



HAL
open science

Contributions des oscillations corticales et sous-corticales lors d'un changement de tâche réactif

Maëva Laquitaine

► **To cite this version:**

Maëva Laquitaine. Contributions des oscillations corticales et sous-corticales lors d'un changement de tâche réactif. Sciences cognitives. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2023. Français. NNT : 2023GRALS028 . tel-04962951

HAL Id: tel-04962951

<https://theses.hal.science/tel-04962951v1>

Submitted on 24 Feb 2025

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 GRENOBLE ALPES

École doctorale : ISCE - Ingénierie pour la Santé la Cognition et l'Environnement

Spécialité : PCN - Sciences cognitives, psychologie et neurocognition

Unité de recherche : Grenoble Institut des Neurosciences

Equipe : Stimulation Cérébrale et Neurosciences des Systèmes

Contributions des oscillations corticales et sous-corticales lors d'un changement de tâche réactif

Contributions of cortical and subcortical oscillations during reactive task switching

Présentée par :

Maëva LAQUITAINE

Direction de thèse :

Julien BASTIN

DIRECTEUR DE RECHERCHE, INSERM DELEGATION AUVERGNE-
RHONE-ALPES

Directeur de thèse

Philippe DOMENECH

Praticien-Hospitalier HDR, Sorbonne Université

Co-directeur de thèse

Rapporteurs :

EMMANUEL PROCYK

Directeur de recherche, CNRS DELEGATION RHONE AUVERGNE

ALEXANDRE EUSEBIO

Professeur des Univ. - Praticien hosp., AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Thèse soutenue publiquement le **22 mars 2023**, devant le jury composé de :

JULIEN BASTIN

Directeur de recherche, INSERM DELEGATION AUVERGNE-RHONE-
ALPES

Directeur de thèse

EMMANUEL PROCYK

Directeur de recherche, CNRS DELEGATION RHONE AUVERGNE

Rapporteur

ALEXANDRE EUSEBIO

Professeur des Univ. - Praticien hosp., AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Rapporteur

FABIEN VINCKIER

Professeur des Univ. - Praticien hosp., UNIVERSITE PARIS CITE

Examineur

MIRCEA POLOSAN

Professeur des Univ. - Praticien hosp., UNIVERSITE GRENOBLE
ALPES

Président

PHILIPPE DOMENECH

Praticien-Hospitalier HDR, SORBONNE UNIVERSITE

Co-directeur de thèse

JACQUELINE SCHOLL

Chargé de recherche, INSERM DELEGATION AUVERGNE-RHONE-
ALPES

Examinatrice



Remerciements

Je voudrais remercier mes collègues pour leur accueil dans cette équipe chaleureuse et passionnée qu'est l'équipe "Cerveau, Comportement et Neuromodulation". Une pensée particulière s'adresse à Eloïse et Roxanne auprès de qui cette aventure unique a commencé dans la joie et la bonne humeur qui les caractérisent. Je souhaiterais également remercier Romane et Clarissa tant pour nos discussions formelles et informelles que pour nos échanges de savoir et savoir-faire.

Mes remerciements les plus vifs s'adressent à Julien Bastin. Je tiens à le remercier tout d'abord de m'avoir fait confiance pour mener à bien ce projet de recherche. Je le remercie également pour sa disponibilité, son implication et ses conseils tout au long de ma thèse. Enfin, je le remercie d'avoir partagé avec moi son expérience précieuse dans le domaine.

Je souhaiterais également remercier toutes les personnes qui ont été présentes pour me conseiller dans mes travaux. En particulier, je remercie Philippe Domenech pour nos nombreux échanges scientifiques. Ses conseils et remarques ont été un atout majeur et m'ont grandement aidée à avancer tout au long de ma thèse. Je remercie également Jean-Philippe Lachaux et Mathias Pessiglione pour leurs retours lors de nos bilans annuels. Toutes vos contributions précieuses m'ont permis d'améliorer la qualité de mon travail.

Des remerciements tout particulier s'adressent à toutes les personnes volontaires qui ont participé, de près ou de loin, aux travaux de recherche et sans qui les expérimentations n'auraient pas été possibles. Je tiens à remercier tous les patients pour leurs participations et leurs implications dans la réalisation des tâches cognitives. Je remercie également les différentes équipes médicales qui m'ont accueillie dans leur service et ont rendu possible l'acquisition d'enregistrements intracrâniens. J'adresse également un remerciement spécial à Jiri Hammer pour sa contribution et son enthousiasme.

Je tiens à remercier les rapporteurs et les examinateurs pour leur présence, leurs apports scientifiques ainsi que le temps précieux qu'ils ont consacré à l'évaluation de cette thèse. Je remercie M. Eusebio et M. Procyk pour l'examen de ce manuscrit ainsi que M. Polosan, Mme Scholl et M. Vinckier pour l'intérêt porté à mes travaux.

Enfin, j'adresse toute ma reconnaissance à mon entourage, mes proches et amis pour m'avoir soutenue et accompagnée ces dernières années. Vos soutiens et encouragements m'ont aidé à tirer le meilleur de cette expérience. Une pensée spéciale s'adresse également à Yileite, une artiste complète et passionnée qui a été une source de beaucoup d'inspiration. Pour finir, je tiens à adresser un remerciement tout particulier à Luc, Amina, Fabrice, Stéphanie, Christelle, Adam, Marine, Kaïm et Ronan pour leurs soutiens manifestes tout au long de cette aventure.

Résumé

Le *task switching* est la capacité à reconfigurer rapidement un ensemble de processus cognitifs permettant la réalisation d'une tâche (cet ensemble de processus est appelé *task-set*). La littérature animale indique que des neurones dans un réseau composé du cortex dorso-médian et du noyau sous-thalamique augmentent leurs activités lors d'un changement de *task set* en réponse à un stimulus visuel. Toutefois, chez l'homme, la dynamique précise du réseau décisionnaire lors du *task switching* reste peu connue en raison d'un manque relatif de données électrophysiologiques directes. L'objectif de cette thèse est d'étudier les signaux intracrâniens obtenus soit chez des patients présentant des troubles obsessionnels compulsifs sévères soit chez des patients épileptiques pharmaco-résistants pendant que les participants réalisaient des paradigmes de *task switching*.

Dans une première étude, nous montrons une augmