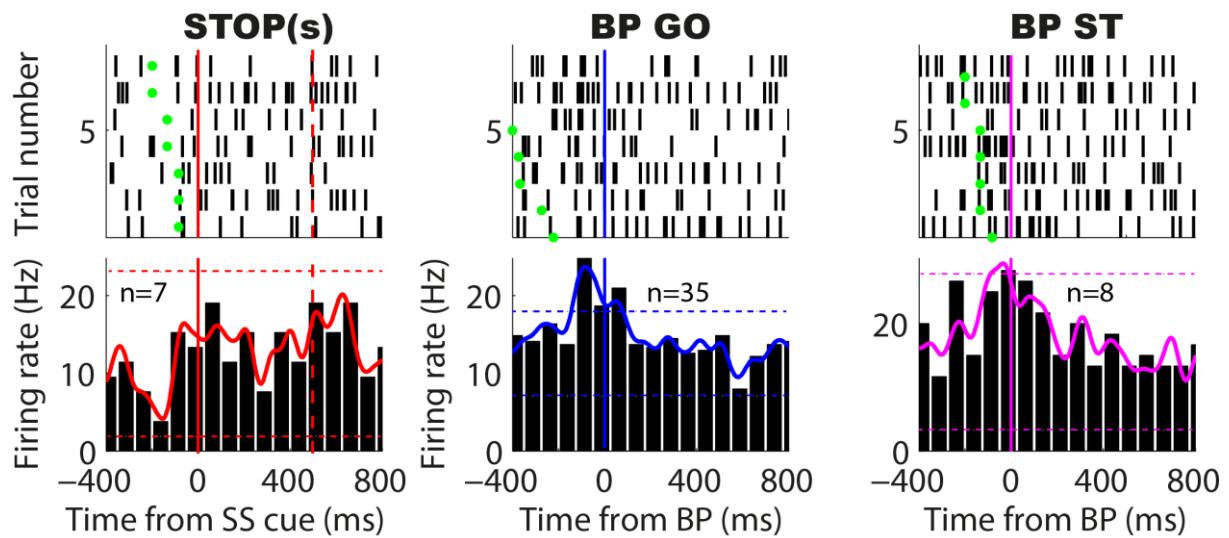
### B Grand Average (n=7 cells)



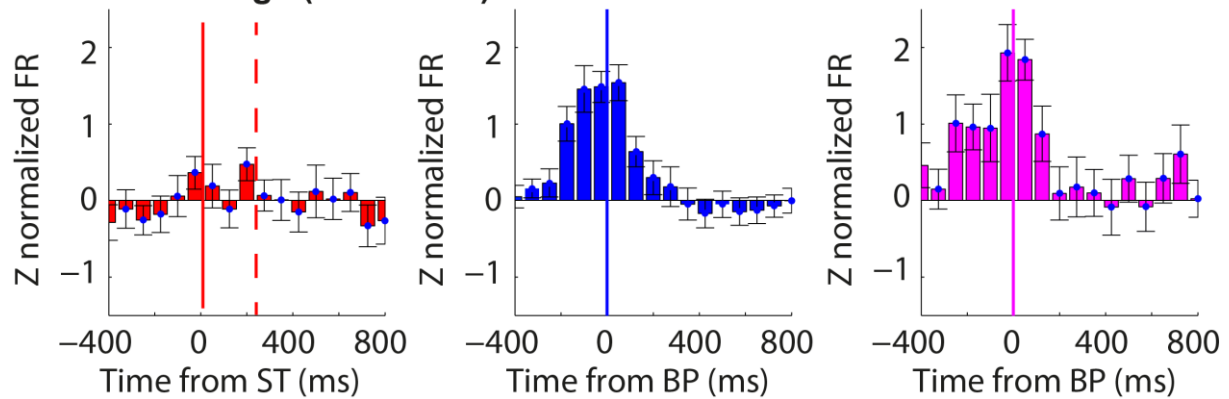
**Figure 2** : Inhibition-related neurons spike activity. a) Raster plot (top) , Peristimulus histogram and Spike density functions (bottom) of a single inhibition-related cell activity during SS (column 1), US (column 2) and LMGO trials (column 3) centered on Stop Signal onset for SS and US and Go onset for LMGO. For illustrative purpose, 8 trials are presented in the 3 raster plots. B) Grand average Z normalized spike activity of inhibition-related neurons during SS (column 1), US (column 2) and LMGO trials (column 3) centered on Stop Signal onset. For A and, B, the solid lines indicates stop signal onset. The red dashed line indicates the SSRT. The blue dashed line indicates US and LMGO RT. Error bars represent Standard Error.

Figure 3a shows a single GO cell that increased its firing rate selectively more during button presses than during successful inhibition ( $p < 0.05$ , resampling test). Using this criterion to identify GO cells, we found 19 GO units in the STN (19.19 % of the recorded units). To confirm that these cells were correctly identified, we quantified the population firing rate during a 400 ms long time window centered on button presses during GO and US trials or during a 400 ms time interval after stop cue during SS trials (Figure 3b, average firing rate in the three conditions was entered into a Friedman test:  $F_{(18,2)} = 21.89$ ,  $p = 0.0001$ ; Dunn Multiple post-hoc test: GO vs. SS:  $p < 0.0001$ , US vs. SS:  $p = 0.0036$ ). The latency onset of this firing rate increase occurred before response ( $291 \pm 43$  ms before button press, one sample t-test,  $t(18) = 6.780$ ,  $p < 0.0001$ ) whereas the latency of the peak occurred  $13 \pm 23$  ms before responses (one sample t-test:  $t(18) = 0.3706$ ;  $p = 0.71$ ). This effect was not related to presentation of the Go cue because the increase in firing rate in a 400 ms time window after Go cue was significantly lower than the activity around button press presentation (Wilcoxon test,  $W_{(18,1)} = -190$ ,  $p < 0.0001$ ).

## A Single Representative Neuron



## B Grand Average (n=16 cells)



**Figure 3:** Movement-related neurons spike activity. *a*) Raster plot (top), Peristimulus histograms and Spike density functions (bottom) of a single motor-related cell activity during SS (column 1), response to Go trials (column 2) and response to US trials (column 3) centered on Stop Signal onset (column 1) and Response (Column 2 and 3). For illustrative purpose, 7 trials are presented in the 3 raster plot. *B*) Grand Average Z normalized spike activity of Motor-related neurons during SS (column 1), response to Go trials (column 2) and response to US trials (column 3) centered on Stop Signal onset (column 1) and Response (Column 2 and 3). For A and, B, the solid lines indicates stop signal onset for SS trials and BP onset for GO and US trials. The red dashed line indicates the SSRT.

## Discussion

We identified two neuronal populations in the STN in PD patients that selectively increase their firing rate either during motor execution (GO cells) or during response inhibition (STOP cells). STOP cells fire rapidly, i.e. before the SSRT, suggesting that this increase could mediate a fast stopping signal predicted by several computational models (Boucher et al., 2007; Wiecki and Frank, 2013). This result suggests the existence of functionally opposed STN neuronal populations: a population that would promote motor execution whereas another population that may contribute to inhibitory control.

We hypothesize that the fast increase of firing rate observed in the STN during successful stopping may reflect a global stopping signal (Aron, 2011) that would act as a brake on the motor system. This type of signal was suggested to be a useful mechanism to adjust speed-accuracy trade-off, in particular to favour accurate (but slow) decisions (Frank, 2006; van Maanen et al., 2011). Previous functional fMRI studies have indicated that such signal could be mediated by the STN (Aron and Poldrack, 2006; Li et al., 2008) and might underlie STN's critical involvement in motor inhibition (Baunez et al., 1995; Crossman et al., 1984; Obeso et al., 2014). Furthermore, a relative increase of the amplitude of STN local field potentials in the beta band occurs during inhibition (Alegre et al., 2013; Kuhn et al., 2004; Ray et al., 2012), at latencies preceding the SSRT, both in PD (Benis et al., 2014) and obsessive compulsive disorders (Bastin et al., 2014) patients.

Here, the identification of the STOP cells extend those studies and provide a simple single-cell mechanism that fits with models and experimental data. This finding also confirms previous extracellular recordings of STN activity during cognitive tasks that tapped on executive control processes. In monkeys, a population of STN neurons was shown to increase its firing rate as early as 175 ms after a NOGO cue during an action reprogramming task (Isoda and Hikosaka, 2008). However, the Go/NoGo task did not provide a clear estimation of the precise duration of inhibitory processes and therefore lacks a measure such as SSRT to interpret this latency. Conversely, another study suggested that in the STN of rats, neurons increase their activity at very fast latencies, around 15 ms post stop cue, both during correct and incorrect stop trials (Schmidt et al., 2013). In contrast with this result, the human STN

seems to distinguish correct from incorrect stop trials, at least in patients with PD or OCD (Bastin et al. 2014). This difference might reflect distinct electrophysiological recording context (the spatial sampling of STN during extracellular recordings is generally weak in humans given the severe clinical context), and also possible inter-species differences regarding STN connectivity with the prefrontal cortex.

Our findings fit also well with current models of action selections. The STN have been postulated to implement a fast stopping process, a “hold your horse” signal to quickly stop an action when required (Frank, 2006; Wiecki and Frank, 2013). According to the horse race model of the stop signal task, this process must take place before the SSRT (Logan and Cowan, 1984). Our results support this hypothesis by demonstrating that STOP neurons discharge as early as 145ms before the SSRT. This latency is consistent with a direct activation of STN neurons by the cortex via the fast conducting hyperdirect pathway to inhibit a prepotent response (Nambu et al., 2002). According to our results, neuronal populations encoding facilitation and quick inhibition of movement coexist in the STN. This raises an interesting question: how two neuronal subpopulations in the same structure can mimic the two independent Go and Stop Processes of the Horse race model? In a previous study, a potential mechanism has been suggested to explain this phenomenon through differential downstream connections of both populations. While STOP neurons would present a direct excitatory connectivity with the substantia nigra pars reticulata which in turn inhibits the thalamus, GO neurons would use an indirect connection with SNr through the GPe, with the opposite effect on the thalamus (Isoda and Hikosaka, 2008). An alternative hypothesis is raised by a recent model, the interactive horse race model, assuming inhibitory connections between Go and STOP units (Boucher et al., 2007). While the two units would be acting independently for most of the STOP trials duration, the STOP unit would start to interact with the go unit towards the time of the SSRT to inhibit go units activity.

It is now well established that the STN receive afferent projection from motor, associative and limbic areas of the brain (Haynes and Haber, 2013b; Karachi et al., 2005; Parent, 1990) and stimulation of the ventral and dorsal part of the STN have differential effects in behavior (Greenhouse et al., 2011; Lambert et al., 2011; Mallet et al., 2007; Sudhyadhom et al., 2007).

A theory suggests that the STN draw together motor, associative and limbic information via modulations of firing rate in different neuronal populations, and synchronize efferent structure to implement a behavior in coherence with the contingencies of the environment (Péron et al., 2013; Temel et al., 2005). The coexistence of two functionally distinct neuronal populations in the STN as demonstrated in this study fits well in this framework, and could provide a substrate for integration of motor and associative information in this structure. A recent study has shown a multimodal integration of cognitive information within neuronal populations of the STN of obsessive compulsive disorder patients (Burbaud et al., 2013). Instead of functionally segregated units as observed in our study, the authors observed that different processes could be encoded within a same neuronal unit. This apparent discrepancy could be explained by differences in methodology as the authors used a single distance to baseline criterion to classify these neurons instead of our more comparative approach. Furthermore differences in microrecordings localization could also account for these results, electrodes for obsessive compulsive patients being localized in the ventral part of the STN.

In conclusion, our results suggest the existence of two functionally opponent neuronal population in the STN. Whereas GO units promote motor execution, STOP units could inhibit the motor system in situations during which a conflict has to be rapidly resolved to select context-dependent responses. Our study provides the electrophysiological correlates of this braking role of some STN neurons. Furthermore, the identification of GO units for motor execution suggests the possibility that a variety of cognitive responses could be represented in the human STN, perhaps by distinct neuronal populations.

## References

- Alegre, M., Lopez-Azcarate, J., Obeso, I., Wilkinson, L., Rodriguez-Oroz, M.C., Valencia, M., Garcia-Garcia, D., Guridi, J., Artieda, J., Jahanshahi, M., Obeso, J.A., 2013. The subthalamic nucleus is involved in successful inhibition in the stop-signal task: a local field potential study in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 239, 1-12.
- Aron, A.R., 2011. From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry* 69, e55-68.
- Aron, A.R., Poldrack, R.A., 2006. Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 26, 2424-2433.
- Baunez, C., Nieoullon, a., Amalric, M., 1995. In a rat model of parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15, 6531-6541.
- Benabid, A.L., Chabardès, S., Mitrofanis, J., Pollak, P., 2009. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet neurology* 8, 67-81.
- Benis, D., David, O., Lachaux, J.P., Seigneuret, E., Krack, P., Fraix, V., Chabardes, S., Bastin, J., 2014. Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease. *NeuroImage*.
- Boucher, L., Palmeri, T.J., Logan, G.D., Schall, J.D., 2007. Inhibitory control in mind and brain: an interactive race model of countermanding saccades. *Psychol Rev* 114, 376-397.
- Burbaud, P., Clair, A.-H., Langbour, N., Fernandez-Vidal, S., Goillandeau, M., Michelet, T., Bardinet, E., Chéreau, I., Durif, F., Polosan, M., et al. (2013). Neuronal activity correlated with checking behaviour in the subthalamic nucleus of patients with obsessive-compulsive disorder. *Brain* 136, 304-317.
- Chikazoe, J., Jimura, K., Hirose, S., Yamashita, K., Miyashita, Y., Konishi, S., 2009. Preparation to inhibit a response complements response inhibition during performance of a stop-signal task. *J Neurosci* 29, 15870-15877.
- Crossman, A., Sambrook, M., Jackson, A., 1984. Experimental hemichorea/ hemiballismus in the monkey: studies on the intracerebral site of action in a drug-induced dyskinesia. *Brain* 107, 579-596.
- Frank, M.J., 2006. Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw* 19, 1120-1136.
- Greenhouse, I., Gould, S., Houser, M., Hicks, G., Gross, J., Aron, A.R., 2011. Stimulation at dorsal and ventral electrode contacts targeted at the subthalamic nucleus has different effects on motor and emotion functions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 49, 528-534.
- Haynes, W.I., Haber, S.N., 2013a. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *J Neurosci* 33, 4804-4814.
- Haynes, W.I.a., Haber, S.N., 2013b. The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33, 4804-4814.
- Isoda, M., Hikosaka, O., 2008. Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement. *J Neurosci* 28, 7209-7218.
- Karachi, C., Yelnik, J., Tande, D., Tremblay, L., Hirsch, E.C., Francois, C., 2005. The pallidosubthalamic projection: an anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Mov Disord* 20, 172-180.
- Kuhn, A.A., Williams, D., Kupsch, A., Limousin, P., Hariz, M., Schneider, G.H., Yarrow, K., Brown, P., 2004. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain* 127, 735-746.



- Lambert, C., Zrinzo, L., Nagy, Z., Lutti, A., Hariz, M., Foltynie, T., Draganski, B., Ashburner, J., Frackowiak, R., 2011. Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: Patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *NeuroImage*.
- Li, C.S., Yan, P., Sinha, R., Lee, T.W., 2008. Subcortical processes of motor response inhibition during a stop signal task. *NeuroImage* 41, 1352-1363.
- Logan, G.D., Cowan, W.B., 1984. On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychol Rev* 91, 295-327.
- Logan, G.D., Cowan, W.B., Davis, K.A., 1984. On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 10, 276-291.
- Mallet, L., Schüpbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinet, E., Czernecki, V., Welter, M.-L., Pelissolo, A., Ruberg, M., Agid, Y., Yelnik, J., 2007. Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104, 10661-10666.
- Monakow, K.H., Akert, K., Künzle, H., 1978. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale* 33, 395-403.
- Nambu, A., Takada, M., Inase, M., Tokuno, H., 1996. Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci* 16, 2671-2683.
- Nambu, A., Tokuno, H., Takada, M., 2002. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* 43, 111-117.
- Obeso, I., Wilkinson, L., Casabona, E., Speekenbrink, M., Luisa Bringas, M., Alvarez, M., Alvarez, L., Pavon, N., Rodriguez-Oroz, M.C., Macias, R., Obeso, J.A., Jahanshahi, M., 2014. The subthalamic nucleus and inhibitory control: impact of subthalamotomy in Parkinson's disease. *Brain* 137, 1470-1480.
- Obeso, I., Wilkinson, L., Rodriguez-Oroz, M.C., Obeso, J.A., Jahanshahi, M., 2013. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus has differential effects on reactive and proactive inhibition and conflict-induced slowing in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 226, 451-462.
- Parent, A., 1990. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 13, 254-258.
- Péron, J., Frühholz, S., Vérin, M., Grandjean, D., 2013. Subthalamic nucleus: a key structure for emotional component synchronization in humans. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.
- Pillon, B., Ardouin, C., Damier, P., Krack, P., Houeto, J.L., Klinger, H., Bonnet, A.M., Pollak, P., Benabid, A.L., Agid, Y., 2000. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 55, 411-418.
- Pillon, B., Dubois, B., Lhermitte, F., Agid, Y., 1986. Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology* 36, 1179-1185.
- Quiroga, R.Q., Nadasdy, Z., Ben-Shaul, Y., 2004. Unsupervised spike detection and sorting with wavelets and superparamagnetic clustering. *Neural Comput* 16, 1661-1687.
- Ratcliff, R., Frank, M.J., 2012. Reinforcement-based decision making in corticostriatal circuits: mutual constraints by neurocomputational and diffusion models. *Neural Comput* 24, 1186-1229.
- Ray, N.J., Brittain, J.S., Holland, P., Joundi, R.A., Stein, J.F., Aziz, T.Z., Jenkinson, N., 2012. The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: evidence from local field potential recordings in the human subthalamic nucleus. *NeuroImage* 60, 271-278.
- Ray, N.J., Jenkinson, N., Brittain, J., Holland, P., Joint, C., Nandi, D., Bain, P.G., Yousif, N., Green, A., Stein, J.S., Aziz, T.Z., 2009. The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: evidence from deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 47, 2828-2834.
- Schall, J.D., Godlove, D.C., 2012. Current advances and pressing problems in studies of stopping. *Curr Opin Neurobiol* 22, 1012-1021.

- Schall, J.D., Stuphorn, V., Brown, J.W., 2002. Monitoring and control of action by the frontal lobes. *Neuron* 36, 309-322.
- Schmidt, R., Leventhal, D.K., Mallet, N., Chen, F., Berke, J.D., 2013. Canceling actions involves a race between basal ganglia pathways. *Nat Neurosci* 16, 1118-1124.
- Sudhyadhom, A., Bova, F.J., Foote, K.D., Rosado, C.A., Kirsch-Darrow, L., Okun, M.S., 2007. Limbic, associative, and motor territories within the targets for deep brain stimulation: potential clinical implications. *Current neurology and neuroscience reports* 7, 278-289.
- Swann, N., Poizner, H., Houser, M., Gould, S., Greenhouse, I., Cai, W., Strunk, J., George, J., Aron, A.R., 2011. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus alters the cortical profile of response inhibition in the beta frequency band: a scalp EEG study in Parkinson's disease. *J Neurosci* 31, 5721-5729.
- Tankus, A., Yeshurun, Y., Fried, I., 2009. An automatic measure for classifying clusters of suspected spikes into single cells versus multiunits. *J Neural Eng* 6, 056001.
- Temel, Y., Blokland, A., Steinbusch, H.W.M., Visser-Vandewalle, V., 2005. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Progress in neurobiology* 76, 393-413.
- van den Wildenberg, W.P., van Boxtel, G.J., van der Molen, M.W., Bosch, D.A., Speelman, J.D., Brunia, C.H., 2006. Stimulation of the subthalamic region facilitates the selection and inhibition of motor responses in Parkinson's disease. *J Cogn Neurosci* 18, 626-636.
- van Maanen, L., Brown, S.D., Eichele, T., Wagenmakers, E.J., Ho, T., Serences, J., Forstmann, B.U., 2011. Neural correlates of trial-to-trial fluctuations in response caution. *J Neurosci* 31, 17488-17495.
- Verbruggen, F., Logan, G.D., 2008. Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends Cogn Sci* 12, 418-424.
- Wiecki, T.V., Frank, M.J., 2013. A computational model of inhibitory control in frontal cortex and basal ganglia. *Psychol Rev* 120, 329-355.

### ARTICLE 3 : CONTRIBUTION DU NOYAU SOUS THALAMIQUE DANS LE MAINTIEN DE L'ATTENTION SOUTENUE (BENIS ET AL., IN PREP)

---

La troisième partie de notre étude sur les corrélats neuronaux dans le NST des fonctions exécutives portait sur l'étude des activités électrophysiologiques de ces structures associées à l'attention soutenue. Les activités en PCL du NST de 10 patients parkinsoniens ont été enregistrés pendant qu'ils effectuaient une tâche comportant deux conditions : une condition dans laquelle une attention soutenue est requise afin d'effectuer la tâche correctement et une condition où cette attention soutenue n'est pas nécessaire.

Nous avons observé une baisse des activités  $\beta$  dans le NST centrée sur la réponse qui était plus importante lorsque le sujet prêtait attention à la tâche comparé à une condition contrôle dans laquelle une attention soutenue n'est pas requise. Ces résultats préliminaires semblent confirmer l'implication du NST dans l'attention soutenue.

## **A possible contribution of the subthalamic nucleus to maintaining attention “on-task”**

Damien Benis<sup>a,b</sup>, Olivier David<sup>a,b</sup>, Eric Seigneuret, Paul Krack<sup>a,b,d</sup>, Valérie Fraix<sup>a,b,d</sup>, Stéphan Chabardès<sup>a,b,e</sup>, Jean-Philippe Lachaux<sup>e§</sup> and Julien Bastin<sup>a,b\*§</sup>

<sup>a</sup> Fonctions Cérébrales et Neuromodulation, Université Joseph Fourier, 38042 Grenoble, France.

<sup>b</sup> INSERM, U836, Grenoble Institut des Neurosciences, 38042 Grenoble, France.

<sup>c</sup> INSERM, U1028, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Université Claude Bernard, Lyon, France

<sup>d</sup> University Hospital, Department of Neurology, Grenoble, 38042 Grenoble, France

<sup>e</sup> University Hospital, Department of Neurosurgery, Grenoble, 38042 Grenoble, France

**Corresponding Author:** Julien Bastin, [julien.bastin@ujf-grenoble.fr](mailto:julien.bastin@ujf-grenoble.fr) (J.B.); Phone: (0033) 4 56 52

**06 78; Fax: (0033) 4 56 52 05 98;** Institut des Neurosciences de Grenoble, Bâtiment Edmond J. Safra des Neurosciences, Chemin Fortuné Ferrini, Université Joseph Fourier, Site Santé La Tronche, BP 170 38042 Grenoble Cedex 9, France.

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

### **Abstract**

The Subthalamic Nucleus (STN) is a key node of the basal ganglia pathway, involved in several executive functions. However, while animal studies have established that the subthalamic nucleus (STN) is involved in attentive behavior, electrophysiological evidences for such a role during attention remain unclear in humans. We recorded Local field potentials in the STN of 10 patients with Parkinson's disease while they performed a sustained attention-demanding task (combining a visual search and a delayed match-to-sample paradigm) and found a systematic suppression of 15-35 Hz activity during each repetition of the task directly related to the amount of attention allocated by the participants. This result suggests that beyond its classic association with motor behavior and inhibitory control, 15-35 Hz STN activity interferes with attention demanding processes underlying accurate information encoding and retrieval from working memory.

**Keywords** : Subthalamic Nucleus, Sustained attention, Executive Functions, Parkinson Disease, Local Field Potentials, LEST, Beta Band .

## 1. Introduction

The Subthalamic Nucleus (STN) is a key node of the basal ganglia pathway, involved in several executive functions such as inhibition, conflict and error processing (Alegre et al., 2012; Brittain et al., 2012; Kuhn et al., 2004; Ray et al., 2011). Some authors argued that the STN might be involved more generally in keeping attention on-task to maintain high performance because rats with STN lesions show performance impairment in a wide range of cognitive tasks (Baunez et al., 1995; Baunez and Robbins, 1997). In line with this hypothesis, an increase of  $\alpha$  frequency band (8-13 Hz) is observed in the parkinsonian STN during an oddball task (Balaz et al., 2008; Bockova et al., 2011). This increase might be related to the attentional capture process inherent to oddball paradigms that can be interpreted as a phasic increase in attention driven by the appearance of a rare “distractor”. In addition, event-related potentials amplitude is modulated in the parkinsonian STN by the behavioral relevance of visual stimuli (Sauleau et al., 2009). This effect could also be interpreted as a lower level of attention when subjects do not have to process visual stimuli to produce their response.

In this study, we chose to investigate the electrophysiological correlates in the STN of tonic modulations of attention that would reflect the ability of subjects to maintain a sustained level of attention to perform accurately an attention demanding task. Local field potential (LFP) recordings of the STN performed in Parkinson disease (PD) patients were recorded while patients performed a task-analog to a paradigm previously used in animal studies to study the dorsal attention network in non-human primates (Buschman and Miller, 2009). Here, we compared two conditions with either high or low attentional load. We focused the analysis of LFP signals on beta band activity ( $\beta$ A, [13-35 Hz]) because (i) this neural marker is a signature of the STN (Chen et al., 2006; Miyagi et al., 2009), (ii)  $\beta$ A have been shown to be implicated in executives functions (Alegre et al., 2012; Kuhn et al., 2004; Ray et al., 2011; Swann et al., 2009) and (iii)  $\beta$ A is correlated with irregular bursting activity in PD (PD, Kuhn et al., 2005).

## **2. Materials and Methods**

### **2.1 Participants**

Data were obtained in 10 PD patients (7 males and 3 females, mean  $\pm$  SEM age:  $58 \pm 3$  y.o.), selected based on their ability and willingness to perform cognitive tasks. They had no psychiatric comorbidity, and were undergoing bilateral STN implantation of deep brain stimulation (DBS) electrodes using standard surgical procedure and inclusion criteria for PD. Table 1 summarizes the clinical characteristics of the patients. They had been suffering from idiopathic PD for  $10 \pm 1$  years. They responded well to Levodopa (Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS ON Levodopa:  $17.9 \pm 3$ ; OFF Levodopa:  $36 \pm 3$ ) and had disabling motor fluctuations and/or Levodopa-induced dyskinesia refractory to the adjustment of antiparkinsonian medication. They had no relevant deterioration in the overall cognitive evaluation (Table 1, average Mattis Dementia Score was  $138.9 \pm 1$ , range 130-144, on a scale from 0 to 144, with higher scores indicating preserved cognition, Pillon et al., 2000) and only relatively mild dysexecutive syndrome (Frontal score:  $44 \pm 1.6$ , on a scale from 0 to 50, with higher score indicating preserved executive functions, Pillon et al., 1986). Recordings were performed while patients were on their usual medication (Table 1). All patients gave their written informed consent to participate to this study that was approved by our local ethical committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Est I, protocol number: 2011-A00083-38).

**Table 1:** Patients demographics and clinical details. R: Right; L: Left.

Patient	Gender	Age at surgery (years)	Disease duration (years)	UPDRS		Mattis Dementia Score	Frontal Score	L DOPA daily dose (DOPA Equivalent)	Laterality
				On L-DOPA	Off L-DOPA				
1	F	59	10	9	40	138	38,42	1225	R
2	M	57	4	40,5	51,5	134	42,7	1420	R
3	F	50	13	11	37	137	42	837,5	R
4	M	69	12	15	24	142	46,7	750	R
5	M	50	9	18	25,5	138	50	925	R
6	M	50	8	19	32	143	50	1360	R
7	M	47	11	12	41	136	36,1	975	R
8	M	70	11	26	47,5	140	44	1128	R
9	M	62	6	18,5	32	143	50	1360	R
10	F	62	12	10	30	138	40,7	1150	R

## 2.2 Electrode implantation and local field potential recordings

Data were obtained at the patients' bedside in the Neurosurgery Department of Grenoble University Hospital within three days following the bilateral implantation of DBS electrodes (macro-electrode 3389, Medtronic, Minneapolis, US) in the STN using our standard clinical procedure (Benabid et al., 2005; Benabid et al., 2009; Chabardes et al., 2012; Piallat et al., 2011). Experiments were performed before definitive connection of electrodes to the



stimulating device. LFP signals were recorded with lead extensions connected to an EEG acquisition system (Micromed SD MRI, bandwidth: 0.15–600 Hz; sampling rate: 2048 Hz). Each DBS electrode had 4 contacts (contact length = 1.5 mm, 0.5 mm spacing between recording sites). Reference and ground were chosen at the tip of the left electrode. Signal processing was performed using a longitudinal bipolar montage between the 3 adjacent pairs of contacts per electrode to maximize the sensitivity to local sources of LFP.

### **2.3 Experimental procedure**

The attention task was composed of 160 high-attention (HA) trials and 30 low-attention (LA) trials in a fixed sequence organized as follow: 80 HA trials, 30 LA trials and 80 HA trials. Each trial of the task had the same temporal structure: after a 800ms fixation, a letter (the “Target”) was flashed in central position for 200ms, immediately replaced by a mask for the next 500ms, followed itself by an array of 4 letters (2x2, the “Array”). The array stayed on screen until the participant pressed one of two response buttons (left or right index finger) to indicate whether the Target was present (left button press) or absent (right) in the Array. An 280ms auditory feedback informed the participant 50ms after the button press whether the response was correct or incorrect. Letters changed from trial to trial and the Target was part of the Array in 50% of the trials (pseudo-random distribution). When present, the target letter could appear in any position in the array with equal probability. All trials (LA and HA) had the same structure, but before the 30 LA trials, a screen informed the participants that their performance would be invariably correct in the following trials whatever the button-press (correct feedback for every trials). A subsequent screen informed the participants when the HA condition resumed.

In short, HA trials require that participants perform at least three processes : a) encode the Target and maintain it in working memory (Letter Encoding), b) Search for the Target within the Array of letter (Visual Search) and c) associate the outcome of the search to a motor response (Motor conversion, Present = press the left button, Absent = press the right button). Executive attention is required to select and apply those processes, specifically and in correct order in every trial and inhibit task-irrelevant processes (i.e. stimulus-independent thoughts). In LA trials, the task amounts to a simple reaction time task with little need for executive attention (press a button each time you see an Array). A reaction time was measured every 2s

or so for quasi-continuous performance monitoring. All participants performed a practice session before the actual test.

## **2.4 Data analysis**

Response accuracy (% of correct trials) and reaction time (RT) were computed for HA and LA trials. Electrophysiological analyses were performed using custom Matlab (The MathWorks) routines used previously by our group (Bastin et al., 2013a; Bastin et al., 2012; Bastin et al., 2013b; Benis et al., 2014). The first step was to select one contact-pair within the motor STN of each hemisphere. For that purpose, under the assumption that  $\beta$ A is the intrinsic rhythm of parkinsonian STN (Chen et al., 2006; Kuhn et al., 2005; Kuhn et al., 2004), we selected the pair of consecutive sites (4 sites, thus 3 pairs) with the the largest decrease of  $\beta$ A time-locked to motor responses, provided that a clear peak of spectral power in the  $\beta$ A during fixation (that is, peak above mean + 1.96 std of the 5-200 Hz power spectrum). STN contacts presenting more than 70 % trials with artifacts (peak-to-peak amplitude in the raw recordings above 50  $\mu$ v) were rejected from the analysis. Note that one patient had three STN electrodes, and one had only one. Altogether, 20 STN's contact-pairs could be identified in this study. LFPs during trials were extracted around stimuli of interest using 8s epochs centered on each event. Artifacts were rejected if the peak-to-peak amplitude during a trial exceeded a threshold of 50  $\mu$ v (using this criteria,  $7 \pm 2$  % of trials were rejected).

Because we had strong prior hypotheses on the frequency of interest, we focused all analyses on the time-course of  $\beta$  band activity ( $\beta$ A, 13-35 Hz). To estimate  $\beta$ A, LFP signals were bandpass filtered in 4 successive 5-Hz-wide frequency bands (e.g., 4 bands from [15–20 Hz] to [30–35 Hz] using a zero phase shift non causal finite impulse filter with 0.5 Hz roll-off). The envelope of each bandpass filtered signal was computed with a time resolution of 0.5 ms using Hilbert transform. The envelope amplitude was then divided by its mean across the entire recording session and scaled by a factor 100 to express changes of  $\beta$ A in percentages of the mean. Finally, the normalized envelope signals computed for each consecutive frequency band (e.g., 4 bands of 5 Hz intervals between 15 and 35 Hz) were averaged together to provide one single time-course (the  $\beta$ A) across the entire session. This time series of  $\beta$ A was epoched for each trial (4 seconds time window centered on the stimulus of interest).

For each STN contact, a significant modulation of  $\beta$ A evoked by HA and NA trials was identified if the  $\beta$ A response was significantly above the level of  $\beta$ A observed during a 200ms prestimulus baseline (5% significance threshold, mean baseline  $\beta$ A  $\pm$  1.96 std). We estimated the onset latency and peak latency of  $\beta$ A modulations. The latency of the peak of  $\beta$ A response was defined as the time point at which a  $\beta$ A modulation reached its maximum. To compute the onset latency of  $\beta$ A response for each trial type of interest, we used change point analyses (Gallistel et al., 2004). Change point is a recursive algorithm using cumulative sum charts to detect remarkable change in the time series. First, the algorithm computes for each point the deviations of every earlier point. The point for which the deviation is maximal relative to each point analyzed is defined as a putative change point. Second, it computes the strength of evidence that the deviation seen at the putative change point exceed the decision criterion ( $p < 0.01$ , Kolmogorov Smirnov test). To avoid violation of the assumption of independent errors, data points were pooled in groups of 5 for onset calculation.  $\beta$ A response onset was thus calculated with a temporal precision of  $\pm$  25 ms.

To study whether task-induced  $\beta$ A responses were modulated by the amount of attention required by the task, we compared  $\beta$  activity timecourse during HA and LA trials centered on target presentation while matching the 30 LA trials with HA trials with similar reaction times (each LA trial was matched to the HA trial that displayed the closest RT). To further control that difference were not due to slight differences in RT distributions, we also compared  $\beta$  activity timecourse during HA and LA trials centered on response onset.

## **2.5 Statistical analyses**

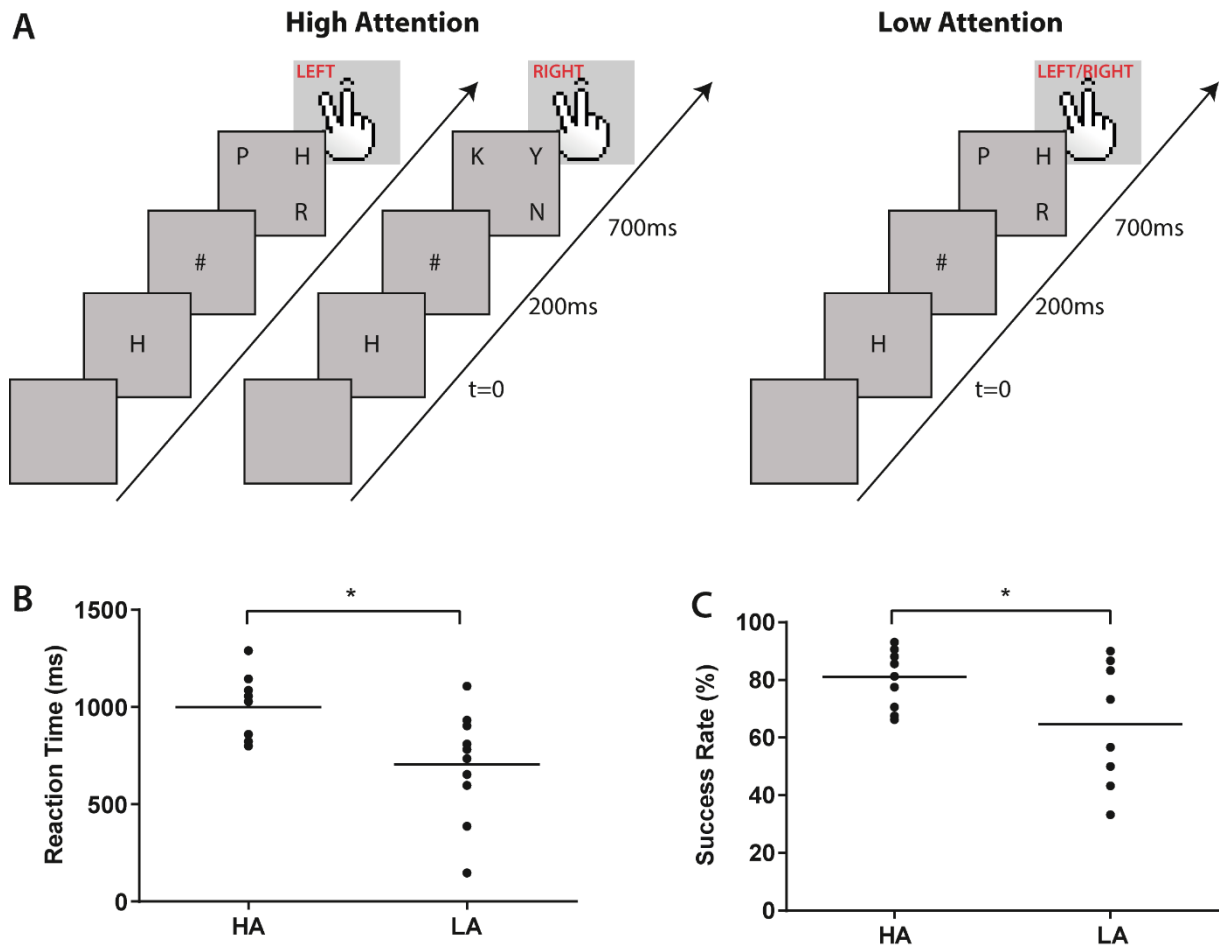
To determine the timing of significant differences between HA and LA trials, we compared  $\beta$ A between the conditions in eight consecutive 250 ms time windows between Target presentation and 2000 ms post cue onset. A similar analysis was performed in the same interval before response onset. The effect of time and condition on Beta activity was tested using a repeated measure analysis of variance (ANOVA, 8 time intervals and 2 task conditions as factors), followed by a post-hoc Newman Keuls test when necessary. To compare behavioral and electrophysiological data between LA and NA trials, we used paired t-tests or Wilcoxon matched paired rank tests (significance threshold:  $p < 0.05$ ). The statistical

level of risk chosen in this study was 5 %. Statistical analyses for behavioral measures and  $\beta$ A responses were carried out using Graph-Pad (Graphpad Software) except general linear analysis that was carried out using Statistica (Statsoft).

### **3 Results**

#### **3.1 Behavioral results**

Patients performed the task accurately (mean accuracy was  $81,5 \pm 2,85$  % during HA trials). As expected, responses were faster and less accurate in the LA condition ( $81 \pm 3$  % accuracy for HA trials vs  $64 \pm 6$  % for LA trials, paired t-test:  $t=2.659$ ,  $p=0.0261$ ; Average RT :  $1000 \pm 47$  ms (HA) vs  $705 \pm 80$  ms (LA); paired t-test :  $t=2.451$ ,  $p=0.0367$  ). Interestingly, the left/right response ratio did not significantly differ during low attention trials, despite the fact that patients were free to press any button in LA trials (LA trials:  $47.3 \pm 0.04$  %; HA trials:  $51.1 \pm 0.01$ %; paired t-test,  $t(9)=0.9369$ ,  $p=0.3733$ ).



**Figure 1.** LEST task and behavioral results. **A.** Two experimental conditions with identical visual stimulation and motor response requirements were presented. During high-attention trials, a first letter is presented followed after a mask by an array of 2x2 letters. If the first letter was among the 4 letter presented patients had to click with his/her left hand, otherwise he has to click a button with his/her right index finger (see description of the task in the methods section). During low-attention trials, patients were free to click right or left buttons regardless of the letters presented. **B.** Average across patient's reaction times (RT) observed during high-attention and low-attention trials. **C.** Average across patients' success rate (SR) measured during high-attention and low-attention trials.

### 3.2 Attention modulates $\beta$ A during retrieval of cue

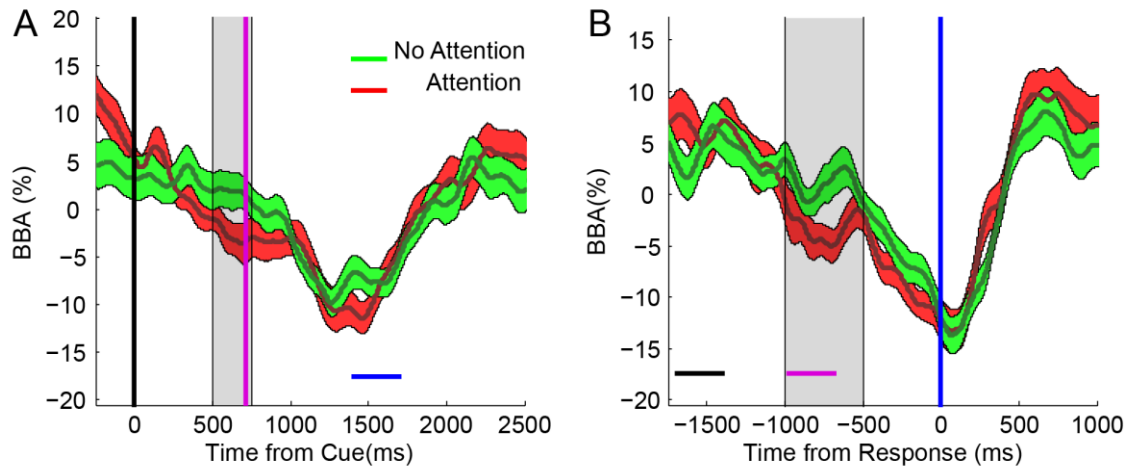
We examined the timecourse of STN  $\beta$ A in the STN, centered on the Target letter presentation to test the hypothesis of an attentional modulation of STN activity. Note that to

exclude several methodological biases, both the number of trials and RT distributions were matched to compare these two experimental conditions (see methods).

We observed a  $\beta$ A desynchronization during both conditions occurring after target appearance and reaching its peak shortly after button presses for all selected STN contact-pairs (n=20 STN, Peak Latency from response: HA trials:  $22 \pm 49$  ms; LA trials:  $52 \pm 74$  ms). The onset latency of this desynchronization did not differ significantly between conditions (Onset Latency from response HA trials = -115ms, LA trials= -91ms; paired t-test,  $t(19)=0.3968$ ,  $p=0.6960$ ).

We then investigated whether the timecourse of this  $\beta$ A decrease was modulated by the maintenance of sustained attention while patients performed the task. We reasoned that if the STN is modulated by the maintenance of sustained attention during HA trials, its activity should differentiate between HA trials where subjects focused on the task and LA trials. To this end, we compared HA and LA  $\beta$ A across time ( $\beta$ A was quantified in eight [250 ms] time intervals, starting from 0 to 2000 ms post-cue onset, see methods). We found that the magnitude of  $\beta$ A desynchronization was higher during HA trials than during LA trials from 500 to 750ms after the presentation of the Target (ANOVA revealed a significant time  $\times$  task condition interaction:  $F_{(19,1)}=2.9650$ ,  $p=0.024789$ ; post-hoc Newman Keuls tests,  $p=0.0262$ ).

The same analysis performed on  $\beta$ A time-locked to motor responses revealed a similar effect from 500 to 1000ms before button presses (ANOVA revealed a significant time  $\times$  task condition interaction:  $F_{(19,1)}=2.55$ ,  $p=0.046$ ; post-hoc Newman Keuls tests:  $p<0.05$ ).



**Figure 2.**  $\beta A$  time course during LEST Task. *A.* Grand average time course of STN  $\beta A$  across all recording sites ( $n=20$  contact pairs) time-locked to first-letter (cue) presentation during high-attention trials (HA, red) and low-attention trials (LA, green). *B.* Grand average time course of STN  $\beta A$  across all recording sites ( $n=20$  contact pairs) time-locked to motor responses HA and LA trials. Vertical and Horizontal (average  $\pm 1$  SEM) lines correspond to the latency of the first letter onset (black), 4 letter onset (purple) and response onset (blue). Shaded areas around  $\beta A$  time-course indicates  $\pm 1$  SEM. Grey area materialize the time intervals during which the difference between HA and LA trials reached significance. (ANOVA followed by Newman Keuls post hoc tests,  $p<0.05$ ).

#### 4. Discussion

The main finding of this study is that the temporal dynamics of STN activity is modulated by the attentional state of the subject during a sustained attention-demanding task. As expected from previous studies (Williams et al., 2005), we observed a  $\beta A$  decrease preceding response, but crucially the decrease was stronger when the conversion between the stimulus and the correct motor response required attentive processing. The latency of this dissociation occurred during a [500 to 750ms] post-cue onset time interval and [-1000 to -500ms] before motor response, ie at a crucial moment of the task, when subject had to keep information in memory and retrieve information upon presentation of the array. These findings suggest that attention demanding processes underlying accurate information encoding and retrieval from working memory recruit 15-35 Hz activity in the basal ganglia.

Several studies point to an involvement of the STN during attentional processes. Lesions of the STN in rats lead to a severe impairment in accuracy and multiple premature responding while they perform a five choice test (Baunez et al., 1995; Baunez and Robbins, 1997). This decrease in performance has been interpreted as resulting from a global attention impairment. Attentional processes in the STN might be driven by the medial prefrontal cortex; indeed disconnection of the hyperdirect pathway between mPFC and the STN in rats also cause a decrease in accuracy and slowed response latencies symptomatic of a global attention impairment (Chudasama et al., 2003). An EEG-DBS study has shown that this mPFC-STN loop was also crucial for the implementation and adaptation of decision making processes when faced with complex decisions (Cavanagh et al., 2011). The decision making process imply a processing of the contingencies in the environment (and thus, the relevance of behavioral cues), the selection of the appropriate action as well as the inhibition of inappropriate responses. The paradigm used in our study required subjects (during HA trials) to perform a visual search of the array, extract relevant information from the search and determine which action is appropriate (ie which button to press) using information stored in memory (the target letter). A study has shown that processing of behaviorally relevant stimuli was linked to a modulation of STN evoked activity in a time period ranging from 350 to 750ms after presentation of the stimulus, even in absence of motor response (Sauleau et al., 2009). Our study significantly extend this finding by demonstrating that sustained attention mediating the processing of behaviorally relevant cues diminished the amplitude of  $\beta$ A, as expected from previous studies examining different executive processes (Alegre et al., 2012; Kuhn et al., 2004; Ray et al., 2011; Swann et al., 2009).

A recent study using a flanker task also report an decrease of  $\beta$ A during incongruent trials of larger magnitude compared to congruent trials. The authors interpreted this result as a correlate of an increased cognitive load (Aulicka et al., 2014). However, although it can be argued that behavioral performance during the flanker task rely on increased demands on the executive control system, it probably reflects a mixture of conflict monitoring and prepotent response inhibition, i.e., various executive processes that are known to involve STN (Alegre et al., 2013; Brittain et al., 2012; Ray et al., 2011), perhaps at distinct latencies (Benis et al., 2014). In our study, conflict monitoring or prepotent response biases were absent and the cognitive processing of targets relies instead on working memory encoding and retrieval.



This study had several limitations. Because PD has been associated with increased  $\beta$ A in the sensorimotor STN (Brown and Williams, 2005; Trottenberg et al., 2007; Zaidel et al., 2010), whether the task-related modulations of STN activity we observed are physiological or pathological remains controversial. Two arguments suggest that it seems more likely that 15-35 Hz modulations of the STN reported here reflect a physiological activity: first, we recorded PD patients in ON-drug condition when they had relatively little parkinsonian signs (UPDRS ON Levodopa as low as  $12.8 \pm 2/108$ ) and it is well-known that dopaminergic medication tends to normalize STN neuronal activity (Brown et al., 2001). Second, we used an experimental design where each patient was its own control, so that task-related activities are unlikely to solely reflect the pathological state of PD patients.

## **5. Conclusion**

Altogether, this study provides the first conclusive electrophysiological evidence of the involvement of the STN during sustained attention, independently from sensori-motor transformations following working-memory/attentional processes, conflict monitoring or response inhibition processes.

## 6. References

- Alegre, M., Lopez-Azcarate, J., Obeso, I., Wilkinson, L., Rodriguez-Oroz, M.C., Valencia, M., Garcia-Garcia, D., Guridi, J., Artieda, J., Jahanshahi, M., and Obeso, J.A. (2012). The subthalamic nucleus is involved in successful inhibition in the stop-signal task: a local field potential study in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 239, 1-12.
- Aulicka, S.R., Jurak, P., Chladek, J., Daniel, P., Halamek, J., Balaz, M., Bockova, M., Chrastina, J., and Rektor, I. (2014). Subthalamic nucleus involvement in executive functions with increased cognitive load: a subthalamic nucleus and anterior cingulate cortex depth recording study. *J Neural Transm*.
- Balaz, M., Rektor, I., and Pulkrabek, J. (2008). Participation of the subthalamic nucleus in executive functions: An intracerebral recording study. *Mov Disord* 23, 553-557.
- Bastin, J., Committeri, G., Kahane, P., Galati, G., Minotti, L., Lachaux, J.P., and Berthoz, A. (2013a). Timing of posterior parahippocampal gyrus activity reveals multiple scene processing stages. *Human brain mapping* 34, 1357-1370.
- Bastin, J., Lebranchu, P., Jerbi, K., Kahane, P., Orban, G., Lachaux, J.P., and Berthoz, A. (2012). Direct recordings in human cortex reveal the dynamics of gamma-band [50-150 Hz] activity during pursuit eye movement control. *Neuroimage* 63, 339-347.
- Bastin, J., Vidal, J.R., Bouvier, S., Perrone-Bertolotti, M., Benis, D., Kahane, P., David, O., Lachaux, J.P., and Epstein, R.A. (2013b). Temporal Components in the Parahippocampal Place Area Revealed by Human Intracerebral Recordings. *J Neurosci* 33, 10123-10131.
- Baunez, C., Nieoullon, a., and Amalric, M. (1995). In a rat model of parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15, 6531-6541.
- Baunez, C., and Robbins, T.W. (1997). Bilateral lesions of the subthalamic nucleus induce multiple deficits in an attentional task in rats. *The European journal of neuroscience* 9, 2086-2099.
- Benabid, A.-L., Wallace, B., Mitrofanis, J., Xia, C., Piallat, B., Fraix, V., Batir, A., Krack, P., Pollak, P., and Berger, F. (2005). Therapeutic electrical stimulation of the central nervous system. *Comptes rendus biologies* 328, 177-186.
- Benabid, A.L., Chabardès, S., Mitrofanis, J., and Pollak, P. (2009). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet neurology* 8, 67-81.
- Benis, D., David, O., Lachaux, J.-P., Seigneuret, E., Krack, P., Fraix, V., Chabardès, S., and Bastin, J. (2014). Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease. *NeuroImage* 91, 273-281.
- Bockova, M., Chladek, J., Jurak, P., Halamek, J., Balaz, M., and Rektor, I. (2011). Involvement of the subthalamic nucleus and globus pallidus internus in attention. *J Neural Transm* 118, 1235-1245.
- Brittain, J.-S., Watkins, K.E., Joundi, R.a., Ray, N.J., Holland, P., Green, A.L., Aziz, T.Z., and Jenkinson, N. (2012). A Role for the Subthalamic Nucleus in Response Inhibition during Conflict. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32, 13396-13401.
- Brown, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Ttonali, P., and Di Lazzaro, V. (2001). Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci* 21, 1033-1038.
- Brown, P., and Williams, D. (2005). Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 116, 2510-2519.
- Buschman, T.J., and Miller, E.K. (2009). Serial, covert shifts of attention during visual search are reflected by the frontal eye fields and correlated with population oscillations. *Neuron* 63, 386-396.
- Cavanagh, J.F., Wiecki, T.V., Cohen, M.X., Figueroa, C.M., Samanta, J., Sherman, S.J., and Frank, M.J. (2011). Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nat Neurosci* 14, 1462-1467.

Chabardes, S., Polosan, M., Krack, P., Bastin, J., Krainik, A., David, O., Bougerol, T., and Benabid, A.L. (2012). Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: Subthalamic Nucleus Target. *World Neurosurg.*

Chen, C.C., Pogosyan, A., Zrinzo, L.U., Tisch, S., Limousin, P., Ashkan, K., Yousry, T., Hariz, M.I., and Brown, P. (2006). Intra-operative recordings of local field potentials can help localize the subthalamic nucleus in Parkinson's disease surgery. *Experimental neurology* 198, 214-221.

Chudasama, Y., Baunez, C., and Robbins, T.W. (2003). Functional disconnection of the medial prefrontal cortex and subthalamic nucleus in attentional performance: evidence for corticosubthalamic interaction. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23, 5477-5485.

Gallistel, C.R., Fairhurst, S., and Balsam, P. (2004). The learning curve: implications of a quantitative analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 13124-13131.

Hammond, C., Bergman, H., and Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci* 30, 357

Kuhn, A.A., Trottenberg, T., Kivi, A., Kupsch, A., Schneider, G.H., and Brown, P. (2005). The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Experimental neurology* 194, 212-220.

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

Miyagi, Y., Okamoto, T., Morioka, T., Tobimatsu, S., Nakanishi, Y., Aihara, K., Hashiguchi, K., Murakami, N., Yoshida, F., Samura, K., *et al.* (2009). Spectral analysis of field potential recordings by deep brain stimulation electrode for localization of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *Stereotactic and functional neurosurgery* 87, 211-218.

Piallat, B., Polosan, M., Fraix, V., Goetz, L., David, O., Fenoy, A., Torres, N., Quesada, J.L., Seigneuret, E., Pollak, P., *et al.* (2011). Subthalamic neuronal firing in obsessive-compulsive disorder and Parkinson disease. *Annals of neurology* 69, 793-802.

Pillon, B., Ardouin, C., Damier, P., Krack, P., Houeto, J.L., Klinger, H., Bonnet, A.M., Pollak, P., Benabid, A.L., and Agid, Y. (2000). Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPe stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 55, 411-418.

Pillon, B., Dubois, B., Lhermitte, F., and Agid, Y. (1986). Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology* 36, 1179-1185.

Ray, N.J., Brittain, J.S., Holland, P., Joundi, R.A., Stein, J.F., Aziz, T.Z., and Jenkinson, N. (2011). The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: evidence from local field potential recordings in the human subthalamic nucleus. *Neuroimage* 60, 271-278.

Sauleau, P., Eusebio, A., Thevathasan, W., Yarrow, K., Pogosyan, A., Zrinzo, L., Ashkan, K., Aziz, T., Vandenberghe, W., Nuttin, B., and Brown, P. (2009). Involvement of the subthalamic nucleus in engagement with behaviourally relevant stimuli. *The European journal of neuroscience* 29, 931-942.

Swann, N., Tandon, N., Canolty, R., Ellmore, T.M., McEvoy, L.K., Dreyer, S., DiSano, M., and Aron, A.R. (2009). Intracranial EEG reveals a time- and frequency-specific role for the right inferior frontal gyrus and primary motor cortex in stopping initiated responses. *J Neurosci* 29, 12675-12685.

Trottenberg, T., Kupsch, A., Schneider, G.H., Brown, P., and Kuhn, A.A. (2007). Frequency-dependent distribution of local field potential activity within the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Experimental neurology* 205, 287-291.

Williams, D., Kühn, A., Kupsch, A., Tijssen, M., van Bruggen, G., Speelman, H., Hotton, G., Loukas, C., and Brown, P. (2005). The relationship between oscillatory activity and motor reaction time in the parkinsonian subthalamic nucleus. *The European journal of neuroscience* 21, 249-258.

Zaidel, A., Spivak, A., Grieb, B., Bergman, H., and Israel, Z. (2010). Subthalamic span of oscillations predicts deep brain stimulation efficacy for patients with Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology.*

## CHAPITRE 3 : DISCUSSION

---

Le but de cette thèse était de caractériser les mécanismes électrophysiologiques du NST lors de processus exécutifs tels que l'inhibition réactive, l'inhibition proactive et l'attention. Afin d'étudier ces différents processus, les activités en PCL et extracellulaires du NST ont été enregistrées chez des patients parkinsoniens lors de différentes tâches cognitives.

A l'échelle des PCL, l'inhibition réactive se manifeste dans le NST par une synchronisation relative dans la bande de fréquence  $\beta$  (13-35Hz), survenant de 100 à 150 ms avant la fin du processus inhibiteur. A l'échelle cellulaire, l'inhibition réactive se manifeste dans le NST par une augmentation de la fréquence de décharge d'une population de neurones 160 ms avant la fin du processus inhibiteur. L'inhibition proactive se manifeste à l'échelle des PCL par le maintien tonique d'un niveau d'activité  $\beta$  élevé lorsque le sujet se prépare à inhiber son mouvement. De plus, le niveau de cette activité  $\beta$  corrèle avec les performances du sujet lors de l'inhibition réactive. L'attention se manifeste dans le NST par une désynchronisation de l'activité  $\beta$  dont l'amplitude est plus importante lorsque le sujet doit être attentif à la présentation d'un stimulus (encodage et récupération d'une information visuelle dans la mémoire de travail).

Dans ce chapitre, la portée théorique de nos études sera analysée en quatre étapes. Dans un premier temps, les limitations inhérentes à nos études seront passées en revue. Dans un second temps, les différentes théories existantes sur l'origine des potentiels de champs locaux seront examinées ainsi que les liens existants entre activités oscillatoires et activités extracellulaires. Dans un troisième temps, les résultats obtenus dans le cadre de cette thèse seront examinés à la lumière des différents modèles existants sur les processus sous-tendant le contrôle exécutif. Enfin, dans un quatrième temps, les perspectives de futurs travaux ouvertes par cette thèse seront examinées.

Il est tout d'abord à noter que, bien que les études effectuées dans le cadre de cette thèse aient permis de confirmer l'implication du NST dans trois fonctions exécutives, celles-ci ne permettent pas de postuler un rôle causal de cette structure dans ces processus. Les études par enregistrement électrophysiologiques sont en effet corrélatives par nature. Si elles permettent de déterminer qu'une structure est impliquée dans un processus cognitif, elles ne sont pas adaptées pour déterminer si cette structure est essentielle à son implémentation. De nombreuses études suggèrent néanmoins une implication causale du NST dans l'inhibition réactive, proactive, et dans les processus attentionnels. Il a en effet été montré que des lésions du NST modulent les capacités d'inhibition et d'attention chez le rat et le patient parkinsonien (Introduction, Chapitre 3; Baunez et al., 1995; Baunez and Robbins, 1997; Eagle et al., 2008; Obeso et al., 2014).

De plus, l'intégralité des enregistrements dans le cadre de cette thèse a été effectuée sur des patients parkinsoniens pendant la procédure d'implantation des électrodes de stimulation cérébrale profonde. Une incertitude pèse de ce fait sur la nature physiologique ou pathologique des effets observés à cause de la dégénérescence des projections dopaminergiques et noradrénergiques sur le NST. Or des modifications de l'activité électrophysiologique du NST sont observées dans la maladie de Parkinson. Une augmentation de l'activité des PCL dans la bande de fréquence  $\beta$  (Brown et al., 2001), une augmentation de la fréquence de décharge des neurones, ainsi qu'une modification de leur pattern de décharge ont en effet été mis en évidence dans le NST de patients souffrant de cette pathologie (Introduction, Chapitre 2). Pour des raisons éthiques évidentes, une étude contrôle sur des sujets sains est impossible. Toutefois, des résultats similaires ont été rapportés lors de l'inhibition chez des patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs (Bastin et al., 2014). Néanmoins de nombreux éléments semblent indiquer que les résultats obtenus lors des études électrophysiologiques menées dans le cadre de cette thèse sont, au moins en partie, le reflet de l'activité physiologique du NST. Tout d'abord, le paradigme expérimental utilisé et le type d'analyse effectué consistent en l'étude comparative des modulations différentielles de l'activité électrophysiologique du NST chez une cohorte de patients de taille conséquente lors

de différents essais expérimentaux. Dans ce type de paradigme chaque patient est ainsi son propre contrôle. Les effets reportés sont donc reproductibles à travers plusieurs patients présentant chacun différents niveaux d'atteinte pathologique et différents types de traitement. Ces facteurs ont donc pour effet de réduire l'influence de la pathologie sur les résultats obtenus. De plus, les patients parkinsoniens étudiés présentent des fonctions cognitives préservées, ce qui se traduit expérimentalement par la capacité des patients à effectuer la tâche de STOP signal et de LEST correctement. Enfin, lors des enregistrements en potentiels de champs locaux, les patients parkinsoniens étaient sous traitement dopaminergique ayant pour effet de normaliser l'activité électrophysiologique du NST (Brown et al., 2001).

De plus, du fait du temps limité d'acquisition (au chevet du patient ou au bloc opératoire) et afin d'accentuer la puissance statistique des effets étudiés, nous n'avons pas été en mesure de tester des effets de la latéralité et du traitement dopaminergique sur les activités observées. Toutefois, des études en connectivité fonctionnelle et en stimulation cérébrale profonde ont montré une latéralisation du réseau de l'inhibition réactive dans l'hémisphère cérébral droit (Jahfari et al., 2011; Mirabella et al., 2011). Néanmoins, une étude électrophysiologique récente a montré que les variations d'activité  $\beta$  lors de l'inhibition réactive étaient observées de manière bilatérales (Alegre et al., 2013).

Enfin, la localisation anatomique des électrodes à partir desquelles les enregistrements électrophysiologiques ont été effectués reste présomptive, aucune vérification histologique n'étant possible et la localisation par IRM étant rendue difficile par la présence d'artefacts importants autour des électrodes de stimulation. Néanmoins la sélection des contacts d'électrodes présentant une activité  $\beta$  importante lors des enregistrements en potentiels de champs locaux est considérée comme un marqueur de la présence de ces contacts dans le NST (Brown et al., 2001). De plus les enregistrements extracellulaires ont été menés après confirmation de l'entrée de la microélectrode dans le NST par exploration électrophysiologique.

Une autre limitation inhérente aux enregistrements électrophysiologiques intracrâniens est l'échantillonnage restreint de l'activité du NST accessible à l'enregistrement. Cependant les

études effectuées à l'échelle extracellulaire dans le cadre de cette thèse s'appuient sur plus de 100 enregistrements neuronaux à différentes profondeurs avec une majorité de neurones non répondeurs, ce qui laisse à penser que l'échantillon étudié n'est pas biaisé. De plus, dans le cas des enregistrements chez des patients parkinsoniens, le choix de la localisation des électrodes dépend de paramètres cliniques indépendants de nos objectifs de recherche. Pour toutes ces raisons, malgré des résultats intéressants obtenus en comparant les activités neuronales du NST dans différentes pathologies (Parkinson contre trouble obsessionnel compulsif) et présentant une cible thérapeutique différente (NST dorsal contre NST ventral) (Piallat et al., 2011), ce type de méthode pose problème pour étudier de manière concluante les différences d'activité dans les différentes subdivisions de cette structure.

Il est enfin à noter que nous avons observé une fréquence de décharge dans le NST plus basse que celle communément observée chez les patients parkinsoniens. Une telle différence pourrait être due à un échantillonnage parfois incomplet des potentiels d'action. En effet, du fait de la petite taille de la microélectrode d'enregistrement, la présence de vaisseaux sanguins à proximité du site d'enregistrement ainsi que de micromouvements lors de l'enregistrement peuvent parfois mener à la présence de potentiels d'action d'amplitude variable dans les tracés. Certains potentiels d'action pourraient ainsi avoir échappé à l'analyse lors de la procédure de spike sorting. Il est néanmoins à noter que certaines études ont fait état de fréquence de décharge dans le NST humain de l'ordre de 7 Hz (Montgomery, 2008) laissant supposer une certaine variabilité interindividuelle ou une hétérogénéité importante de la fréquence de décharge des cellules constituant cette structure. De plus, l'étude menée dans le cadre de cette thèse est comparative par nature et se focalise sur les variations relatives des activités des neurones du NST par rapport à une ligne de base et entre différents types d'essais. Dans ce type d'étude, chaque neurone est son propre contrôle, ce qui limite l'influence de ce type de facteurs confondants.

## PARTIE II : POTENTIELS DE CHAMP LOCAUX ET ACTIVITES NEURONALES

---

Les corrélats électrophysiologiques du NST dans les processus exécutifs et l'attention ont été étudiés à deux échelles différentes : à l'échelle unitaire ou en potentiels de champs locaux. Si les mécanismes sous-tendant les activités à l'échelle unitaire sont bien établis, les mécanismes sous-tendant la genèse des potentiels de champs locaux ainsi que leur signification physiologique restent encore sujets à débat. Dans cette partie, nous nous intéresserons de manière succincte aux différentes théories et éléments existants sur la génération de ces potentiels de champs locaux et ce qu'ils représentent du point de vue physiologique. Enfin nous nous pencherons sur la question des liens existants entre activité unitaire et en potentiels de champs locaux dans le NST.

---

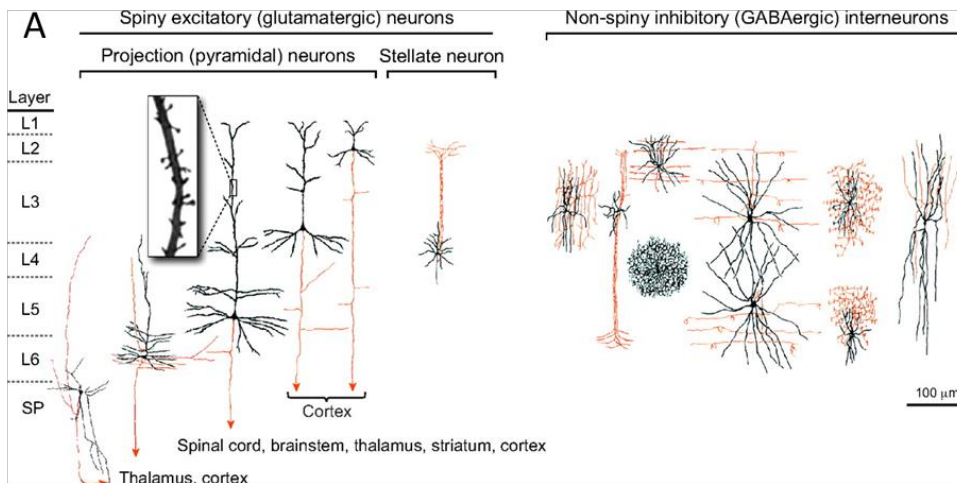
### 1. MECANISMES DE GENERATION DES PCL DANS LE CORTEX

---

Bien que cette thèse se focalise principalement sur les activités électrophysiologiques d'une structure des ganglions de la base (le NST), une grande majorité des études portant sur les mécanismes de génération des PCL provient de données corticales. Bien que ces théories ne sont qu'incomplètement transposable aux ganglions de la base, nous avons choisi de procéder à une revue succincte des différents modèles de génération des PCL dans le cortex avant de d'analyser les mécanismes potentiels de la génération des PCL dans les GB. Le mécanisme de génération des oscillations neuronales dans le cortex cérébral a été intensivement étudié. Il est aujourd'hui communément admis que l'origine des potentiels de champs locaux dans le cortex est liée à l'organisation des neurones et à leurs caractéristiques électrophysiologiques. Le cortex est en effet constitué de couches de neurones asymétriques; les couches d'interneurones succèdent à des couches de neurones pyramidaux disposées de manière parallèle (Figure 40). Chacun de ces neurones pyramidaux peut ainsi être considéré comme un dipôle et la structure laminaire du cortex permet une sommation des courants. Il est donc postulé que les oscillations dans le cortex sont générées par des changements de courant



synchrone dans un grand nombre de cellules pyramidales (Creutzfeldt et al., 1966a; Frost, 1968; Gloor, 1985; Mitzdorf, 1985). Cette hypothèse a été confirmée par une étude ayant montré que les potentiels de champs locaux dans différentes bandes de fréquence pouvaient être décrits en appliquant sur l'activité multi-unitaire d'une population de neurones un kernel approprié (Martinez et al., 2009).



B

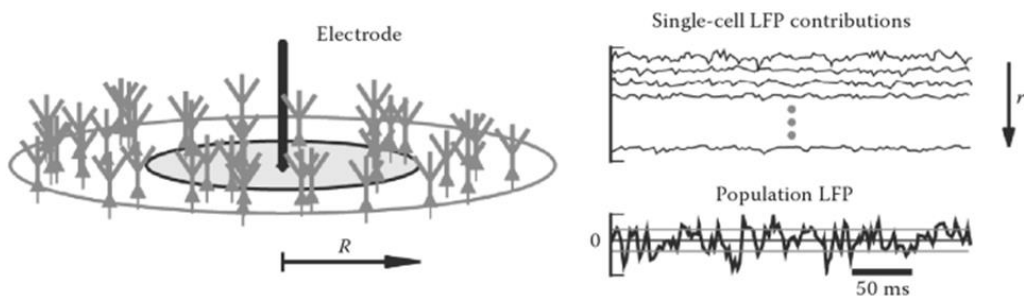


Figure 40 : Génération locale des potentiels de champs locaux dans le cortex. A : Illustration de la structure laminaire du cortex : les différentes couches de neurones (L1 :SP) sont représentées sur le côté gauche. Ces couches neuronales sont asymétriques et contiennent chacune différents types de neurones pyramidaux et d'interneurones. D'après Kwan., 2012 B : Exemple de sommation des potentiels de champs locaux issus d'un modèle de population de cellules homogènes réparties en cercles concentriques.  $R$  représente la distance de chaque neurone à l'électrode d'enregistrement située au centre du cercle. Sur le panel de droite, la contribution de chaque neurone du système aux potentiels de champs locaux de la population est représentée en fonction de la distance  $R$  à l'électrode d'enregistrement. La sommation de ces différents courants génère les potentiels de champs locaux de population enregistrés par l'électrode (Panel de droite-Bas) D'après Quiroga., 2013

---

## 2. ORIGINE DES PCL ENREGISTRÉS AVEC DES MACROELECTRODES DANS LE NST

---

Néanmoins, l'origine spatiale des potentiels de champs locaux enregistrés à partir d'électrodes intracérébrales reste controversée. Deux hypothèses s'affrontent dans ce type d'enregistrement : l'hypothèse de la génération locale et l'hypothèse de la conduction volumique. La première hypothèse postule que les potentiels de champs locaux enregistrés à partir de macroélectrodes sont générés par l'activité synchrone de populations locales de neurones. La seconde hypothèse postule que les potentiels de champs locaux enregistrés à partir de macroélectrodes représentent le pôle positif d'un vaste dipôle dont le pôle négatif est localisé dans une source distante. Dans ce paragraphe nous nous attacherons à discuter ces deux théories concernant les enregistrements des PCL dans le NST.

Selon l'hypothèse de la conduction volumique, les PCL enregistrés dans le NST représentent le pôle positif d'un dipôle généré par le cortex (Figure 41, Wennberg et al., 2002). A l'appui de cette théorie, une étude a montré que les potentiels de champs locaux dans le cortex pouvaient s'étendre sur plusieurs millimètres au lieu de quelques centaines de  $\mu\text{m}$  comme envisagé précédemment (Kajikawa and Schroeder, 2011). Cette théorie est également appuyée par des enregistrements monopolaires effectués à partir d'électrodes de stimulation présentes dans différentes structures sous-corticales chez des patients épileptiques. Ces enregistrements ont en effet montré que les pointes-ondes interictales enregistrées par EEG de scalp sont reflétées à une polarité opposée dans le NST et le thalamus (Wennberg., 2003). De plus, l'auteur a observé que les potentiels de champs locaux observés à partir des électrodes de stimulation sous corticales, présentent une amplitude réduite par rapport à l'EEG de scalp en fonction de la distance au foyer épileptogène cortical. Ces variations d'amplitude sont de plus indépendantes de la structure dans laquelle l'électrode de stimulation est implantée.

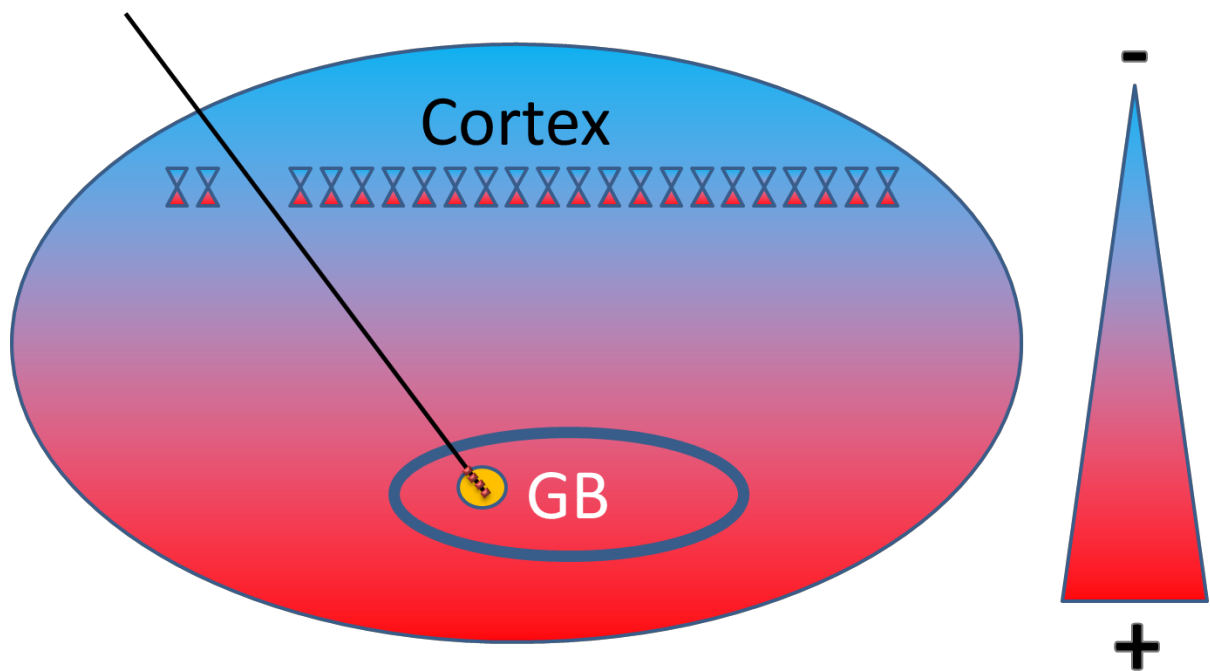


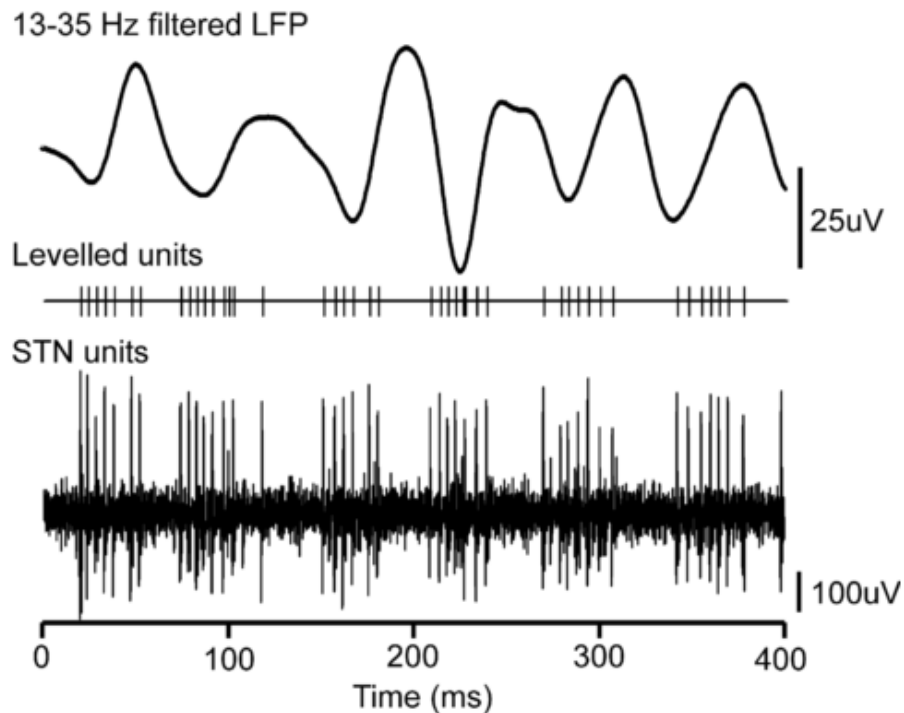
Figure 41 : Modèle de la conduction volumique. Selon ce modèle les potentiels de champs locaux enregistrés par les électrodes de stimulation proviennent de sources distantes situées dans le cortex. La résultante de ce phénomène est la présence d'un grand dipôle cortico-sous cortical dont le pôle négatif se trouve dans le cortex. Les cellules situées dans le cortex génèrent ainsi une différence de potentiel dont le pôle positif se trouve dans les GB. Le pôle positif est représenté en rouge et le pôle négatif en bleu.

Néanmoins de nombreux éléments vont à l'encontre de cette théorie, et semblent accréditer l'hypothèse alternative d'une génération locale, au moins en partie, des PCL et par extension de l'activité  $\beta$  dans le NST. En effet, l'architecture neuronale des ganglions de la base en groupe de neurones denses et alignés peut permettre la génération locale de potentiels de champs locaux (Chang et al., 1983; Hammond and Yelnik, 1983; Kita et al., 1983; Rafols and Fox, 1976). De plus, les études en potentiels de champs locaux menés durant cette thèse ont été effectuées à l'aide d'un montage bipolaire avec une référence située à l'extrémité de l'électrode de stimulation. Ce type de montage enregistrant les différences de potentiel entre

deux contacts séparés de 0.5 mm maximise la probabilité d'enregistrer une activité locale. De plus, si les potentiels de champs locaux enregistrés dans les ganglions de la base sont liés à une conduction volumique en provenance d'une source distante située dans le cortex, l'activité  $\beta$  sur les différents contacts d'une électrode de stimulation devrait être constante. En effet, dans ce type de configuration, la distance entre deux contacts d'électrodes (1.5mm) serait négligeable par rapport à la distance entre l'électrode de stimulation et la source corticale à l'origine des potentiels de champs locaux. Or, de nombreuses études ont montré l'existence d'un gradient de potentiels de champs locaux dans la bande de fréquence  $\beta$  lors d'enregistrement électrophysiologique à partir d'électrodes de stimulation dans le NST (Brown et al., 2001; Kühn et al., 2005b; Kuhn et al., 2004; Williams et al., 2003). De plus, une différence d'activité  $\beta$  est observée après entrée de microélectrodes dans le NST (Kühn et al., 2005b).

Un lien étroit entre l'activité électrophysiologique des neurones des ganglions de la base et des potentiels de champs locaux a été démontré. En effet, des enregistrements intracellulaires dans le nucleus accumbens du rat ont montré que l'émergence de potentiels de champs locaux dans cette structure était liée à des fluctuations synchrones du potentiel de membrane des neurones locaux (Goto and O'Donnell, 2001). Une cohérence de phase entre potentiels de champs locaux et activités extracellulaires a de plus été mise en évidence dans le striatum du rat (Courtemanche et al., 2003; Goldberg et al., 2004). Enfin, la baisse des activités oscillatoires dans la bande de fréquence  $\beta$  observées lors du mouvement à partir des macroélectrodes de stimulation implantées dans le NST de patients parkinsoniens est liée à une réduction du pattern de décharge oscillatoire à 15-30 Hz des neurones (Levy et al., 2002). Enfin, une synchronisation des potentiels d'actions des neurones du NST avec les activités  $\beta$  et gamma a été montrée chez des patients parkinsoniens (Figure 42, Kühn et al., 2005b; Levy et al., 2002; Trottenberg et al., 2006). De plus, cette cohérence entre activités extracellulaires et oscillations dans cette structure semble être de nature antagoniste selon la bande de fréquence considérée. En effet, la fréquence de décharge des neurones du NST semble augmenter lors d'une hausse de l'activité gamma (Trottenberg et al., 2006), et lors d'une baisse de l'activité  $\beta$  (Kühn et al., 2005b). Cette corrélation entre activités gamma et activités

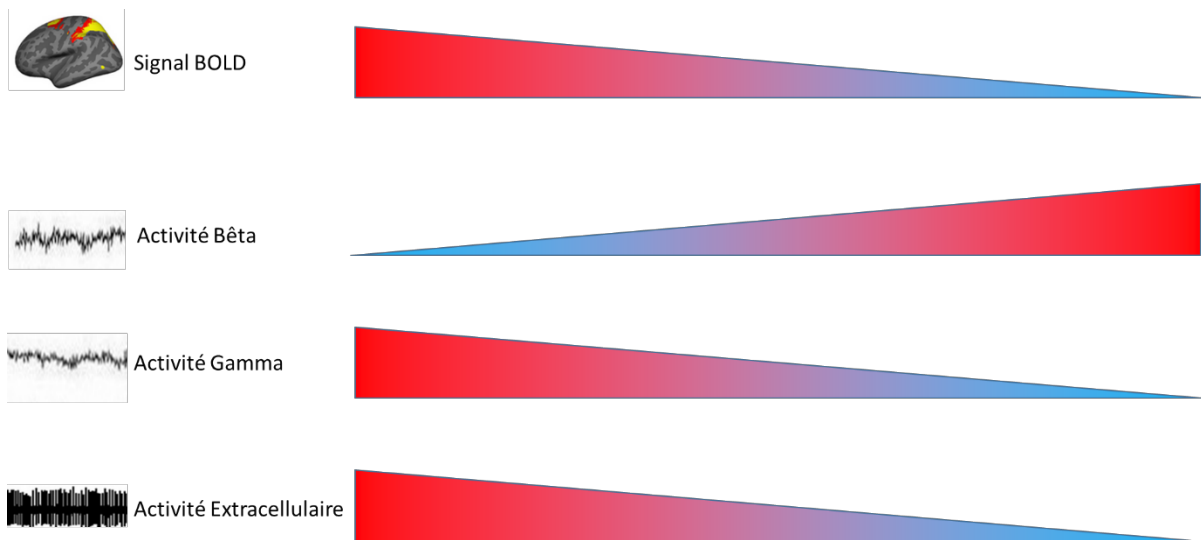
extracellulaire a été observée dans des études effectuées dans le cortex chez l'animal (Ray et al., 2008b) et chez l'homme (Manning et al., 2009).



*Figure 42 : Relation entre potentiels de champs locaux dans la bande de fréquence  $\beta$  (panel du haut) et décharge neuronale du NST (panel du bas). D'après Kuhn 2005*

Miller et al en 2009 ont suggéré que le gamma résulte d'une augmentation de la fréquence de décharge de la population neuronale locale ainsi que des potentiels post synaptiques synchrones (Miller et al., 2009). Cette théorie est confirmée par l'observation d'une corrélation dans le cortex entre le gamma et le signal BOLD qui est un marqueur de l'activité neuronale locale (Mukamel et al., 2005; Nir et al., 2007). Cependant, il a été montré que les modulations des activités  $\beta$  et gamma observées lors du mouvement étaient anticorrélées dans le NST de patients parkinsoniens (Alegre et al., 2005; Kempf et al., 2007b; Tan et al., 2013) et le cortex de sujets sains (Crone et al., 1998; Lachaux et al., 2005). Nous pouvons donc émettre l'hypothèse d'une corrélation antagoniste entre l'activité extracellulaire et l'activité  $\beta$

et gamma : une baisse de  $\beta$  comme observée lors du mouvement serait corrélée à une hausse du gamma dans le NST et ainsi à une hausse de la fréquence de décharge des neurones de cette structure (Figure 43). Il est à noter que nous avons observé dans le NST des patients parkinsoniens deux populations neuronales : des neurones Go qui déchargent lors du mouvement et des neurones Stop déchargeant lors de l'inhibition. Or le mouvement est associé à une désynchronisation dans la bande de fréquence  $\beta$  et l'inhibition à une synchronisation relative dans cette bande de fréquence. Il est donc possible que ces neurones soient entraînés différenciellement par l'activité oscillatoire  $\beta$ , ce qui suggérerait que le lien entre activité extracellulaire et neuronale pourrait être plus complexe que celui postulé par le mécanisme envisagé dans le modèle exposé plus haut.



*Figure 43 : Modèle illustrant les relations présomptives entre activités extracellulaire, LFP et signal BOLD illustrant l'anticorrélation entre activité  $\beta$  et activité extracellulaire.*

Il a été suggéré que l'entraînement oscillatoire de l'activité extracellulaire et la cohérence résultante entre populations neuronales distantes était d'une importance primordiale pour la communication entre les différentes structures. Le modèle dit de « communication through coherence » (CTC) postule que l'entraînement oscillatoire des neurones permet l'ouverture de « fenêtres de communication » pendant lesquelles les neurones seraient excitables de manière coordonnée, permettant aux différentes populations neuronales distantes d'interagir (Fries, 2005). Ce mécanisme pourrait ainsi représenter le support par lequel activités extracellulaires

et oscillatoires interagiraient de manière complémentaire afin d'assurer la transmission de l'information.

---

### 3. GENERATION DES ACTIVITES B A L'ECHELLE DES POPULATIONS ET DES RESEAUX NEURONAUX

---

Un mécanisme potentiel permettant l'émergence locale d'oscillations neuronales dans la bande de fréquence  $\beta$  a été récemment proposé : il a en effet été montré par magnétoencéphalographie dans le cortex sensorimoteur de sujets sains que l'administration de benzodiazépines provoquait une forte augmentation de l'activité  $\beta$  (Jensen et al., 2005). L'effet principal des benzodiazépines étant de réduire la conductivité des courants GABA provenant des interneurons inhibiteurs du cortex, l'auteur postule que la génération des oscillations  $\beta$  dans le cortex serait liée à une augmentation de la conductance synaptique des cellules GABAergiques inhibitrices (interneurones du cortex). De plus, la présence d'interneurones GABAergiques dans le NST a été montrée par analyse histologique post-mortem chez des sujets sains (Levesque and Parent, 2005). La présence de cette sous-population neuronale, représentant près de 7,5% des neurones totaux du NST pourrait donc permettre la génération locale d'oscillations neuronales dans la bande de fréquence  $\beta$ .

Néanmoins, même si les potentiels de champs locaux enregistrés à partir de macroélectrodes dans le NST sont probablement en partie générés localement et une conduction volumique directe en provenance du cortex est peu probable, ceux-ci sont néanmoins sous l'influence d'afférences corticales et sous corticales. Une étude chez le singe a notamment montré que l'activité oscillatoire dans le cortex moteur et l'aire motrice présupplémentaire influence l'activité extracellulaire de neurones du NST et du globus pallidus externe. En effet des modifications spectrales d'activités  $\beta$  dans le cortex se produisent avant l'occurrence de potentiels d'actions dans les GB (Gatev and Wichmann, 2009b). De plus des enregistrements simultanés en PCL dans le NST et en magnétoencéphalographie ont montré une cohérence entre le NST et le cortex frontal dans la bande de fréquence  $\beta$  et entre le NST et le cortex

pariétal dans la bande de fréquence  $\alpha$  (Litvak et al., 2011). Cette interaction est majoritairement unidirectionnelle du cortex vers le NST bien qu'une interaction bidirectionnelle soit parfois observée.

Ces différentes études font apparaître une contradiction sur l'origine des activités  $\beta$  enregistrées à partir d'électrodes de stimulation : elles semblent générées en partie localement mais également être sous influences distantes, corticales ou sous-corticales. Il semble donc qu'une conjonction entre mécanismes locaux et distants gouverne l'émergence d'oscillations neuronales. Un modèle putatif qui pourrait expliquer l'émergence des oscillations  $\beta$  a été suggéré, prenant en compte l'influence de l'interaction excitation-inhibition locale et la connectivité distante. Celui-ci modélise un réseau neuronal composé de deux unités, une unité d'entrée et une unité de sortie, chacune disposant de deux populations de neurones, une population excitatrice et une population inhibitrice (Mattia et al., 2010). La population inhibitrice du module d'entrée forme des afférences avec les populations excitatrices et inhibitrices du module de sortie (Figure 44). Les deux modules diffèrent par le délai moyen de transmission synaptique des neurones qui le composent. Chaque module reçoit des afférences extérieures dont l'amplitude est fixée par une distribution pseudo-aléatoire dans les paramètres du modèle. L'activité multi-unitaire résultante de ce modèle dans les deux unités a été modélisée pour différents niveaux de stimulation extérieure du module d'entrée. L'activité en PCL résultante dans les deux modules a également été obtenue en appliquant un kernel sur l'activité multi-unitaire modélisée. L'activation du module d'entrée par des afférences synaptiques externes mène à l'émergence dans les deux modules d'une activité oscillatoire dans la bande de fréquence  $\beta$  dont le pic spectral dépend du délai de transmission synaptique du module étudié (Figure 44). Un mécanisme analogue pourrait ainsi entrer en jeu dans l'émergence des activités  $\beta$  dans le NST par l'intermédiaire de la connectivité réciproque GPe-NST, dont l'inactivation est corrélée à la réduction de l'activité  $\beta$  chez le rat (Park and Rubchinsky, 2012), et de la connectivité directe entre le cortex et ce noyau via la voie hyperdirecte (Nambu, 2002).



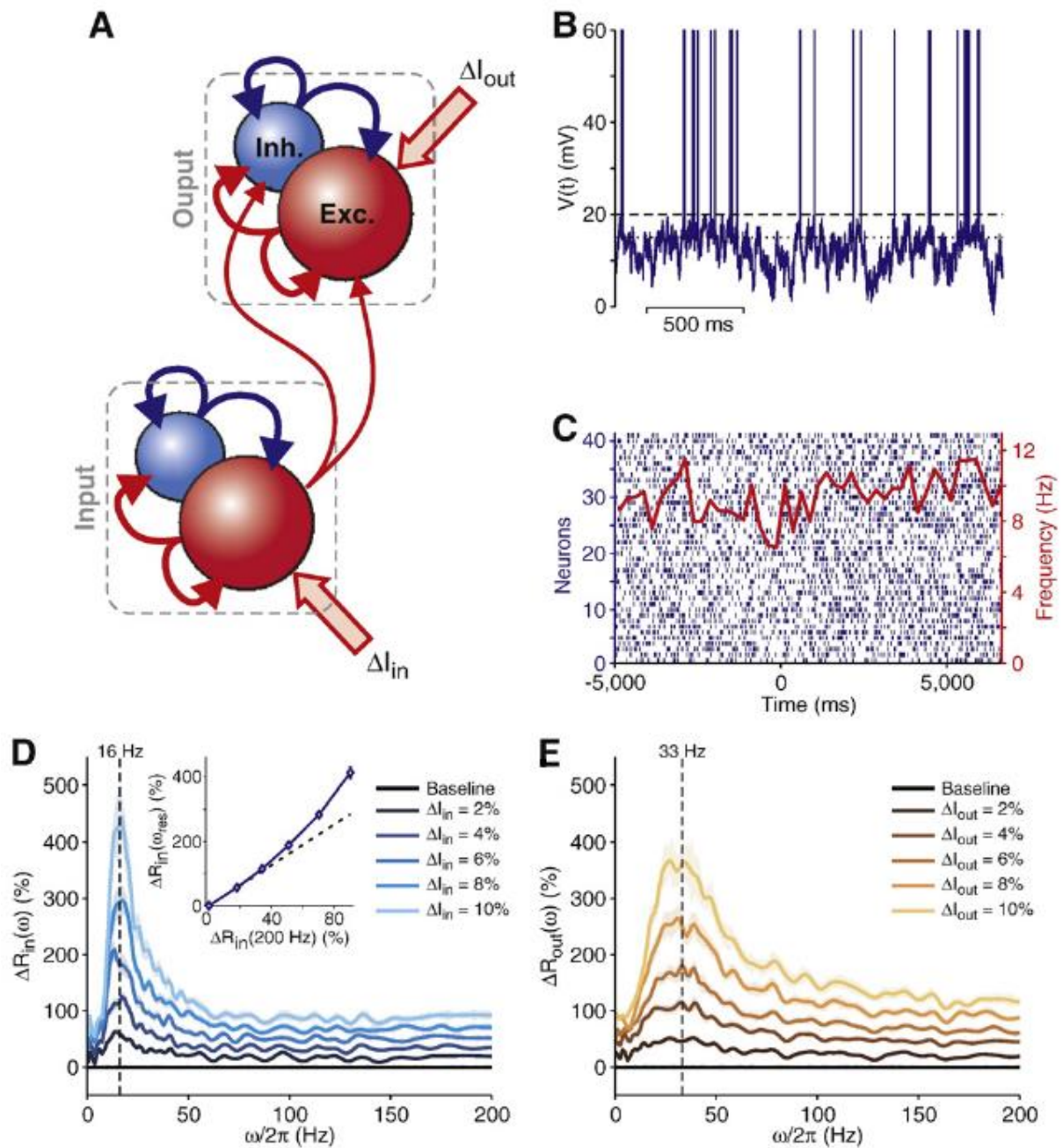


Figure 44 : Génération d'oscillations neuronales dans un modèle de réseau neural feed-forward. A : Deux modules sont représentés : un module d'entrée et un module de sortie. Chaque module est constitué de 2000 neurones excitateurs (boule bleue) et 500 neurones inhibiteurs (boule rouge). Les neurones du module d'entrée et du module de sortie présentent différents délais moyens de transmission synaptique. Les flèches bleues représentent des synapses excitatrices et les flèches rouges des synapses inhibitrices. La flèche pleine  $\Delta I_{in}$  représente les afférences externes modélisées par une distribution de Poisson. B : Variation du potentiel de membrane modélisé d'un neurone du réseau. La ligne pointillée du haut représente le seuil d'émission d'un

*potentiel d'action. La ligne pointillée du bas représente le potentiel de remise à zéro après émission d'un potentiel d'action. C : Raster (ligne noires verticales) d'un sous ensemble de la population neuronale d'un module. La courbe rouge représente l'activité moyenne multi-unitaire de l'ensemble d'un module à partir de laquelle seront générés les potentiels de champs locaux modélisés par application d'un kernel. D et E : Analyse spectrale des potentiels de champs locaux du module d'entrée (D) et de sortie (E) après application au module d'entrée de courants afférents externes de différentes intensités (Alin). L'émergence d'un pic spectral est observée dont la fréquence dépend du délai de transmission synaptique des neurones des différents modules. D'après Mattia., 2010*

### PARTIE III : PLACE DU NST DANS LES MODELES DES FONCTIONS EXECUTIVES

---

Plusieurs modèles de la sélection des actions ont postulé un rôle central du NST dans l'implémentation des fonctions exécutives et de la prise de décision. Nous analyserons dans un premier temps la place des résultats obtenus dans le cadre de cette thèse dans les modèles dominants de la sélection des actions inspirés du drift diffusion model. Dans un second temps, nous analyserons les études effectuées dans le cadre de cette thèse à la lumière d'un modèle alternatif postulant un rôle du NST dans la maintenance du statu-quo. Dans un troisième temps, nous discuterons en quoi les résultats des études effectuées dans le cadre de cette thèse supportent un rôle du NST dans l'intégration des différents aspects du comportement.

---

#### 1. DRIFT DIFFUSION MODEL

---

Le drift diffusion model est un modèle stochastique d'accumulation d'évidences empiriques sous tendant le choix entre deux actions antagonistes (Ratcliff and McKoon, 2008). Ce modèle postule que la prise de décision correspond à un processus bruité d'accumulation d'évidences à partir d'un point de départ  $z$  vers un ou deux seuils appelés seuils de décision. Lorsqu'un de ces seuils de décision est atteint, la réponse correspondante est initiée (Introduction p68, Figure 28). Le temps de réaction dépend ainsi de quatre paramètres : le point de départ de l'accumulation ( $z$ ), le temps de non-décision à savoir la latence à laquelle

les évidences commencent à s'accumuler ( $t_0$ ), la vitesse d'accumulation des évidences ou drift rate ( $v$ ) et la hauteur des seuils de décision ( $A$  et  $0$ ). Le paradigme de Stop Signal utilisé dans le cadre de cette thèse peut être analysé à la lumière de ce modèle. Ce paradigme peut en effet être modélisé selon le horse race model (Logan et al., 1984) comme une compétition entre deux processus : le processus Go et le processus Stop, le premier arrivant à exécution déterminant la réussite ou l'échec lors des essais STOP.

---

## 2. DRIFT DIFFUSION MODEL, NST ET FONCTION EXECUTIVES

---

De nombreuses études ont entrepris d'appliquer le drift diffusion model aux connaissances acquises sur le fonctionnement du système des ganglions de la base et sur le réseau fronto-sous cortical impliqué dans plusieurs fonctions exécutives. Si ces études postulent une implémentation du drift diffusion model par différentes structures cortico-sous corticales lors de l'inhibition, différentes théories existent concernant le paramètre de ce modèle étant modulé par ce processus.

Une partie de la littérature postule que le NST implémente les processus inhibiteurs via la modulation du seuil de décision. Ainsi Frank en 2006 a postulé que le rôle du NST serait d'implémenter un signal stop global et précoce lors de l'inhibition réactive via un relèvement du seuil de décision pour toutes les actions (Cavanagh et al., 2011; Frank, 2006; Wiecki and Frank, 2013b). Plus précisément, lorsqu'un événement saillant se produit (par exemple, la présentation du signal Stop) le cortex préfrontal médial (mPFC), le gyrus frontal inférieur droit (rIFG) et l'aire motrice présupplémentaire (preSMA) seraient activés. Le rIFG et le mPFC activeraient ensuite le NST via la voie hyperdirecte qui initierait un processus stop global, en relevant le seuil de décision pour toutes les actions par activation des structures de sortie des GB qui inhibent le cortex moteur. Cela laisserait ainsi du temps au cortex dorsolatéral préfrontal pour accumuler les évidences sensorielles en faveur de la suppression de l'action et d'implémenter la suppression finale de l'action programmée par l'intermédiaire de la voie indirecte des ganglions de la base. Cette théorie est en cohérence avec le rôle précédemment postulé de la voie hyperdirecte dans la sélection des actions (Nambu, 2004). Des résultats expérimentaux appuient cette théorie. Il a en effet été observé que la stimulation

du NST perturbait la corrélation entre activité du mPFC et relèvement du seuil de décision en situation de conflit (Cavanagh et al., 2011). De plus, la latence de l'activation de neurones inhibiteurs du NST par rapport à ceux de preSMA lors de précédents enregistrements électrophysiologiques extracellulaire chez le singe lors d'une tâche Go-NoGo sont compatibles avec une communication par l'intermédiaire de la voie hyperdirecte (Isoda and Hikosaka, 2008).

Mansfield et Forstmann en 2011 ont émis quant à eux l'hypothèse suivante : le NST modulerait la distance entre le point de départ de l'accumulation d'évidence ( $z$ ) et les seuils de décisions en présence d'un environnement incertain (Mansfield et al., 2011). Ainsi lorsque le contexte est incertain et que le sujet doit ainsi répondre avec précaution afin d'éviter de répondre de manière erronée (situation correspondant à l'inhibition proactive), le NST augmenterait la distance entre  $z$  et le seuil de décision de manière tonique afin de ralentir l'action (les évidences sensorielles mettront plus de temps à attendre le seuil de décision). A l'appui de cette théorie, il a été montré que la stimulation du NST induisait des réponses impulsives lors d'une tâche de Go-NoGo (Ballanger et al., 2009) et de stop signal (Obeso et al., 2014). Une étude en IRMf va également dans le sens de cette théorie (Mansfield et al., 2011). Dans cette étude, un sujet devait effectuer un paradigme contenant trois types d'essais. Dans chaque type d'essai, le sujet devait accomplir une tâche cognitive différente. Avant chaque essai, un stimulus était présenté, informatif ou non sur la tâche que le sujet devrait effectuer lors de l'essai suivant. Il a été observé en IRMf que le NST est préférentiellement activé lorsque le sujet ne savait pas à l'avance quelle tâche il allait avoir à effectuer, à savoir quand une incertitude pesait sur l'action qu'il allait devoir accomplir. De plus, cette étude a montré que l'activité BOLD du NST corrélait positivement avec la valeur du seuil de décision. Enfin une étude récente a étudié l'impact d'une lésion du NST sur les paramètres du drift diffusion model en contexte d'inhibition proactive (Obeso et al., 2014). Celle-ci a montré que les patients lésés présentaient une inhibition proactive minime et ne parvenaient pas à augmenter le seuil de décision en présence d'un environnement incertain.

Les groupes de M. Frank et B. Forstmann postulent donc que le rôle du NST dans l'inhibition serait la modulation du seuil de décision. Cette modulation serait rapide et phasique lors de

l'inhibition réactive, tonique lors de l'inhibition proactive. Le NST permettrait via ce mécanisme de gagner le temps nécessaire à la prise d'une décision appropriée en présence d'un changement dans l'environnement ou d'un contexte incertain.

Pouget en 2011, s'appuyant sur des enregistrements extracellulaire du frontal eye field et du colliculus supérieur du singe, a néanmoins proposé un mécanisme alternatif d'implémentation du drift decision model durant l'inhibition (Pouget et al., 2011). Ce groupe postule que les ajustements en temps de réaction, comme ceux observés lors de taches cognitives comme le signal stop (ralentissement du temps de réaction après un signal stop), ne seraient pas dus à une augmentation du seuil de décision mais à une variation du temps de non-décision ( $t_0$ , latence à laquelle les évidences sensorielles commencent à s'accumuler).

## A. PLACE DES RESULTATS DE CETTE THESE DANS LE DRIFT DIFFUSION MODEL

---

### a) POTENTIELS DE CHAMPS LOCAUX

#### i. ROLE DU NST DANS L'INHIBITION REACTIVE

Frank et Wiecki suggèrent que le NST implémenterait une hausse rapide du seuil de décision par le NST lors de l'inhibition d'un mouvement programmé. Les enregistrements en potentiels de champs locaux effectués dans le cadre de cette thèse suggèrent que l'implémentation de ce signal stop global se traduit dans le NST par une synchronisation relative précoce de l'activité  $\beta$ . De nombreuses preuves empiriques présentent en effet l'activité  $\beta$  comme antikinétique (Jenkinson and Brown, 2011). Un niveau élevé d'activité  $\beta$  est en effet présent lors du maintien postural tonique, et baisse lors du mouvement volontaire (Introduction, Chapitre 3). De plus une activité  $\beta$  pathologiquement élevée est présente dans la maladie de Parkinson, caractérisée par une akinésie et une rigidité posturale (Introduction, Chapitre 2). Le mouvement est quant à lui lié à une désynchronisation  $\beta$  commençant lors de la préparation de ce mouvement (Figure 21, Kempf et al., 2007b) et dont l'occurrence est prédictive du temps de réaction du sujet (Loukas and Brown, 2004). Cette baisse de  $\beta$  présente ainsi des caractéristiques laissant penser que celle-ci pourrait refléter l'accumulation

d'évidences sensorielles en faveur du mouvement. Nous émettons ainsi l'hypothèse suivante : la désynchronisation motrice observée dans le NST lors du mouvement pourrait être corrélée à la distance relative entre le niveau d'évidence accumulé à l'instant  $t$  en faveur du mouvement et le seuil de décision : plus cette distance se réduirait, plus l'activité  $\beta$  se désynchroniserait. Lors des essais stop réussis, la synchronisation relative de l'activité  $\beta$  observée matérialiserait l'augmentation de la distance entre le niveau d'évidence accumulée et le seuil de décision (du fait du relèvement rapide du seuil de décision postulé par le modèle de Frank et Wiecki) (Figure 45). Dans cette perspective, cette synchronisation relative d'activité  $\beta$  pourrait ainsi implémenter le relèvement du seuil de décision dans les essais Stop via la synchronisation des structures de sorties des GB. En effet, des études ont montré que ces structures corticales du réseau de l'inhibition ainsi que le GPi présentent une cohérence avec le NST dans la bande de fréquence  $\beta$  (Brown and Williams, 2005b; Hammond et al., 2007). De plus, une synchronisation relative proche de celle observée dans le NST lors des essais STOP a été observée dans M1, structure vers laquelle projettent les structures de sorties des GB, lors de l'inhibition réactive (Swann et al., 2009). Ce mécanisme pourrait trouver (en accord avec le modèle de Frank) son origine dans le rIFG et l'aire motrice présupplémentaire implémentant cette synchronisation relative via la voie hyperdirecte. Une synchronisation  $\beta$  a en effet été observée dans rIFG lors de l'inhibition réactive, 100-250 ms après apparition du signal Stop (Swann et al., 2011; Swann et al., 2009).

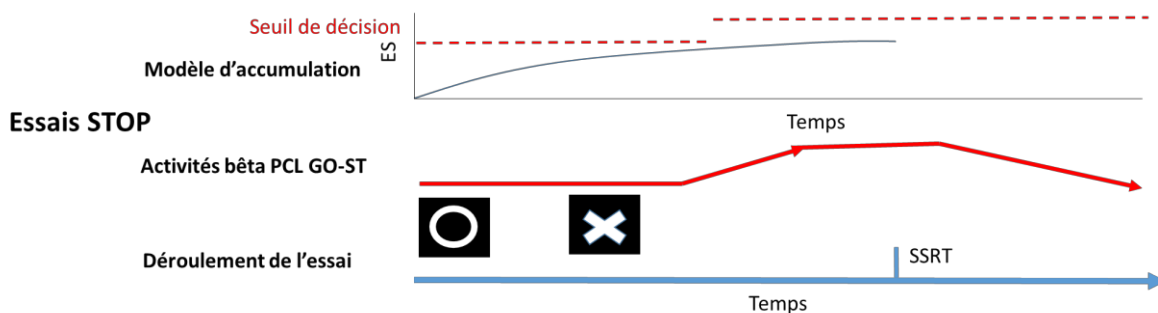


Figure 45 : Lien postulé entre activité  $\beta$  du NST et modèle d'accumulation lors de l'inhibition réactive. Le panel du haut représente l'accumulation d'évidence en faveur de l'action dans le drift diffusion model. Le panel du milieu représente la différence d'activité  $\beta$  entre les essais Go et Stop. Le panel du bas représente le déroulement de l'essai Stop. Lors de la présentation du signal Stop, une synchronisation relative de l'activité  $\beta$  est observée qui matérialise un relèvement du seuil de décision.

## ii. ROLE DU NST DANS L'INHIBITION PROACTIVE

Nous avons observé que l'inhibition proactive dans le NST était corrélée au maintien d'un plus haut niveau de  $\beta$  avant l'exécution d'un mouvement. Nous postulons, par analogie avec ce que nous venons de décrire concernant l'inhibition réactive, que cette activité  $\beta$  accentuée pourrait matérialiser l'augmentation du seuil de décision en présence d'un environnement incertain, en accord avec la théorie avancée par Mansfield. En effet, une cohérence des potentiels de champs locaux dans la bande de fréquence  $\beta$  entre le NST et le cortex pariétal et frontal a été détectée au repos ce qui suggère que cette cohérence  $\beta$  est liée à la préparation aux fonctions exécutives (Litvak et al., 2011). De plus, si le plus haut niveau de  $\beta$  lors de l'inhibition proactive matérialise un seuil de décision plus haut lors de la préparation de l'action, nous devrions observer une corrélation entre la différence de niveau de  $\beta$  observée lors de l'inhibition proactive et le SSRT. En effet, si le seuil de décision est plus élevé sous influence de l'inhibition proactive lors du processus de décision, la probabilité d'émettre une réponse inappropriée après présentation du signal stop sera réduite (la distance entre  $t_0$  et le seuil de décision sera plus élevée), ce qui se traduira par de meilleures performances lors de l'inhibition réactive. Nous avons observé ce phénomène : plus la synchronie  $\beta$  est élevée dans des essais à forte inhibition proactive, plus il est facile pour un sujet d'inhiber son mouvement si un signal stop apparaît. La modulation de l'activité  $\beta$  en lien avec la hausse du seuil de décision pourrait de plus être implémentée par des structures communes lors de l'inhibition réactive et proactive. En effet, une étude en PET-DBS a montré que les modifications de la capacité d'inhibition proactive observée lors de la stimulation du NST étaient implémentées par preSMA, l'IFC et l'ACC dorsale, également impliquées dans l'inhibition réactive dans le modèle avancé par Frank (Ballanger et al., 2009; Frank, 2006). Ainsi l'hypothèse proposée ici sur le rôle des activités  $\beta$  pourrait réconcilier les théories du rôle du NST dans l'inhibition réactive et proactive en proposant pour les deux rôles postulés du NST un mécanisme commun. La modulation du seuil de décision serait implémentée par une augmentation de la synchronie  $\beta$ , phasique dans le cas du signal stop rapide postulé par Franck, et tonique dans le cas du compromis vitesse – exactitude postulée par Mansfield.

Il est à noter que les résultats obtenus dans le cadre de cette thèse semblent discordants avec l'hypothèse alternative émise par le groupe de Pouget et Schall en 2011. Celle-ci postule en

effet que les variations de temps de réaction observées lors de la tâche de stop signal sont dues à des variations du temps de non décision entre des différents types d'essais (ici Go et Go Fast). Néanmoins nous n'avons pas observé dans cette étude de variation significative de la latence de départ de la baisse d'activité  $\beta$  entre les essais GO (où le sujet se prépare à inhiber son mouvement) et les essais GF (dans lesquelles une telle préparation n'est pas nécessaire). Il est à relever que l'hypothèse émise par le groupe de Pouget et Schall s'appuie sur des données extracellulaires corticales lors d'ajustements de TR après occurrence d'un essai STOP. Il est donc envisageable 1. que ce type de mécanisme soit observable à l'échelle extracellulaire et non l'échelle des potentiels de champs locaux, 2. qu'un tel mécanisme ait lieu à l'échelle corticale et non dans le NST et/ou 3. qu'un tel mécanisme s'applique aux ajustements de performances après conflit et non à l'inhibition proactive.

#### b) ENREGISTREMENTS EXTRACELLULAIRES

Les enregistrements extracellulaires effectués dans le cadre de cette thèse ont démontré l'existence de deux populations neuronales, des neurones Go déchargeant lors du mouvement, et des neurones Stop déchargeant lors des essais Stop ~100 ms avant le SSRT et ~100 ms après le signal stop. En cohérence avec ce que nous avons observé en potentiel de champs locaux nous pouvons émettre la théorie suivante : les neurones Go, par l'augmentation graduelle de leur fréquence de décharge avant le mouvement, pourraient représenter le support de l'accumulation d'évidence sensorielle en faveur du mouvement. Les neurones Stop, par leur décharge rapide après le signal stop, pourraient représenter le support du relèvement rapide du seuil de décision pour toutes les actions, postulé par le modèle de Frank. Isoda en 2008 a proposé un mécanisme pouvant s'appliquer aux deux populations neuronales enregistrées dans le cadre de cette thèse. Celles-ci pourraient présenter une connectivité différente avec les structures de sortie des GB : les neurones Go formeraient des efférences avec le Globus Pallidus Externe facilitant ainsi le mouvement par l'intermédiaire des efférences GABAergiques de cette structure avec le Globus Pallidus Interne (GPI) et la Substance Noire réticulée (SNr). Les neurones Stop formeraient des efférences glutamatergiques directes avec le GPI et la SNr inhibant ainsi le thalamus et le cortex moteur.



Il est également possible que l'inhibition proactive soit implémentée dans le NST à l'échelle extracellulaire. Les neurones Stop pourraient dans cette configuration présenter une activation tonique afin de relever le seuil de décision dans les essais où une incertitude existe sur la possibilité de devoir inhiber son mouvement. De plus, les études en stimulation cérébrale profonde et après lésions du NST ont montré une modulation de la capacité d'inhibition proactive (Ballanger et al., 2009; Obeso et al., 2014b). Hélas du fait de limitations inhérentes à notre environnement expérimental (nécessité de protocoles courts au bloc opératoire afin de ne pas gêner le déroulement de la procédure clinique) nous n'avons pas été en mesure de tester cette hypothèse. Un protocole court pourrait permettre de tester la validité de cette théorie. Un protocole de Go-No Go modifié a en effet été utilisé pour étudier spécifiquement l'inhibition proactive (Ballanger et al., 2009). Dans ce type de paradigme, la couleur de la croix de fixation présentée avant les essais informe le sujet de la potentialité d'occurrence d'un essai no-go. Un tel protocole pourrait être ainsi adapté aux contingences cliniques du bloc opératoire et ainsi nous permettre de tester cette théorie. Il serait également intéressant d'enregistrer simultanément les activités du NST et du mPFC afin de déterminer si une interaction entre ces deux structures dans un contexte d'inhibition proactive permet de moduler effectivement le seuil de décision.

### c) ROLE DU NST DANS L'ATTENTION

Nous avons observé lorsque le sujet prête attention à la tâche de LEST une désynchronisation de magnitude plus importante de l'activité  $\beta$  lorsque le sujet doit encoder et retrouver une information visuelle en mémoire de travail en prêtant attention à la tâche de façon soutenue. Une étude précédente a mis en évidence une modulation de l'activité évoquée du NST lors de la présentation de stimuli appelant l'exécution d'un comportement précis (appropriés : cible) par rapport à des stimuli n'appelant pas de comportement précis (non-cible) (Sauleau et al., 2009). L'activité évoquée dans une période de 350 à 500 ms après présentation d'un stimulus cible était moins élevée que celle observée après présentation d'un stimulus non-cible. L'inverse était observé dans une période de 600 à 750 ms après présentation du stimulus. Ce processus était visible y compris lorsque la tâche demandée ne nécessitait pas de réponse

motrice. Nous avons suggéré qu'une désynchronisation  $\beta$  pourrait matérialiser une accumulation d'évidences sensorielles prédite par le drift diffusion model. Nous pouvons donc émettre une hypothèse qui permettrait d'expliquer ces résultats en postulant une action en deux temps du NST lorsque le sujet prête attention à la tâche et analyse les stimuli appropriés d'un point de vue comportemental dans la tâche de LEST. Tout d'abord, lorsque le sujet analyse avec attention les stimuli présentés, une première accumulation d'évidences sensorielles aurait lieu (analyse des 4 lettres en lien avec la première lettre présentée) ce qui se traduirait par une première désynchronisation dans la bande de fréquence  $\beta$ . Lorsque le sujet répond, dans un second temps, une nouvelle accumulation d'évidences sensorielles aurait lieu afin de préparer la latéralité et l'exécution du mouvement ce qui donnerait lieu à une seconde désynchronisation dans la bande de fréquence  $\beta$ . Lorsque le sujet ne prête pas attention à la tâche, la première accumulation d'évidences sensorielles n'aurait pas lieu : seule la seconde accumulation d'évidences sensorielles aurait lieu, liée à la préparation et à l'exécution du mouvement. Nous n'observerions donc dans ce cas de figure qu'une seule désynchronisation centrée sur le mouvement. Cette prédiction correspond qualitativement à nos observations préliminaires mais devra être quantifiée de façon plus exhaustive. L'attention semble donc être encodée dans le NST par une accumulation précoce d'évidences sensorielles corrélées à une désynchronisation dans la bande de fréquence  $\beta$ . Cette théorie expliquerait les déficits d'attention observés lors de lésions du NST (Baunez et al., 1995; Baunez and Robbins, 1997) empêchant les intégrations précoces d'évidences sensorielles dans cette structure.

---

### 3. NST, ACTIVITES B ET « STATU QUO »

---

Une théorie alternative a été proposée quant au rôle du NST dans la sélection des actions (Fleming et al., 2010). Dans une situation incertaine, un sujet aura tendance à privilégier un choix par défaut, même si celui-ci s'avère suboptimal. Par exemple, un sujet regardant la télévision et ayant un choix entre un très grand nombre de chaînes va avoir tendance à rester sur la même chaîne. Cette tendance à privilégier le choix par défaut s'appelle le biais de statu quo. Ce processus s'applique à la tâche de Stop Signal ou l'action motrice prépotente (une

action pouvant ainsi être considérée comme « action par défaut ») doit être remplacée par une autre course d'action face au changement dans l'environnement (« stopper son mouvement »). Dans ce modèle, le NST permet de surmonter ce biais de statu quo afin de s'engager dans une nouvelle action plus appropriée aux circonstances.

Les résultats des études extracellulaires effectuées dans le cadre de cette thèse peuvent également être expliqués à la lumière de cette théorie. En effet, dans ce modèle, les neurones Go (observés dans nos enregistrements extracellulaires) pourraient encoder l'exécution de l'action par défaut et les neurones stop pourraient encoder l'inhibition de cette action par défaut. Cette théorie serait de plus en cohérence avec les résultats d'une étude précédente chez le singe, dans lequel une population de neurones No-Go (activé lors de l'inhibition réactive) était également activées lorsque le sujet devrait changer une course d'action prépotente (switch) (Isoda and Hikosaka, 2008). Cela ouvrirait la voie à l'exécution d'une autre action plus appropriée ou d'une suppression pure et simple de l'action comme il est requis dans la tâche de stop signal. A l'échelle des potentiels de champs locaux, Engel et Fries en 2010 ont postulés que l'activité dans la bande de fréquence  $\beta$  encoderait le statu quo, qui serait ici la tendance à ne pas répondre (Engel and Fries, 2010). Dans ce modèle, l'activité  $\beta$  serait élevée lorsque maintenir le statu quo serait nécessaire, et baisserait lorsqu'une nouvelle action devrait être effectuée. Cette théorie est supportée par la désynchronisation observée lors du mouvement dans le NST de patients parkinsoniens. Selon ce modèle, la synchronisation relative observée lors des essais stop dans l'étude en potentiels de champs locaux effectuée dans le cadre de cette thèse encoderait la nécessité de maintenir le statu quo à savoir s'abstenir d'effectuer un mouvement. Enfin, si l'activité  $\beta$  permet de garantir le statu quo, le maintien d'une activité  $\beta$  élevée en présence d'un environnement incertain, comme observé lors de l'étude des corrélats en PCL de l'inhibition proactive, permettrait d'éviter la genèse prématurée d'une nouvelle action : ici encore, l'activité  $\beta$  permettrait de maintenir le statu quo. Néanmoins certains éléments observés dans le cadre de cette thèse semblent entrer en contradiction avec la théorie de Flemming. Celle-ci postule en effet que lorsqu'un stimulus inattendu induit un processus de capture attentionnelle (effet oddball), l'activité  $\beta$  est maintenue élevée afin d'ignorer le distracteur et de maintenir le statu quo. L'analyse des essais GC dans la tâche de stop signal où un stimulus inattendu devait être ignoré par le sujet

a montré une désynchronisation  $\beta$  plus élevée dans ce type d'essais que dans les essais Go où ce type de distracteur était absent. Nos résultats entrent néanmoins en contradiction avec des études précédentes ayant détecté une synchronisation dans la bande  $\alpha$  - $\beta$  lors de la capture attentionnelle dans une tâche d'oddball (Balaz et al., 2008; Bockova et al., 2011). Il est donc possible que cette apparente incompatibilité entre nos observations et le modèle de Flemming soit due à des facteurs confondants dans notre protocole expérimental pour ce type d'essais (Partie 2, Discussion).

---

#### 4. LE NST : UN INTEGRATEUR ?

---

Les récents modèles du fonctionnement des ganglions de la base postulent une intégration des informations en provenance des systèmes moteurs, cognitifs et limbiques au sein du NST (Haber, 2003; Péron et al., 2013; Temel et al., 2005). Un mécanisme potentiel a été avancé pour l'implémentation de cette intégration au niveau neuronal dans le NST (Grandjean et al., 2008; Péron et al., 2013). Selon ce modèle, le NST intégrerait les différentes modalités sensorielles provenant des aires corticales et sous corticales motrices, associatives et limbiques à l'aide de différentes populations neuronales augmentant ou diminuant leur fréquence de décharge. Le système des GB synchroniserait ensuite l'activité des structures corticales et sous corticales requises pour l'implémentation d'un comportement approprié.

Les résultats obtenus dans le cadre de cette thèse, validant la présence de deux populations neuronales (Go et Stop) coexistant dans le NST humain, est compatible avec cette théorie. Ce modèle postule en effet la présence de différentes populations neuronales dans le NST intégrant ces modalités afin de moduler finement le comportement. Il est à noter néanmoins que, contrairement à ce qui a été observé dans le NST du singe, la population de neurones Go est majoritaire dans le NST de patients parkinsoniens (Isoda and Hikosaka, 2008). Une telle différence pourrait s'expliquer par la localisation des électrodes d'enregistrement. En effet il a été observé chez le singe que les neurones implémentant l'inhibition se trouvaient majoritairement dans la partie ventrale du NST (Isoda and Hikosaka, 2008). Or les trajectoires

d'enregistrement du NST chez les patients parkinsoniens visent principalement la partie dorsale de ce noyau (cible thérapeutique de la stimulation).

Isoda en 2008 a proposé un mécanisme pouvant s'appliquer aux deux populations neuronales enregistrées dans le cadre de cette thèse. L'auteur postule que celles-ci pourraient présenter une connectivité différente avec les structures de sortie des GB : les neurones Go formeraient des efférences avec le Globus Pallidus Externe facilitant ainsi le mouvement par l'intermédiaire des efférences GABAergiques de cette structure avec le Globus Pallidus Interne (GPI) et la Substance Noire réticulée (SNr). Les neurones Stop formeraient des efférences glutamatergiques directes avec le GPI et la SNr inhibant ainsi le thalamus et le cortex moteur. Ainsi, ces deux populations présentes dans la même structure, pourraient ainsi être le support de l'intégration d'informations motrices et exécutives, et recruter différentes structures efférentes afin de moduler finement le comportement.

Cette théorie serait également en accord avec un modèle alternatif du Stop Signal : l'interactive horse race model (Boucher et al., 2007). Dans ce modèle, deux unités sont présentes dans les structures du réseau de l'inhibition : des unités neuronales Go et des unités neuronales Stop. Ces deux unités neuronales supportent les deux processus du horse race model classique. Elles sont actives de manière indépendante pendant la majorité du temps dans les essais Stop mais sur la fin de l'essai, l'unité Stop interagit avec l'unité Go et inhibe son activité. Néanmoins, bien que nos résultats aient démontré la présence de ces deux types d'unités, nous n'avons pas mis en évidence d'éléments permettant d'étayer dans le NST la validité de ce modèle. Il est possible que : 1. Nos critères d'analyse ne soient pas appropriés pour la validation de ce modèle ou 2. Que ce type de processus n'ait pas lieu dans le NST mais plutôt à l'échelle des structures corticales d'entrée telles que rIFG ou preSMA.

Une étude électrophysiologique extracellulaire sur des patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs a récemment mis en évidence une intégration encore plus poussée de l'information à l'intérieur même de populations neuronales (Burbaud et al., 2013). En effet, dans cette étude, il a été montré que les neurones du NST encodent de manière multimodale différents processus d'une tâche cognitive complexe. Cette étude suggère donc

que des sous populations neuronales du NST pourraient répondre à différentes modalités sensorielles et que l'intégration de l'information dans le NST pourrait se produire à l'échelle des cellules isolées. Nous n'avons néanmoins pas été en mesure de reproduire ces résultats. La localisation des trajectoires enregistrées dues à la pathologie des patients implantés (Parkinsoniens contre Troubles obsessionnels compulsifs) pourrait expliquer cette différence : il est en effet possible que l'intégration multimodale observée se produit préférentiellement dans la partie ventrale du NST. Enfin, des différences méthodologiques peuvent également expliquer ces résultats : en effet notre étude se focalisait sur l'identification de neurones répondant spécifiquement aux différentes modalités de la tâche de stop signal, alors que l'étude citée a adopté une méthodologie plus sensible à ce type d'intégration multimodale.

#### PARTIE IV : PERSPECTIVES

---

Durant cette thèse, les corrélats électrophysiologiques de l'inhibition et de l'attention ont été mis en évidence dans le NST. Néanmoins l'implémentation de ces différentes fonctions par cette structure ne peut être comprise qu'en considérant la place de ces noyaux au sein de réseaux corticaux-sous corticaux. Une meilleure compréhension du rôle du NST dans ces processus pourrait émerger de l'étude du décours temporel des activités électrophysiologiques des autres structures du réseau. Les structures de sortie des ganglions de la base comme le GPi sont des cibles cliniques dans les procédures de stimulation cérébrale profonde pour le traitement de la dystonie et du syndrome de Gilles de la Tourette. L'étude de l'activité électrophysiologique de ces noyaux lors de l'inhibition et de l'attention permettrait ainsi de mieux comprendre le rôle fonctionnel des modulations extracellulaires et en potentiels de champs locaux observées lors des études effectuées dans le cadre de cette thèse. Il serait également intéressant d'étudier le couplage entre les activités extracellulaires du NST lors de l'inhibition et les activités en PCL corticales. L'enregistrement simultané du signal électroencéphalographique de structures corticales impliquées dans les réseaux de l'inhibition et de l'activité extracellulaire du NST au bloc opératoire lorsque le sujet effectue la tâche de stop signal permettrait d'étudier ces processus. Néanmoins cette procédure pose de nombreux problèmes méthodologiques et éthiques, liés particulièrement aux risques d'infection post-opératoires.

De plus, les études enregistrant l'EEG de scalp lors de la stimulation du NST ont permis de mieux comprendre les interactions entre NST et cortex dans le conflit et l'inhibition (Cavanagh et al., 2011; Swann et al., 2011). Néanmoins, les modulations de connectivité induite au niveau du réseau par l'inhibition réactive et proactive, ainsi que les mécanismes d'action de la stimulation sur ces processus restent mal compris. L'utilisation de la technique d'EEG sous stimulation du NST couplée à l'analyse de la connectivité fonctionnelle cortico sous corticale au moyen de la modélisation causale dynamique apporterait des informations cruciales sur l'implémentation de ces processus dans les réseaux de l'inhibition (Sujet de Thèse d'Astrid Kibleur sous la supervision d'Olivier David).

Une autre question non traitée dans les études effectuées dans le cadre de cette thèse est la répartition des populations neuronales observées dans les différentes subdivisions du NST postulées par le modèle des territoires fonctionnels (Haynes and Haber, 2013; Karachi et al., 2005; Parent, 1990). En regard des prédictions de ce modèle, nous nous attendrions à ce qu'une majorité de neurones Go soit présente dans la partie dorsale du noyau considéré comme la partie motrice, et qu'une majorité de neurones encodant les fonctions exécutives soient présentes dans la partie ventrale du NST considérée comme le territoire associativo-limbique. Des données publiées récemment dans le laboratoire semblent étayer cette hypothèse. En effet, des enregistrements dans le NST de patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs, implantés de ce fait dans la partie ventrale du NST, ont mis en évidence une majorité de neurones encodant l'inhibition réactive et l'analyse de l'erreur. Le ratio entre neurones moteurs et neurones associatifs semble inversé dans l'étude menée dans le cadre de cette thèse sur des patients parkinsoniens implantés dans le NST dorsal. Des enregistrements dans le NST de patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs, qui sont implantés dans la partie ventrale du NST, ont par exemple montré la présence de neurones encodant l'analyse de l'erreur qui étaient absents dans notre étude du NST dorsal. Une méta-analyse plus précise des résultats de ces deux études permettra probablement d'éclaircir la question de la répartition anatomique des neurones observés. Néanmoins le faible échantillonnage de neurones enregistrés par cette méthode ne permettra probablement pas d'apporter une réponse définitive à la question de ces trois territoires. L'avènement de l'IRM très haute résolution à 7 Teslas pourrait permettre de tester plus avant la théorie des

territoires fonctionnels (Keuken., 2013). En effet du fait de sa petite taille le NST est resté pendant longtemps une structure difficile à étudier avec les méthodes de neuroimagerie classique. L'IRM très haute résolution permet d'étudier de manière précise et non invasive l'anatomie du NST humain. Ces équipements restent néanmoins peu répandus et difficilement utilisables chez des humains.

En conclusion, nos études ont permis de mieux comprendre le rôle du NST dans les fonctions exécutives et apportent de nouvelles indications sur la manière par laquelle cette structure pourrait implémenter ces fonctions en lien avec les modèles actuels de la sélection des actions.



## REFERENCES

---

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., and Kragh-Sorensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of neurology* 60, 387-392.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Alves, G., Tysnes, O.B., Pedersen, K.F., Ehrt, U., and Larsen, J.P. (2009). The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 928-930.
- Absher, J.R., Vogt, B.A., Clark, D.G., Flowers, D.L., Gorman, D.G., Keyes, J.W., and Wood, F.B. (2000). Hypersexuality and hemiballism due to subthalamic infarction. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology* 13, 220-229.
- Adler, A., Finkes, I., Katabi, S., Prut, Y., and Bergman, H. (2013). Encoding by synchronization in the primate striatum. *J Neurosci* 33, 4854-4866.
- Afsharpour, S. (1985). Topographical projections of the cerebral cortex to the subthalamic nucleus. *J Comp Neurol* 236, 14-28.
- Aiello, M., Eleopra, R., Lettieri, C., Mondani, M., D'Auria, S., Belgrado, E., Piani, A., De Simone, L., Rinaldo, S., and Rumiati, R.I. (2014). Emotion recognition in Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: differential effects of microlesion and STN stimulation. *Cortex* 51, 35-45.
- Albares, M., Lio, G., Criaud, M., Anton, J.L., Desmurget, M., and Boulinguez, P. (2014). The dorsal medial frontal cortex mediates automatic motor inhibition in uncertain contexts: Evidence from combined fMRI and EEG studies. *Human brain mapping*.
- Albin, R.L., Young, A.B., and Penney, J.B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12, 366-375.
- Alegre, M., Alonso-Frech, F., Rodriguez-Oroz, M.C., Guridi, J., Zamarbide, I., Valencia, M., Manrique, M., Obeso, J.A., and Artieda, J. (2005). Movement-related changes in oscillatory activity in the human subthalamic nucleus: ipsilateral vs. contralateral movements. *Eur J Neurosci* 22, 2315-2324.
- Alegre, M., Lopez-Azcarate, J., Obeso, I., Wilkinson, L., Rodriguez-Oroz, M.C., Valencia, M., Garcia-Garcia, D., Guridi, J., Artieda, J., Jahanshahi, M., and Obeso, J.A. (2013). The subthalamic nucleus is involved in successful inhibition in the stop-signal task: a local field potential study in Parkinson's disease. *Experimental neurology* 239, 1-12.
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., and Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience* 9, 357-381.
- Alvarez, L., Macias, R., Lopez, G., Alvarez, E., Pavon, N., Rodriguez-Oroz, M.C., Juncos, J.L., Maragoto, C., Guridi, J., Litvan, I., *et al.* (2005). Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain* 128, 570-583.
- Amirnovin, R., Williams, Z.M., Cosgrove, G.R., and Eskandar, E.N. (2004). Visually guided movements suppress subthalamic oscillations in Parkinson's disease patients. *J Neurosci* 24, 11302-11306.
- Androulidakis, A.G., Brucke, C., Kempf, F., Kupsch, A., Aziz, T., Ashkan, K., Kuhn, A.A., and Brown, P. (2008). Amplitude modulation of oscillatory activity in the subthalamic nucleus during movement. *Eur J Neurosci* 27, 1277-1284.
- Aosaki, T., Tsubokawa, H., Ishida, A., Watanabe, K., Graybiel, A.M., and Kimura, M. (1994). Responses of tonically active neurons in the primate's striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning. *J Neurosci* 14, 3969-3984.

- Apicella, P., Scarnati, E., and Schultz, W. (1991). Tonicly discharging neurons of monkey striatum respond to preparatory and rewarding stimuli. *Experimental brain research* 84, 672-675.
- Arce, E., Leland, D.S., Miller, D.A., Simmons, A.N., Winternheimer, K.C., and Paulus, M.P. (2006). Individuals with schizophrenia present hypo- and hyperactivation during implicit cueing in an inhibitory task. *Neuroimage* 32, 704-713.
- Aron, A.R., and Poldrack, R.A. (2006). Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 26, 2424-2433.
- Aziz, T.Z., Peggs, D., Sambrook, M.A., and Crossman, A.R. (1991). Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord* 6, 288-292.
- Balaz, M., Rektor, I., and Pulkrabek, J. (2008). Participation of the subthalamic nucleus in executive functions: An intracerebral recording study. *Mov Disord* 23, 553-557.
- Ballanger, B., van Eimeren, T., Moro, E., Lozano, A.M., Hamani, C., Boulinguez, P., Pellecchia, G., Houle, S., Poon, Y.Y., Lang, A.E., and Strafella, A.P. (2009). Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: release your horses. *Annals of neurology* 66, 817-824.
- Bar-Gad, I., Heimer, G., Ritov, Y., and Bergman, H. (2003). Functional correlations between neighboring neurons in the primate globus pallidus are weak or nonexistent. *J Neurosci* 23, 4012-4016.
- Bartels, A., and Zeki, S. (2004). The neural correlates of maternal and romantic love. *NeuroImage* 21, 1155-1166.
- Bartels, A.L., and Leenders, K.L. (2009). Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex* 45, 915-921.
- Barutca, S., Turgut, M., Meydan, N., and Ozsunar, Y. (2003). Subthalamic nucleus tumor causing hyperphagia--case report. *Neurologia medico-chirurgica* 43, 457-460.
- Bastin, J., Polosan, M., Benis, D., Goetz, L., Bhattacharjee, M., Pierrat, B., Krainik, A., Bougerol, T., Chabardes, S., and David, O. (2014). Inhibitory control and error monitoring by human subthalamic neurons. *Translational Psychiatry*.
- Baunez, C., Dias, C., Cador, M., and Amalric, M. (2005). The subthalamic nucleus exerts opposite control on cocaine and 'natural' rewards. *Nat Neurosci* 8, 484-489.
- Baunez, C., Nieoullon, a., and Amalric, M. (1995). In a rat model of parkinsonism, lesions of the subthalamic nucleus reverse increases of reaction time but induce a dramatic premature responding deficit. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 15, 6531-6541.
- Baunez, C., and Robbins, T.W. (1997). Bilateral lesions of the subthalamic nucleus induce multiple deficits in an attentional task in rats. *Eur J Neurosci* 9, 2086-2099.
- Baunez, C., and Robbins, T.W. (1999). Effects of transient inactivation of the subthalamic nucleus by local muscimol and APV infusions on performance on the five-choice serial reaction time task in rats. *Psychopharmacology* 141, 57-65.
- Beatty, J.A., Sullivan, M.A., Morikawa, H., and Wilson, C.J. (2012). Complex autonomous firing patterns of striatal low-threshold spike interneurons. *J Neurophysiol* 108, 771-781.
- Beckstead, R.M., Domesick, V.B., and Nauta, W.J. (1979). Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Res* 175, 191-217.

- Beede, K.E., and Kass, S.J. (2006). Engrossed in conversation: the impact of cell phones on simulated driving performance. *Accident; analysis and prevention* 38, 415-421.
- Benabid, A.L., Chabardes, S., Mitrofanis, J., and Pollak, P. (2009). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet neurology* 8, 67-81.
- Benazzouz, A., Gao, D.M., Ni, Z.G., Piallat, B., Bouali-Benazzouz, R., and Benabid, A.L. (2000). Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. *Neuroscience* 99, 289-295.
- Benazzouz, A., Gross, C., Feger, J., Boraud, T., and Bioulac, B. (1993). Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci* 5, 382-389.
- Benhamou, L., Bronfeld, M., Bar-Gad, I., and Cohen, D. (2012). Globus Pallidus external segment neuron classification in freely moving rats: a comparison to primates. *PloS one* 7, e45421.
- Bergman, H., Wichmann, T., and DeLong, M.R. (1990). Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249, 1436-1438.
- Bergman, H., Wichmann, T., Karmon, B., and DeLong, M.R. (1994). The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 72, 507-520.
- Berke, J.D. (2009). Fast oscillations in cortical-striatal networks switch frequency following rewarding events and stimulant drugs. *Eur J Neurosci* 30, 848-859.
- Berke, J.D., Okatan, M., Skurski, J., and Eichenbaum, H.B. (2004). Oscillatory entrainment of striatal neurons in freely moving rats. *Neuron* 43, 883-896.
- Berke, J.D. (2011). Functional properties of striatal fast-spiking interneurons. *Front Syst Neurosci* 5, 45.
- Biseul, I., Sauleau, P., Haegelen, C., Trebon, P., Drapier, D., Raoul, S., Drapier, S., Lallement, F., Rivier, I., Lajat, Y., and Verin, M. (2005). Fear recognition is impaired by subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 43, 1054-1059.
- Bockova, M., Chladek, J., Jurak, P., Halamek, J., Balaz, M., and Rektor, I. (2011). Involvement of the subthalamic nucleus and globus pallidus internus in attention. *J Neural Transm* 118, 1235-1245.
- Bosboom, J.L., Stoffers, D., and Wolters, E. (2004). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 111, 1303-1315.
- Bostan, A.C., Dum, R.P., and Strick, P.L. (2010). The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 8452-8456.
- Boucher, L., Palmeri, T.J., Logan, G.D., and Schall, J.D. (2007). Inhibitory control in mind and brain: an interactive race model of countermanding saccades. *Psychological review* 114, 376-397.
- Braak, H., and Braak, E. (2000). Pathoanatomy of Parkinson's disease. *Journal of neurology* 247 Suppl 2, II3-10.
- Breit, S., Bouali-Benazzouz, R., Popa, R.C., Gasser, T., Benabid, A.L., and Benazzouz, A. (2007). Effects of 6-hydroxydopamine-induced severe or partial lesion of the nigrostriatal pathway on the neuronal activity of pallido-subthalamic network in the rat. *Experimental neurology* 205, 36-47.

- Brittain, J.S., Watkins, K.E., Joundi, R.A., Ray, N.J., Holland, P., Green, A.L., Aziz, T.Z., and Jenkinson, N. (2012). A role for the subthalamic nucleus in response inhibition during conflict. *J Neurosci* 32, 13396-13401.
- Bronner, G., Royter, V., Korczyn, A.D., and Giladi, N. (2004). Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of sex & marital therapy* 30, 95-105.
- Brown, P., Chen, C.C., Wang, S., Kühn, A., Doyle, L., Yarrow, K., Nuttin, B., Stein, J., and Aziz, T. (2006). Involvement of human basal ganglia in offline feedback control of voluntary movement. *Current biology : CB* 16, 2129-2134.
- Brown, P., Kupsch, A., Magill, P.J., Sharott, A., Harnack, D., and Meissner, W. (2002). Oscillatory local field potentials recorded from the subthalamic nucleus of the alert rat. *Experimental neurology* 177, 581-585.
- Brown, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Ttonali, P., and Di Lazzaro, V. (2001). Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci* 21, 1033-1038.
- Brown, P., and Williams, D. (2005). Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 116, 2510-2519.
- Brucke, C., Kupsch, A., Schneider, G.H., Hariz, M.I., Nuttin, B., Kopp, U., Kempf, F., Trottenberg, T., Doyle, L., Chen, C.C., *et al.* (2007). The subthalamic region is activated during valence-related emotional processing in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 26, 767-774.
- Brunenberg, E.J.L., Moeskops, P., Backes, W.H., Pollo, C., Cammoun, L., Vilanova, A., Janssen, M.L.F., Visser-Vandewalle, V.E.R.M., ter Haar Romeny, B.M., Thiran, J.-P., and Platel, B. (2012). Structural and resting state functional connectivity of the subthalamic nucleus: identification of motor STN parts and the hyperdirect pathway. *PloS one* 7, e39061.
- Buot, A., Welter, M.L., Karachi, C., Pochon, J.B., Bardinnet, E., Yelnik, J., and Mallet, L. (2013). Processing of emotional information in the human subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84, 1331-1338.
- Burbaud, P., Clair, A.-H., Langbour, N., Fernandez-Vidal, S., Goillandeau, M., Michelet, T., Bardinnet, E., Chéreau, I., Durif, F., Polosan, M., *et al.* (2013). Neuronal activity correlated with checking behaviour in the subthalamic nucleus of patients with obsessive-compulsive disorder. *Brain* 136, 304-317.
- Burdick, A.P., Foote, K.D., Wu, S., Bowers, D., Zeilman, P., Jacobson, C.E., Ward, H.E., and Okun, M.S. (2011). Do patient's get angrier following STN, GPi, and thalamic deep brain stimulation. *NeuroImage* 54 *Suppl 1*, S227-232.
- Caballol, N., Marti, M.J., and Tolosa, E. (2007). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord* 22 *Suppl 17*, S358-366.
- Carpenter, M.B., Whittier, J.R., and Mettler, F.A. (1950). Analysis of choreoid hyperkinesia in the Rhesus monkey; surgical and pharmacological analysis of hyperkinesia resulting from lesions in the subthalamic nucleus of Luys. *J Comp Neurol* 92, 293-331.
- Carron, R., Chabardes, S., and Hammond, C. (2012). [Mechanisms of action of high-frequency deep brain stimulation. A review of the literature and current concepts]. *Neuro-Chirurgie* 58, 209-217.

- Castellanos, F.X., Sonuga-Barke, E.J., Scheres, A., Di Martino, A., Hyde, C., and Walters, J.R. (2005). Varieties of attention-deficit/hyperactivity disorder-related intra-individual variability. *Biological psychiatry* 57, 1416-1423.
- Cavanagh, J.F., Wiecki, T.V., Cohen, M.X., Figueroa, C.M., Samanta, J., Sherman, S.J., and Frank, M.J. (2011). Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nat Neurosci* 14, 1462-1467.
- Chan, C.S., Shigemoto, R., Mercer, J.N., and Surmeier, D.J. (2004). HCN2 and HCN1 channels govern the regularity of autonomous pacemaking and synaptic resetting in globus pallidus neurons. *J Neurosci* 24, 9921-9932.
- Chang, H.T., Kita, H., and Kitai, S.T. (1983). The fine structure of the rat subthalamic nucleus: an electron microscopic study. *J Comp Neurol* 221, 113-123.
- Chaudhuri, K.R., and Naidu, Y. (2008). Early Parkinson's disease and non-motor issues. *Journal of neurology* 255 Suppl 5, 33-38.
- Chaudhuri, K.R., and Schapira, A.H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology* 8, 464-474.
- Chen, C.C., Litvak, V., Gilbertson, T., Kuhn, A., Lu, C.S., Lee, S.T., Tsai, C.H., Tisch, S., Limousin, P., Hariz, M., and Brown, P. (2007). Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 Hz slows movement in Parkinson's disease. *Experimental neurology* 205, 214-221.
- Chevalier, G., and Deniau, J.M. (1990). Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci* 13, 277-280.
- Chikazoe, J., Jimura, K., Hirose, S., Yamashita, K., Miyashita, Y., and Konishi, S. (2009). Preparation to inhibit a response complements response inhibition during performance of a stop-signal task. *J Neurosci* 29, 15870-15877.
- Christoff, K., Gordon, A.M., Smallwood, J., Smith, R., and Schooler, J.W. (2009). Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 8719-8724.
- Chudasama, Y., Baunez, C., and Robbins, T.W. (2003). Functional disconnection of the medial prefrontal cortex and subthalamic nucleus in attentional performance: evidence for corticosubthalamic interaction. *J Neurosci* 23, 5477-5485.
- Coizet, V., Dommett, E.J., Klop, E.M., Redgrave, P., and Overton, P.G. (2010). The parabrachial nucleus is a critical link in the transmission of short latency nociceptive information to midbrain dopaminergic neurons. *Neuroscience* 168, 263-272.
- Corbetta, M., Kincade, J.M., and Shulman, G.L. (2002). Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *J Cogn Neurosci* 14, 508-523.
- Courtemanche, R., Fujii, N., and Graybiel, A.M. (2003). Synchronous, focally modulated beta-band oscillations characterize local field potential activity in the striatum of awake behaving monkeys. *J Neurosci* 23, 11741-11752.
- Creutzfeldt, O.D., Watanabe, S., and Lux, H.D. (1966a). Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and erpicortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 20, 1-18.
- Criaud, M., Wardak, C., Ben Hamed, S., Ballanger, B., and Boulinguez, P. (2012). Proactive inhibitory control of response as the default state of executive control. *Front Psychol* 3, 59.

- Crone, N.E., Miglioretti, D.L., Gordon, B., and Lesser, R.P. (1998). Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain* *121* ( Pt 12), 2301-2315.
- Czeisler, C.A., Walsh, J.K., Roth, T., Hughes, R.J., Wright, K.P., Kingsbury, L., Arora, S., Schwartz, J.R., Niebler, G.E., and Dinges, D.F. (2005). Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder. *N Engl J Med* *353*, 476-486.
- Danish, S.F., Moyer, J.T., Finkel, L.H., Baltuch, G.H., Jaggi, J.L., Priori, A., and Foffani, G. (2007). High-frequency oscillations (>200 Hz) in the human non-parkinsonian subthalamic nucleus. *Brain Res Bull* *74*, 84-90.
- Darbaky, Y., Baunez, C., Arecchi, P., Legallet, E., and Apicella, P. (2005). Reward-related neuronal activity in the subthalamic nucleus of the monkey. *Neuroreport* *16*, 1241-1244.
- de Fockert, J., Rees, G., Frith, C., and Lavie, N. (2004). Neural correlates of attentional capture in visual search. *J Cogn Neurosci* *16*, 751-759.
- Defazio, G., Berardelli, A., Fabbrini, G., Martino, D., Fincati, E., Fiaschi, A., Moretto, G., Abbruzzese, G., Marchese, R., Bonuccelli, U., *et al.* (2008). Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Archives of neurology* *65*, 1191-1194.
- Deister, C.A., Dodla, R., Barraza, D., Kita, H., and Wilson, C.J. (2013). Firing rate and pattern heterogeneity in the globus pallidus arise from a single neuronal population. *J Neurophysiol* *109*, 497-506.
- DeLong, M.R. (1971). Activity of pallidal neurons during movement. *J Neurophysiol* *34*, 414-427.
- DeLong, M.R., Crutcher, M.D., and Georgopoulos, A.P. (1983). Relations between movement and single cell discharge in the substantia nigra of the behaving monkey. *J Neurosci* *3*, 1599-1606.
- Deniau, J.M., Hammond, C., Risz, A., and Feger, J. (1978). Electrophysiological properties of identified output neurons of the rat substantia nigra (pars compacta and pars reticulata): Evidences for the existence of branched neurons. *Experimental brain research* *32*.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology* *64*, 135-168.
- Domenech, P., and Dreher, J.C. (2010). Decision threshold modulation in the human brain. *J Neurosci* *30*, 14305-14317.
- Drapier, D., Drapier, S., Sauleau, P., Haegelen, C., Raoul, S., Biseul, I., Peron, J., Lallement, F., Rivier, I., Reymann, J.M., *et al.* (2006). Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *Journal of neurology* *253*, 1083-1091.
- Drapier, D., Peron, J., Leray, E., Sauleau, P., Biseul, I., Drapier, S., Le Jeune, F., Travers, D., Bourguignon, A., Haegelen, C., *et al.* (2008). Emotion recognition impairment and apathy after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease have separate neural substrates. *Neuropsychologia* *46*, 2796-2801.
- Dujardin, K., Defebvre, L., Grunberg, C., Becquet, E., and Destee, A. (2001). Memory and executive function in sporadic and familial Parkinson's disease. *Brain* *124*, 389-398.
- Eagle, D.M., Baunez, C., Hutcheson, D.M., Lehmann, O., Shah, A.P., and Robbins, T.W. (2008). Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cereb Cortex* *18*, 178-188.
- Engel, A.K., and Fries, P. (2010). Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol* *20*, 156-165.

- Espinosa-Parrilla, J.F., Baunez, C., and Apicella, P. (2013). Linking reward processing to behavioral output: motor and motivational integration in the primate subthalamic nucleus. *Front Comput Neurosci* 7, 175.
- Eusebio, A., Thevathasan, W., Doyle Gaynor, L., Pogosyan, A., Bye, E., Foltynie, T., Zrinzo, L., Ashkan, K., Aziz, T., and Brown, P. (2011). Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82, 569-573.
- Fahn, S., Oakes, D., Shoulson, I., Kieburtz, K., Rudolph, A., Lang, A., Olanow, C.W., Tanner, C., and Marek, K. (2004). Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351, 2498-2508.
- Farooqui, A.A., Bhutani, N., Kulashekhar, S., Behari, M., Goel, V., and Murthy, A. (2011). Impaired conflict monitoring in Parkinson's disease patients during an oculomotor redirect task. *Experimental brain research* 208, 1-10.
- Fenelon, G., Francois, C., Percheron, G., and Yelnik, J. (1991). Topographic distribution of the neurons of the central complex (centre median-parafoveolar complex) and of other thalamic neurons projecting to the striatum in macaques. *Neuroscience* 45, 495-510.
- Filali, M., Hutchison, W.D., Palter, V.N., Lozano, A.M., and Dostrovsky, J.O. (2004). Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Experimental brain research* 156, 274-281.
- Fleming, S.M., Thomas, C.L., and Dolan, R.J. (2010). Overcoming status quo bias in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 6005-6009.
- Fox, S.H., and Lang, A.E. (2008). Levodopa-related motor complications--phenomenology. *Mov Disord* 23 Suppl 3, S509-514.
- Frank, M.J. (2006). Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw* 19, 1120-1136.
- Frank, M.J., Samanta, J., Moustafa, A.A., and Sherman, S.J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 318, 1309-1312.
- Frank, M.J., Seeberger, L.C., and O'Reilly R, C. (2004). By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 306, 1940-1943.
- Freeman, A.S., Meltzer, L.T., and Bunney, B.S. (1985). Firing properties of substantia nigra dopaminergic neurons in freely moving rats. *Life sciences* 36, 1983-1994.
- Friend, D.M., and Kravitz, A.V. (2014). Working together: basal ganglia pathways in action selection. *Trends Neurosci*, 1-3.
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci* 9, 474-480.
- Frost, J.D., Jr. (1968). EEG-intracellular potential relationships in isolated cerebral cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 24, 434-443.
- Fumagalli, M., Giannicola, G., Rosa, M., Marceglia, S., Lucchiari, C., Mrakic-Sposta, S., Servello, D., Pacchetti, C., Porta, M., Sassi, M., *et al.* (2011). Conflict-dependent dynamic of subthalamic nucleus oscillations during moral decisions. *Soc Neurosci* 6, 243-256.
- Gale, J.T., Shields, D.C., Jain, F.A., Amirnovin, R., and Eskandar, E.N. (2009). Subthalamic nucleus discharge patterns during movement in the normal monkey and Parkinsonian patient. *Brain Res* 1260, 15-23.

- Gatev, P., and Wichmann, T. (2009). Interactions between cortical rhythms and spiking activity of single basal ganglia neurons in the normal and parkinsonian state. *Cereb Cortex* *19*, 1330-1344.
- Gauggel, S., Rieger, M., and Feghoff, T.A. (2004). Inhibition of ongoing responses in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* *75*, 539-544.
- Gehring, W., Goss, B., and Coles, M. (1993). A neural system for error detection and compensation. *Psychological Review*
- Georgopoulos, A.P., DeLong, M.R., and Crutcher, M.D. (1983). Relations between parameters of step-tracking movements and single cell discharge in the globus pallidus and subthalamic nucleus of the behaving monkey. *J Neurosci* *3*, 1586-1598.
- Gilbertson, T., Lalo, E., Doyle, L., Di Lazzaro, V., Cioni, B., and Brown, P. (2005). Existing motor state is favored at the expense of new movement during 13-35 Hz oscillatory synchrony in the human corticospinal system. *J Neurosci* *25*, 7771-7779.
- Gloor, P. (1985). Neuronal generators and the problem of localization in electroencephalography: application of volume conductor theory to electroencephalography. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* *2*, 327-354.
- Godlove, D.C., Emeric, E.E., Segovis, C.M., Young, M.S., Schall, J.D., and Woodman, G.F. (2011). Event-related potentials elicited by errors during the stop-signal task. I. Macaque monkeys. *J Neurosci* *31*, 15640-15649.
- Goldberg, J.A., Rokni, U., Boraud, T., Vaadia, and Bergman, H. (2004). Spike synchronization in the cortex/basal-ganglia networks of Parkinsonian primates reflects global dynamics of the local field potentials. *J Neurosci* *24*, 6003-6010.
- Gonzalez-Hernandez, T., and Rodriguez, M. (2000). Compartmental organization and chemical profile of dopaminergic and GABAergic neurons in the substantia nigra of the rat. *J Comp Neurol* *421*, 107-135.
- Goto, Y., and O'Donnell, P. (2001). Network synchrony in the nucleus accumbens in vivo. *J Neurosci* *21*, 4498-4504.
- Grandjean, D., Sander, D., Pourtois, G., Schwartz, S., Seghier, M.L., Scherer, K.R., and Vuilleumier, P. (2005). The voices of wrath: brain responses to angry prosody in meaningless speech. *Nat Neurosci* *8*, 145-146.
- Grandjean, D., Sander, D., and Scherer, K.R. (2008). Conscious emotional experience emerges as a function of multilevel, appraisal-driven response synchronization. *Conscious Cogn* *17*, 484-495.
- Greenhouse, I., Gould, S., Houser, M., Hicks, G., Gross, J., and Aron, A.R. (2011). Stimulation at dorsal and ventral electrode contacts targeted at the subthalamic nucleus has different effects on motor and emotion functions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* *49*, 528-534.
- Guridi, J., Herrero, M.T., Luquin, R., Guillen, J., and Obeso, J.A. (1994). Subthalamotomy improves MPTP-induced parkinsonism in monkeys. *Stereotactic and functional neurosurgery* *62*, 98-102.
- Haber, S., Adler, A., and Bergman, H. (2011). *The Human Nervous System* (Elsevier Academic Press).



- Haber, S.N. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *Journal of chemical neuroanatomy* 26, 317-330.
- Haber, S.N., and Knutson, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35, 4-26.
- Haegelen, C., Rouaud, T., Darnault, P., and Morandi, X. (2009). The subthalamic nucleus is a key-structure of limbic basal ganglia functions. *Medical hypotheses* 72, 421-426.
- Hajos, M., and Greenfield, S.A. (1994). Synaptic connections between pars compacta and pars reticulata neurones: electrophysiological evidence for functional modules within the substantia nigra. *Brain Res* 660, 216-224.
- Hammond, C., Bergman, H., and Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci* 30, 357-364.
- Hammond, C., and Yelnik, J. (1983). Intracellular labelling of rat subthalamic neurones with horseradish peroxidase: computer analysis of dendrites and characterization of axon arborization. *Neuroscience* 8, 781-790.
- Hashimoto, T., Elder, C.M., Okun, M.S., Patrick, S.K., and Vitek, J.L. (2003). Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 23, 1916-1923.
- Hassani, O.K., Mouroux, M., and Feger, J. (1996). Increased subthalamic neuronal activity after nigral dopaminergic lesion independent of disinhibition via the globus pallidus. *Neuroscience* 72, 105-115.
- Haynes, W.I., and Haber, S.N. (2013). The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation. *J Neurosci* 33, 4804-4814.
- Head, J., and Helton, W.S. (2012). Natural scene stimuli and lapses of sustained attention. *Conscious Cogn* 21, 1617-1625.
- Heimer, G., Rivlin-Etzion, M., Bar-Gad, I., Goldberg, J.A., Haber, S.N., and Bergman, H. (2006). Dopamine replacement therapy does not restore the full spectrum of normal pallidal activity in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetra-hydropyridine primate model of Parkinsonism. *J Neurosci* 26, 8101-8114.
- Helton, W.S., and Russell, P.N. (2011). Feature absence-presence and two theories of lapses of sustained attention. *Psychological research* 75, 384-392.
- Helton, W.S., and Russell, P.N. (2012). Brief mental breaks and content-free cues may not keep you focused. *Experimental brain research* 219, 37-46.
- Hendrick, O.M., Ide, J.S., Luo, X., and Li, C.-s.R. (2010). Dissociable Processes of Cognitive Control during Error and Non-Error Conflicts: A Study of the Stop Signal Task. *PLoS ONE* 5, e13155.
- Herzog, J., Reiff, J., Krack, P., Witt, K., Schrader, B., Muller, D., and Deuschl, G. (2003). Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 18, 1382-1384.
- Huebl, J., Schoenecker, T., Siegert, S., Brucke, C., Schneider, G.H., Kupsch, A., Yarrow, K., and Kuhn, A.A. (2011). Modulation of subthalamic alpha activity to emotional stimuli correlates with depressive symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 26, 477-483.

- Huerta-Ocampo, I., Mena-Segovia, J., and Bolam, J.P. (2013). Convergence of cortical and thalamic input to direct and indirect pathway medium spiny neurons in the striatum. *Brain Struct Funct* 2.
- Hutchison, W.D., Lozano, A.M., Davis, K.D., Saint-Cyr, J.A., Lang, A.E., and Dostrovsky, J.O. (1994). Differential neuronal activity in segments of globus pallidus in Parkinson's disease patients. *Neuroreport* 5, 1533-1537.
- Isoda, M., and Hikosaka, O. (2008). Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement. *J Neurosci* 28, 7209-7218.
- Jackson, J.H. (1873). *On the Localisation of Movements in the Brain* (J. and A. Churchill).
- Jahfari, S., Stinear, C.M., Claffey, M., Verbruggen, F., and Aron, A.R. (2010). Responding with restraint: what are the neurocognitive mechanisms? *J Cogn Neurosci* 22, 1479-1492.
- Jahfari, S., Waldorp, L., van den Wildenberg, W.P., Scholte, H.S., Ridderinkhof, K.R., and Forstmann, B.U. (2011). Effective connectivity reveals important roles for both the hyperdirect (fronto-subthalamic) and the indirect (fronto-striatal-pallidal) fronto-basal ganglia pathways during response inhibition. *J Neurosci* 31, 6891-6899.
- Jarraya, B., Boulet, S., Ralph, G.S., Jan, C., Bonvento, G., Azzouz, M., Miskin, J.E., Shin, M., Delzescaux, T., Drouot, X., *et al.* (2009). Dopamine gene therapy for Parkinson's disease in a nonhuman primate without associated dyskinesia. *Science translational medicine* 1, 2ra4.
- Jenkinson, N., and Brown, P. (2011). New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends in neurosciences*, 1-8.
- Jensen, O., Goel, P., Kopell, N., Pohja, M., Hari, R., and Ermentrout, B. (2005). On the human sensorimotor-cortex beta rhythm: sources and modeling. *NeuroImage* 26, 347-355.
- Jonides, J., and Irwin, D.E. (1981). Capturing attention. *Cognition* 10, 145-150.
- Jonides, J., and Yantis, S. (1988). Uniqueness of abrupt visual onset in capturing attention. *Perception & psychophysics* 43, 346-354.
- Kajikawa, Y., and Schroeder, C.E. (2011). How local is the local field potential? *Neuron* 72, 847-858.
- Kalinderi, K., Fidani, L., Katsarou, Z., and Bostantjopoulou, S. (2011). Pharmacological treatment and the prospect of pharmacogenetics in Parkinson's disease. *International journal of clinical practice* 65, 1289-1294.
- Karachi, C., Yelnik, J., Tande, D., Tremblay, L., Hirsch, E.C., and Francois, C. (2005). The pallidosubthalamic projection: an anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Mov Disord* 20, 172-180.
- Karama, S., Armony, J., and Beaugregard, M. (2011). Film excerpts shown to specifically elicit various affects lead to overlapping activation foci in a large set of symmetrical brain regions in males. *PloS one* 6, e22343.
- Katzenschlager, R. (2011). Dopaminergic dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences* 310, 271-275.
- Kempf, F., Brücke, C., Kühn, A., Schneider, G.-H., Kupsch, A., Chen, C.C., Androulidakis, A.G., Wang, S., Vandenberghe, W., Nuttin, B., *et al.* (2007a). Modulation by dopamine of human basal ganglia involvement in feedback control of movement. *Curr Biol* 17, R587-589.
- Kempf, F., Kuhn, A.A., Kupsch, A., Brucke, C., Weise, L., Schneider, G.H., and Brown, P. (2007b). Premovement activities in the subthalamic area of patients with Parkinson's disease and their dependence on task. *Eur J Neurosci* 25, 3137-3145.

- Keuken, M.C., Uylings, H.B.M., Geyer, S., Schäfer, A., Turner, R., and Forstmann, B.U. (2012). Are there three subdivisions in the primate subthalamic nucleus? *Front Neuroanat* 6, 14.
- Keuken, M.C., Bazin, P.L., Schafer, A., Neumann, J., Turner, R., and Forstmann, B.U. (2013). Ultra-high 7T MRI of structural age-related changes of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 33, 4896-4900.
- Kirouac, G. (1989). *Les émotions* (Presses de l'Université du Québec).
- Kita, H., Chang, H.T., and Kitai, S.T. (1983). The morphology of intracellularly labeled rat subthalamic neurons: a light microscopic analysis. *J Comp Neurol* 215, 245-257.
- Klein, T.a., Endrass, T., Kathmann, N., Neumann, J., von Cramon, D.Y., and Ullsperger, M. (2007). Neural correlates of error awareness. *NeuroImage* 34, 1774-1781.
- Korrell M, T.C. (2005). Epidemiology of Parkinson's disease: An overview. In *Parkinson's Disease*, C.P. LLC, ed., pp. 39–50.
- Krack, P., Hariz, M.I., Baunez, C., Guridi, J., and Obeso, J.A. (2010). Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends Neurosci* 33, 474-484.
- Krack, P., Kumar, R., Ardouin, C., Dowsey, P.L., McVicker, J.M., Benabid, A.L., and Pollak, P. (2001). Mirthful laughter induced by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 16, 867-875.
- Kühn, A., Hariz, M.I., Silberstein, P., Tisch, S., Kupsch, A., Schneider, G.-H., Limousin-Dowsey, P., Yarrow, K., and Brown, P. (2005a). Activation of the subthalamic region during emotional processing in Parkinson disease. *Neurology* 65, 707-713.
- Kühn, A., Trottenberg, T., Kivi, A., Kupsch, A., Schneider, G.-H., and Brown, P. (2005b). The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Experimental neurology* 194, 212-220.
- Kuhn, A.A., Doyle, L., Pogosyan, A., Yarrow, K., Kupsch, A., Schneider, G.H., Hariz, M.I., Trottenberg, T., and Brown, P. (2006). Modulation of beta oscillations in the subthalamic area during motor imagery in Parkinson's disease. *Brain* 129, 695-706.
- Kuhn, A.A., Tsui, A., Aziz, T., Ray, N., Brucke, C., Kupsch, A., Schneider, G.H., and Brown, P. (2009). Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Experimental neurology* 215, 380-387.
- Kuhn, A.A., Williams, D., Kupsch, A., Limousin, P., Hariz, M., Schneider, G.H., Yarrow, K., and Brown, P. (2004). Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain* 127, 735-746.
- Kulisevsky, J., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., Garcia-Sanchez, C., and Gironell, A. (2008). Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* 23, 1889-1896.
- Kwan, K.Y., Sestan, N., and Anton, E.S. (2012). Transcriptional co-regulation of neuronal migration and laminar identity in the neocortex. *Development* 139, 1535-1546.
- Lachaux, J.P., George, N., Tallon-Baudry, C., Martinerie, J., Hugueville, L., Minotti, L., Kahane, P., and Renault, B. (2005). The many faces of the gamma band response to complex visual stimuli. *Neuroimage* 25, 491-501.
- Laitinen, L.V., Bergenheim, A.T., and Hariz, M.I. (1992). Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 76, 53-61.

- Lambert, C., Zrinzo, L., Nagy, Z., Lutti, A., Hariz, M., Foltynie, T., Draganski, B., Ashburner, J., and Frackowiak, R. (2011). Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: Patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *NeuroImage*.
- Lardeux, S., Paleressompouille, D., Pernaud, R., Cador, M., and Baunez, C. (2013). Different populations of subthalamic neurons encode cocaine vs. sucrose reward and predict future error. *J Neurophysiol* *110*, 1497-1510.
- Lardeux, S., Pernaud, R., Paleressompouille, D., and Baunez, C. (2009). Beyond the reward pathway: coding reward magnitude and error in the rat subthalamic nucleus. *J Neurophysiol* *102*, 2526-2537.
- Le Jeune, F., Peron, J., Biseul, I., Fournier, S., Sauleau, P., Drapier, S., Haegelen, C., Drapier, D., Millet, B., Garin, E., *et al.* (2008). Subthalamic nucleus stimulation affects orbitofrontal cortex in facial emotion recognition: a PET study. *Brain* *131*, 1599-1608.
- Le Jeune, F., Péron, J., Grandjean, D., Drapier, S., Haegelen, C., Garin, E., Millet, B., and Vérin, M. (2010). Subthalamic nucleus stimulation affects limbic and associative circuits: a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* *37*, 1512-1520.
- Leblois, A., Meissner, W., Bioulac, B., Gross, C.E., Hansel, D., and Boraud, T. (2007). Late emergence of synchronized oscillatory activity in the pallidum during progressive Parkinsonism. *Eur J Neurosci* *26*, 1701-1713.
- Lee, M.S., and Marsden, C.D. (1994). Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord* *9*, 493-507.
- Levesque, J.C., and Parent, A. (2005). GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Mov Disord* *20*, 574-584.
- Levy, R., Ashby, P., Hutchison, W.D., Lang, A.E., Lozano, A.M., and Dostrovsky, J.O. (2002). Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain* *125*, 1196-1209.
- Levy, R., Hutchison, W.D., Lozano, A.M., and Dostrovsky, J.O. (2000). High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *J Neurosci* *20*, 7766-7775.
- Lewis, S.J., Slabosz, A., Robbins, T.W., Barker, R.A., and Owen, A.M. (2005). Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* *43*, 823-832.
- Lewitt, P.A. (2008). Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *N Engl J Med* *359*, 2468-2476.
- Li, C.-s.R., Yan, P., Sinha, R., and Lee, T.-w. (2008a). Subcortical processes of motor response inhibition during a stop signal task. *NeuroImage* *41*, 1352-1363.
- Li, C.S., Huang, C., Yan, P., Paliwal, P., Constable, R.T., and Sinha, R. (2008b). Neural correlates of post-error slowing during a stop signal task: a functional magnetic resonance imaging study. *J Cogn Neurosci* *20*, 1021-1029.
- Li, Q., Ke, Y., Chan, D.C.W., Qian, Z.-M., Yung, K.K.L., Ko, H., Arbuthnott, G.W., and Yung, W.-H. (2012). Therapeutic deep brain stimulation in Parkinsonian rats directly influences motor cortex. *Neuron* *76*, 1030-1041.

- Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Broussolle, E., Perret, J.E., and Benabid, A.L. (1995). Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord* *10*, 672-674.
- Litvak, V., Jha, A., Eusebio, A., Oostenveld, R., Foltynie, T., Limousin, P., Zrinzo, L., Hariz, M.I., Friston, K., and Brown, P. (2011). Resting oscillatory cortico-subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease. *Brain* *134*, 359-374.
- Loukas, C., and Brown, P. (2004). Online prediction of self-paced hand-movements from subthalamic activity using neural networks in Parkinson's disease. *Journal of neuroscience methods* *137*, 193-205.
- Lucas-Neto, L., Neto, D., Oliveira, E., Martins, H., Mourato, B., Correia, F., Rainha-Campos, A., and Goncalves-Ferreira, A. (2013). Three dimensional anatomy of the human nucleus accumbens. *Acta neurochirurgica* *155*, 2389-2398.
- Magarinos-Ascone, C.M., Figueiras-Mendez, R., Riva-Meana, C., and Cordoba-Fernandez, A. (2000). Subthalamic neuron activity related to tremor and movement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* *12*, 2597-2607.
- Malapani, C., Pillon, B., Dubois, B., and Agid, Y. (1994). Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Neurology* *44*, 319-326.
- Mallet, L., Schupbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinet, E., Czernecki, V., Welter, M.L., Pelissolo, A., Ruberg, M., Agid, Y., and Yelnik, J. (2007). Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* *104*, 10661-10666.
- Mallet, N., Pogosyan, A., Sharott, A., Csicsvari, J., Bolam, J.P., Brown, P., and Magill, P.J. (2008). Disrupted dopamine transmission and the emergence of exaggerated beta oscillations in subthalamic nucleus and cerebral cortex. *J Neurosci* *28*, 4795-4806.
- Manly, T., Robertson, I.H., Galloway, M., and Hawkins, K. (1999). The absent mind: further investigations of sustained attention to response. *Neuropsychologia* *37*, 661-670.
- Manning, J.R., Jacobs, J., Fried, I., and Kahana, M.J. (2009). Broadband shifts in local field potential power spectra are correlated with single-neuron spiking in humans. *J Neurosci* *29*, 13613-13620.
- Mansfield, E.L., Karayanidis, F., Jamadar, S., Heathcote, A., and Forstmann, B.U. (2011). Adjustments of response threshold during task switching: a model-based functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* *31*, 14688-14692.
- Martinez, J., Pedreira, C., Ison, M.J., and Quiñero, R. (2009). Realistic simulation of extracellular recordings. *Journal of neuroscience methods* *184*, 285-293.
- Masimore, B., Schmitzer-Torbert, N.C., Kakalios, J., and Redish, A.D. (2005). Transient striatal gamma local field potentials signal movement initiation in rats. *Neuroreport* *16*, 2021-2024.
- Matsumoto, N., Minamimoto, T., Graybiel, A.M., and Kimura, M. (2001). Neurons in the thalamic CM-Pf complex supply striatal neurons with information about behaviorally significant sensory events. *Journal of neurophysiology* *85*, 960-976.
- Matsumura, M., Kojima, J., Gardiner, T.W., and Hikosaka, O. (1992). Visual and oculomotor functions of monkey subthalamic nucleus. *J Neurophysiol* *67*, 1615-1632.

- Mattia, M., Ferraina, S., and Del Giudice, P. (2010). Dissociated multi-unit activity and local field potentials: A theory inspired analysis of a motor decision task. *NeuroImage* 52, 812-823.
- McFarland, N.R., and Haber, S.N. (2000). Convergent inputs from thalamic motor nuclei and frontal cortical areas to the dorsal striatum in the primate. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20, 3798-3813.
- McHaffie, J.G., Jiang, H., May, P.J., Coizet, V., Overton, P.G., Stein, B.E., and Redgrave, P. (2006). A direct projection from superior colliculus to substantia nigra pars compacta in the cat. *Neuroscience* 138, 221-234.
- McIntyre, C.C., Savasta, M., Kerkerian-Le Goff, L., and Vitek, J.L. (2004). Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115, 1239-1248.
- Meissner, W., Harnack, D., Reese, R., Paul, G., Reum, T., Ansorge, M., Kusserow, H., Winter, C., Morgenstern, R., and Kupsch, A. (2003). High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus enhances striatal dopamine release and metabolism in rats. *Journal of neurochemistry* 85, 601-609.
- Meissner, W., Leblois, A., Hansel, D., Bioulac, B., Gross, C.E., Benazzouz, A., and Boraud, T. (2005). Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain* 128, 2372-2382.
- Migueluez, C., Morera-Herreras, T., Torrecilla, M., Ruiz-Ortega, J.a., and Ugedo, L. (2014). Interaction between the 5-HT system and the basal ganglia: functional implication and therapeutic perspective in Parkinson's disease. *Frontiers in neural circuits* 8, 21.
- Miller, K.J., Sorensen, L.B., Ojemann, J.G., and den Nijs, M. (2009). Power-law scaling in the brain surface electric potential. *PLoS computational biology* 5, e1000609.
- Miller, B.R., Walker, A.G., Fowler, S.C., von Horsten, S., Riess, O., Johnson, M.A., and Rebec, G.V. (2010). Dysregulation of coordinated neuronal firing patterns in striatum of freely behaving transgenic rats that model Huntington's disease. *Neurobiology of disease* 37, 106-113.
- Mirabella, G., Iaconelli, S., Romanelli, P., Modugno, N., Lena, F., Manfredi, M., and Cantore, G. (2011). Deep Brain Stimulation of Subthalamic Nuclei Affects Arm Response Inhibition In Parkinson's Patients. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*.
- Mitzdorf, U. (1985). Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiological reviews* 65, 37-100.
- Monakow, K.H., Akert, K., and Kunzle, H. (1978). Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Experimental brain research* 33, 395-403.
- Montgomery, E.B., Jr. (2008). Subthalamic nucleus neuronal activity in Parkinson's disease and epilepsy subjects. *Parkinsonism Relat Disord* 14, 120-125.
- Moran, A., Stein, E., Tischler, H., and Bar-Gad, I. (2012). Decoupling neuronal oscillations during subthalamic nucleus stimulation in the parkinsonian primate. *Neurobiology of disease* 45, 583-590.
- Mukamel, R., Gelbard, H., Arieli, A., Hasson, U., Fried, I., and Malach, R. (2005). Coupling between neuronal firing, field potentials, and fMRI in human auditory cortex. *Science* 309, 951-954.

- Nadig, K.G., Jancke, L., Luchinger, R., and Lutz, K. (2010). Motor and non-motor error and the influence of error magnitude on brain activity. *Experimental brain research* 202, 45-54.
- Nambu, A. (2004). A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog Brain Res* 143, 461-466.
- Nambu, A. (2007). Globus pallidus internal segment. *Progress in brain research* 160, 135-150.
- Nambu, A., and Tachibana, Y. (2014). Mechanism of parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia: some considerations based on our recent work. *Front Syst Neurosci* 8, 74.
- Nambu, A., Takada, M., Inase, M., and Tokuno, H. (1996). Dual somatotopical representations in the primate subthalamic nucleus: evidence for ordered but reversed body-map transformations from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *J Neurosci* 16, 2671-2683.
- Nambu, A., Tokuno, H., Hamada, I., Kita, H., Imanishi, M., Akazawa, T., Ikeuchi, Y., and Hasegawa, N. (2000). Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 84, 289-300.
- Nambu, A., Tokuno, H., and Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience research* 43, 111-117.
- Nauta, W.J., and Mehler, W.R. (1966). Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain research* 1, 3-42.
- Nir, Y., Fisch, L., Mukamel, R., Gelbard-Sagiv, H., Arieli, A., Fried, I., and Malach, R. (2007). Coupling between neuronal firing rate, gamma LFP, and BOLD fMRI is related to interneuronal correlations. *Curr Biol* 17, 1275-1285.
- O'Connell, R.G., Bellgrove, M.A., Dockree, P.M., and Robertson, I.H. (2006). Cognitive remediation in ADHD: effects of periodic non-contingent alerts on sustained attention to response. *Neuropsychological rehabilitation* 16, 653-665.
- Obeso, I., Wilkinson, L., Casabona, E., Bringas, M.L., Alvarez, M., Alvarez, L., Pavon, N., Rodriguez-Oroz, M.C., Macias, R., Obeso, J.A., and Jahanshahi, M. (2011a). Deficits in inhibitory control and conflict resolution on cognitive and motor tasks in Parkinson's disease. *Experimental brain research* 212, 371-384.
- Obeso, I., Wilkinson, L., Casabona, E., Speekenbrink, M., Luisa Bringas, M., Alvarez, M., Alvarez, L., Pavón, N., Rodríguez-Oroz, M.C., Macías, R., *et al.* (2014). The subthalamic nucleus and inhibitory control: impact of subthalamotomy in Parkinson's disease. *Brain* 137, 1470-1480.
- Obeso, I., Wilkinson, L., and Jahanshahi, M. (2011b). Levodopa medication does not influence motor inhibition or conflict resolution in a conditional stop-signal task in Parkinson's disease. *Experimental brain research* 213, 435-445.
- Obeso, I., Wilkinson, L., Rodriguez-Oroz, M.C., Obeso, J.A., and Jahanshahi, M. (2013). Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus has differential effects on reactive and proactive inhibition and conflict-induced slowing in Parkinson's disease. *Experimental brain research* 226, 451-462.
- Obeso, J.A., Rodriguez-Oroz, M.C., Benitez-Temino, B., Blesa, F.J., Guridi, J., Marin, C., and Rodriguez, M. (2008). Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Mov Disord* 23 Suppl 3, S548-559.

- Oswal, A., Litvak, V., Brucke, C., Huebl, J., Schneider, G.H., Kuhn, A.A., and Brown, P. (2013). Cognitive factors modulate activity within the human subthalamic nucleus during voluntary movement in Parkinson's disease. *J Neurosci* 33, 15815-15826.
- Paradiso, G., Cunic, D., Saint-Cyr, J.A., Hoque, T., Lozano, A.M., Lang, A.E., and Chen, R. (2004). Involvement of human thalamus in the preparation of self-paced movement. *Brain* 127, 2717-2731.
- Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 13, 254-258.
- Park, C., and Rubchinsky, L.L. (2012). Potential mechanisms for imperfect synchronization in parkinsonian basal ganglia. *PloS one* 7, e51530.
- Patel, S.R., Sheth, S.a., Martinez-Rubio, C., Mian, M.K., Asaad, W.F., Gerrard, J.L., Kwon, C.-S., Dougherty, D.D., Flaherty, A.W., Greenberg, B.D., *et al.* (2013). Studying task-related activity of individual neurons in the human brain. *Nature protocols* 8, 949-957.
- Pedersen, K.F., Larsen, J.P., Alves, G., and Aarsland, D. (2009). Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism Relat Disord* 15, 295-299.
- Péron, J., Biseul, I., Leray, E., Vicente, S., Le Jeune, F., Drapier, S., Drapier, D., Sauleau, P., Haegelen, C., and Vérin, M. (2010a). Subthalamic nucleus stimulation affects fear and sadness recognition in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 24, 1-8.
- Péron, J., Frühholz, S., Vérin, M., and Grandjean, D. (2013). Subthalamic nucleus: a key structure for emotional component synchronization in humans. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.
- Péron, J., Grandjean, D., Le Jeune, F., Sauleau, P., Haegelen, C., Drapier, D., Rouaud, T., Drapier, S., and Vérin, M. (2010b). Recognition of emotional prosody is altered after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 48, 1053-1062.
- Petersen, S.E., and Posner, M.I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual review of neuroscience* 35, 73-89.
- Pfurtscheller, G., Zalaudek, K., and Neuper, C. (1998). Event-related beta synchronization after wrist, finger and thumb movement. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 109, 154-160.
- Piallat, B., Polosan, M., Fraix, V., Goetz, L., David, O., Fenoy, A., Torres, N., Quesada, J.L., Seigneuret, E., Pollak, P., *et al.* (2011). Subthalamic neuronal firing in obsessive-compulsive disorder and Parkinson disease. *Annals of neurology* 69, 793-802.
- Pouget, P., Logan, G.D., Palmeri, T.J., Boucher, L., Pare, M., and Schall, J.D. (2011). Neural Basis of Adaptive Response Time Adjustment during Saccade Countermanding. *Journal of Neuroscience* 31, 12604-12612.
- Quiroga, R.Q., and Panzeri, S. (2013). *Principles of Neural Coding* (Taylor & Francis).
- Rafols, J.A., and Fox, C.A. (1976). The neurons in the primate subthalamic nucleus: a Golgi and electron microscopic study. *J Comp Neurol* 168, 75-111.
- Ratcliff, R., and McKoon, G. (2008). The diffusion decision model: theory and data for two-choice decision tasks. *Neural Comput* 20, 873-922.
- Ray, N.J., Brittain, J.-S., Holland, P., Joundi, R.a., Stein, J., Aziz, T.Z., and Jenkinson, N. (2011). The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: Evidence from local field potential recordings in the human subthalamic nucleus. *NeuroImage*.



- Ray, N.J., Jenkinson, N., Brittain, J., Holland, P., Joint, C., Nandi, D., Bain, P.G., Yousif, N., Green, A., Stein, J.S., and Aziz, T.Z. (2009). The role of the subthalamic nucleus in response inhibition: evidence from deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 47, 2828-2834.
- Ray, N.J., Jenkinson, N., Wang, S., Holland, P., Brittain, J.S., Joint, C., Stein, J.F., and Aziz, T. (2008a). Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. *Experimental neurology* 213, 108-113.
- Ray, S., Crone, N.E., Niebur, E., Franaszczuk, P.J., and Hsiao, S.S. (2008b). Neural correlates of high-gamma oscillations (60-200 Hz) in macaque local field potentials and their potential implications in electrocorticography. *J Neurosci* 28, 11526-11536.
- Raz, A., Vaadia, E., and Bergman, H. (2000). Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and the tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *J Neurosci* 20, 8559-8571.
- Redgrave, P., Coizet, V., Comoli, E., McHaffie, J.G., Leriche, M., Vautrelle, N., Hayes, L.M., and Overton, P. (2010). Interactions between the Midbrain Superior Colliculus and the Basal Ganglia. *Frontiers in neuroanatomy* 4, 1-8.
- Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N., and Brooks, D. (2005). Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 128, 1314-1322.
- Rodriguez-Oroz, M., Rodriguez, M., and Guridi, J. (2001). The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain*, 1777-1790.
- Rodriguez-oro, M.C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., Obeso, J.A., and Segalen-bordeaux, V. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology* 8, 1128-1139.
- Rolland, M., Carcenac, C., Overton, P.G., Savasta, M., and Coizet, V. (2013). Enhanced visual responses in the superior colliculus and subthalamic nucleus in an animal model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 252, 277-288.
- Romanelli, P., Heit, G., Hill, B.C., Kraus, A., Hastie, T., and Bronte-Stewart, H.M. (2004). Microelectrode recording revealing a somatotopic body map in the subthalamic nucleus in humans with Parkinson disease. *J Neurosurg* 100, 611-618.
- Rouaud, T., Lardeux, S., Panayotis, N., Paleressompouille, D., Cador, M., and Baunez, C. (2010). Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107, 1196-1200.
- Ryan, R.M., and Deci, E.L. (2000). Intrinsic and Extrinsic Motivations: Classic Definitions and New Directions. *Contemporary educational psychology* 25, 54-67.
- Sadaghiani, S., and D'Esposito, M. (2014). Functional Characterization of the Cingulo-Opercular Network in the Maintenance of Tonic Alertness. *Cereb Cortex*.
- Sadaghiani, S., Scheeringa, R., Lehongre, K., Morillon, B., Giraud, A.L., and Kleinschmidt, A. (2010). Intrinsic connectivity networks, alpha oscillations, and tonic alertness: a simultaneous electroencephalography/functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 30, 10243-10250.

- Sadek, A.R., Magill, P.J., and Bolam, J.P. (2007). A single-cell analysis of intrinsic connectivity in the rat globus pallidus. *J Neurosci* 27, 6352-6362.
- Salloway, S., Malloy, P., and Cummings, J.L. (1997). *The Neuropsychiatry of Limbic and Subcortical Disorders* (American Psychiatric Press).
- Sauleau, P., Eusebio, A., Thevathasan, W., Yarrow, K., Pogosyan, A., Zrinzo, L., Ashkan, K., Aziz, T., Vandenberghe, W., Nuttin, B., and Brown, P. (2009). Involvement of the subthalamic nucleus in engagement with behaviourally relevant stimuli. *Eur J Neurosci* 29, 931-942.
- Schapira, A.H., Mann, V.M., Cooper, J.M., Krige, D., Jenner, P.J., and Marsden, C.D. (1992). Mitochondrial function in Parkinson's disease. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. *Annals of neurology* 32 *Suppl*, S116-124.
- Schmidt, R., Leventhal, D.K., Mallet, N., Chen, F., and Berke, J.D. (2013). Canceling actions involves a race between basal ganglia pathways. *Nat Neurosci* 16, 1118-1124.
- Schneider, F., Habel, U., Volkmann, J., Regel, S., Kornischka, J., Sturm, V., and Freund, H.-J. (2003). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus enhances emotional processing in Parkinson disease. *Archives of general psychiatry* 60, 296-302.
- Schroll, H., and Hamker, F.H. (2013). Computational models of basal-ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy. *Frontiers in systems neuroscience* 7, 122.
- Seli, P., Cheyne, J.A., and Smilek, D. (2012). Attention failures versus misplaced diligence: separating attention lapses from speed-accuracy trade-offs. *Conscious Cogn* 21, 277-291.
- Serranova, T., Jech, R., Dusek, P., Sieger, T., Ruzicka, F., Urgosik, D., and Ruzicka, E. (2011). Subthalamic nucleus stimulation affects incentive salience attribution in Parkinson's disease. *Mov Disord* 26, 2260-2266.
- Shannon, K.M. (2005). Hemiballismus. *Current treatment options in neurology* 7, 203-210.
- Sharp, D.J., Bonnelle, V., De Boissezon, X., Beckmann, C.F., James, S.G., Patel, M.C., and Mehta, M.A. (2010). Distinct frontal systems for response inhibition, attentional capture, and error processing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 6106-6111.
- Shen, W., Flajolet, M., Greengard, P., and Surmeier, D.J. (2008). Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science* 321, 848-851.
- Siebert, S., Ruiz, M.H., Brücke, C., Huebl, J., Schneider, G.-H., Ullsperger, M., and Kühn, A.a. (2014). Error signals in the subthalamic nucleus are related to post-error slowing in patients with Parkinson's disease. *Cortex*.
- Smith, Y., Bevan, M.D., Shink, E., and Bolam, J.P. (1998). Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86, 353-387.
- Soares, J., Kliem, M.A., Betarbet, R., Greenamyre, J.T., Yamamoto, B., and Wichmann, T. (2004). Role of external pallidal segment in primate parkinsonism: comparison of the effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism and lesions of the external pallidal segment. *J Neurosci* 24, 6417-6426.
- Steigerwald, F., Pötter, M., Herzog, J., Pinsker, M., Kopper, F., Mehdorn, H., Deuschl, G., and Volkmann, J. (2008). Neuronal activity of the human subthalamic nucleus in the parkinsonian and nonparkinsonian state. *Journal of neurophysiology* 100, 2515-2524.
- Sudhyadhom, A., Bova, F.J., Foote, K.D., Rosado, C.A., Kirsch-Darrow, L., and Okun, M.S. (2007). Limbic, associative, and motor territories within the targets for deep brain stimulation: potential clinical implications. *Current neurology and neuroscience reports* 7, 278-289.

- Sun, M., Kong, L., Wang, X., Lu, X.G., Gao, Q., and Geller, A.I. (2005). Comparison of the capability of GDNF, BDNF, or both, to protect nigrostriatal neurons in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res* 1052, 119-129.
- Swann, N., Poizner, H., Houser, M., Gould, S., Greenhouse, I., Cai, W., Strunk, J., George, J., and Aron, A.R. (2011). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus alters the cortical profile of response inhibition in the beta frequency band: a scalp EEG study in Parkinson's disease. *J Neurosci* 31, 5721-5729.
- Swann, N., Tandon, N., Canolty, R., Ellmore, T.M., McEvoy, L.K., Dreyer, S., DiSano, M., and Aron, A.R. (2009). Intracranial EEG reveals a time- and frequency-specific role for the right inferior frontal gyrus and primary motor cortex in stopping initiated responses. *J Neurosci* 29, 12675-12685.
- Sweet, J.A., Walter, B.L., Gunalan, K., Chaturvedi, A., McIntyre, C.C., and Miller, J.P. (2014). Fiber tractography of the axonal pathways linking the basal ganglia and cerebellum in Parkinson disease: implications for targeting in deep brain stimulation. *Journal of neurosurgery* 120, 988-996.
- Tachibana, Y., Iwamuro, H., Kita, H., Takada, M., and Nambu, A. (2011). Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *Eur J Neurosci* 34, 1470-1484.
- Tan, H., Pogosyan, A., Anzak, A., Ashkan, K., Bogdanovic, M., Green, A.L., Aziz, T., Foltynie, T., Limousin, P., Zrinzo, L., and Brown, P. (2013). Complementary roles of different oscillatory activities in the subthalamic nucleus in coding motor effort in Parkinsonism. *Experimental neurology* 248, 187-195.
- Taniguchi, M., Kato, A., Fujita, N., Hirata, M., Tanaka, H., Kihara, T., Ninomiya, H., Hirabuki, N., Nakamura, H., Robinson, S.E., *et al.* (2000). Movement-related desynchronization of the cerebral cortex studied with spatially filtered magnetoencephalography. *Neuroimage* 12, 298-306.
- Temel, Y., Blokland, A., Steinbusch, H.W.M., and Visser-Vandewalle, V. (2005). The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Progress in neurobiology* 76, 393-413.
- Thorn, C.A., and Graybiel, A.M. (2014). Differential entrainment and learning-related dynamics of spike and local field potential activity in the sensorimotor and associative striatum. *J Neurosci* 34, 2845-2859.
- Trottenberg, T., Fogelson, N., Kühn, A., Kivi, A., Kupsch, A., Schneider, G.-h., and Brown, P. (2006). Subthalamic gamma activity in patients with Parkinson's disease. *Experimental neurology* 200, 56-65.
- Tsang, E.W., Hamani, C., Moro, E., Mazzella, F., Lozano, A.M., Hodaie, M., Yeh, I.J., and Chen, R. (2012). Movement related potentials and oscillatory activities in the human internal globus pallidus during voluntary movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83, 91-97.
- van den Wildenberg, W.P., van Boxtel, G.J., van der Molen, M.W., Bosch, D.A., Speelman, J.D., and Brunia, C.H. (2006). Stimulation of the subthalamic region facilitates the selection and inhibition of motor responses in Parkinson's disease. *J Cogn Neurosci* 18, 626-636.
- van der Meer, M.A., Kalenscher, T., Lansink, C.S., Pennartz, C.M., Berke, J.D., and Redish, A.D. (2010). Integrating early results on ventral striatal gamma oscillations in the rat. *Front Neurosci* 4, 300.

- Vandecasteele, M., Deniau, J.M., and Venance, L. (2011). Spike frequency adaptation is developmentally regulated in substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons. *Neuroscience* 192, 1-10.
- Verbruggen, F., and Logan, G.D. (2009). Models of response inhibition in the stop-signal and stop-change paradigms. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 33, 647-661.
- Vicente, S., Biseul, I., Péron, J., Philippot, P., Drapier, S., Drapier, D., Sauleau, P., Haegelen, C., and Vérin, M. (2009). Subthalamic nucleus stimulation affects subjective emotional experience in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia* 47, 1928-1937.
- Vila, M., Perier, C., Feger, J., Yelnik, J., Faucheux, B., Ruberg, M., Raisman-Vozari, R., Agid, Y., and Hirsch, E.C. (2000). Evolution of changes in neuronal activity in the subthalamic nucleus of rats with unilateral lesion of the substantia nigra assessed by metabolic and electrophysiological measurements. *Eur J Neurosci* 12, 337-344.
- Wach, C., Krause, V., Moliadze, V., Paulus, W., Schnitzler, A., and Pollok, B. (2013). Effects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on motor functions and motor cortical excitability. *Behavioural brain research* 241, 1-6.
- Wakabayashi, K., Tanji, K., Mori, F., and Takahashi, H. (2007). The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology* 27, 494-506.
- Weissman, D.H., Roberts, K.C., Visscher, K.M., and Woldorff, M.G. (2006). The neural bases of momentary lapses in attention. *Nature neuroscience* 9, 971-978.
- Wennberg, R., Pohlmann-Eden, B., Chen, R., and Lozano, A. (2002). Combined scalp-thalamic EEG recording in sleep and epilepsy. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 113, 1867-1869; author reply 1869.
- Whitmer, D., de Solages, C., Hill, B., Yu, H., Henderson, J.M., and Bronte-Stewart, H. (2012). High frequency deep brain stimulation attenuates subthalamic and cortical rhythms in Parkinson's disease. *Frontiers in human neuroscience* 6, 155.
- Wichmann, T., Bergman, H., and DeLong, M.R. (1994). The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *Journal of neurophysiology* 72, 494-506.
- Wichmann, T., and Kliem, M.A. (2004). Neuronal activity in the primate substantia nigra pars reticulata during the performance of simple and memory-guided elbow movements. *J Neurophysiol* 91, 815-827.
- Wiecki, T.V., and Frank, M.J. (2013). A computational model of inhibitory control in frontal cortex and basal ganglia. *Psychological review* 120, 329-355.
- Williams, D., Kuhn, A., Kupsch, A., Tijssen, M., van Bruggen, G., Speelman, H., Hotton, G., Loukas, C., and Brown, P. (2005). The relationship between oscillatory activity and motor reaction time in the parkinsonian subthalamic nucleus. *Eur J Neurosci* 21, 249-258.
- Williams, D., Kühn, A., Kupsch, A., Tijssen, M., van Bruggen, G., Speelman, H., Hotton, G., Yarrow, K., and Brown, P. (2003). Behavioural cues are associated with modulations of synchronous oscillations in the human subthalamic nucleus. *Brain : a journal of neurology* 126, 1975-1985.
- Williams, D., Tijssen, M., Van Bruggen, G., Bosch, A., Insola, A., Di Lazzaro, V., Mazzone, P., Oliviero, A., Quartarone, A., Speelman, H., and Brown, P. (2002). Dopamine-dependent

changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. *Brain* 125, 1558-1569.

Wilson, C.J., and Callaway, J.C. (2000). Coupled Oscillator Model of the Dopaminergic Neuron of the Substantia Nigra. *J Neurophysiol* 83, 3084-3100.

Wilson, S.A.K. (1914). An Experimental Research into the Anatomy and Physiology of the Corpus Striatum. *Brain* 36, 427-492.

Windels, F., Bruet, N., Poupard, A., Urbain, N., Chouvet, G., Feuerstein, C., and Savasta, M. (2000). Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Eur J Neurosci* 12, 4141-4146.

Witjas, T., Baunez, C., Henry, J.M., Delfini, M., Regis, J., Cherif, A.A., Peragut, J.C., and Azulay, J.P. (2005). Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 20, 1052-1055.

Wojtecki, L., Nickel, J., Timmermann, L., Maarouf, M., Sudmeyer, M., Schneider, F., Seitz, R.J., Voges, J., Sturm, V., and Schnitzler, A. (2007). Pathological crying induced by deep brain stimulation. *Mov Disord* 22, 1314-1316.

Wolz, M., Hauschild, J., Fauser, M., Klingelhöfer, L., Reichmann, H., and Storch, A. (2012). Immediate effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 18, 994-997.

Yelnik, J. (2002a). Functional Anatomy of the Basal Ganglia. *Movement Disorders* 17.

Yelnik, J. (2002b). Functional anatomy of the basal ganglia. *Mov Disord* 17 *Suppl* 3, S15-21.

Yelnik, J., Bardinet, E., Dormont, D., Malandain, G., Ourselin, S., Tande, D., Karachi, C., Ayache, N., Cornu, P., and Agid, Y. (2007). A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *Neuroimage* 34, 618-638.

Yelnik, J. (2008). Modeling the organization of the basal ganglia. *Revue neurologique* 164, 969-976.

Yelnik, J., François, C., Percheron, G., and Heyner, S. (1987). Golgi study of the primate substantia nigra. I. Quantitative morphology and typology of nigral neurons. *The Journal of comparative neurology* 265, 455-472.

Yelnik, J., and Percheron, G. (1979). Subthalamic neurons in primates: a quantitative and comparative analysis. *Neuroscience* 4, 1717-1743.

Yung, W.H., Hausser, M.A., and Jack, J.J. (1991). Electrophysiology of dopaminergic and non-dopaminergic neurones of the guinea-pig substantia nigra pars compacta in vitro. *The Journal of physiology* 436, 643-667.

Zaghloul, K.A., Weidemann, C.T., Lega, B.C., Jaggi, J.L., Baltuch, G.H., and Kahana, M.J. (2012). Neuronal activity in the human subthalamic nucleus encodes decision conflict during action selection. *J Neurosci* 32, 2453-2460.

Zavala, B., Brittain, J.S., Jenkinson, N., Ashkan, K., Foltynie, T., Limousin, P., Zrinzo, L., Green, A.L., Aziz, T., Zaghloul, K., and Brown, P. (2013). Subthalamic nucleus local field potential activity during the Eriksen flanker task reveals a novel role for theta phase during conflict monitoring. *J Neurosci* 33, 14758-14766.

**Résumé :** Par sa connectivité directe avec le cortex, le noyau subthalamique (NST) représente une des structures d'entrée du système des ganglions de la base, et se trouve impliqué dans différents aspects du comportement (contrôle moteur, cognitif et limbique). Néanmoins, les corrélats électrophysiologiques de ces processus restent débattus. Les études effectuées dans le cadre de cette thèse visent à éclaircir le rôle possible du NST dans trois fonctions exécutives, à savoir l'inhibition réactive (suppression d'un mouvement programmé), l'inhibition proactive (préparation à inhiber son mouvement) et l'attention soutenue. Pour ce faire, les activités extracellulaires et/ou en potentiels de champs locaux du NST ont été enregistrées chez 28 patients parkinsoniens pendant qu'ils effectuaient des tâches cognitives, visant à dissocier les corrélats de ces différentes fonctions exécutives. Dans une première étude, les activités en potentiel de champs locaux du NST lors de l'inhibition réactive et proactive ont été étudiées à l'aide d'un paradigme modifié du « stop signal ». L'inhibition réactive se caractérise par une augmentation rapide de synchronisation relative de l'activité du NST dans la bande de fréquence  $\beta$  (13-35 Hz), tandis que l'inhibition proactive se caractérise par la maintenance tonique d'un niveau élevé d'activité  $\beta$  qui prédit les performances des patients lors de l'inhibition réactive. Dans la seconde étude, nous avons montré qu'une population neuronale ( $n=7$  neurones) augmente rapidement sa fréquence de décharge lors de l'inhibition réactive. Enfin, dans la troisième étude, nous avons utilisé un paradigme permettant de moduler le niveau attentionnel requis pour réaliser un comportement simple. Nos résultats indiquent qu'une baisse d'activité  $\beta$  est observée uniquement lorsque le sujet maintient une attention soutenue pour encoder, retrouver en mémoire une information afin de produire une réponse. L'ensemble de ces résultats nous ont permis d'apporter des preuves électrophysiologiques de l'implication du NST dans ces différentes fonctions et de clarifier la dynamique temporelle des activités neuronales supportant ces processus. Ils suggèrent ainsi l'hypothèse d'une implémentation de différents aspects du contrôle exécutif dans le NST via des mécanismes communs et interactifs dont la dynamique temporelle permettrait la modulation fine du comportement.

**Abstract:** The subthalamic nucleus (STN) is an input structure of the basal ganglia implicated in many behavioral processes (motor, cognitive and limbic control). However the electrophysiological correlates of these processes remain unclear. This thesis aims to clarify the role of the STN during 3 executive functions: reactive inhibition (suppression of a prepotent move), proactive inhibition (preparation to inhibit a move) and sustained attention. To this end, extracellular and local field potential activities were recorded in 28 patients with Parkinson's disease while they performed cognitive tasks, aiming to dissociate the neural correlates of these executive functions. In a first study, local field potentials  $\beta$  (13-35 Hz) activity was recorded in the STN during reactive and proactive inhibition. Reactive Inhibition was related to a relative increase of  $\beta$  activity, while proactive inhibition was related to maintenance of a tonic level of  $\beta$  activity predictive of reactive inhibitory performances. In a second study, we showed that reactive inhibition is related to a phasic increase of firing rate in a neuronal subpopulation ( $n=7$  neurons). In a third study, we recorded Local field potentials in the STN while patients performed a sustained attention-demanding task (combining a visual search and a delayed match-to-sample paradigm) and found a systematic suppression of 15-35 Hz activity during each repetition of the task directly related to the amount of attention allocated by the participants. Altogether, these results present electrophysiological evidence of the implication of the STN in these functions and clarify the temporal dynamics of neuronal activities supporting these processes. These results may suggest an implementation of various executive functions in the STN via common and interactive mechanisms which temporal dynamics would mediate behavioral control.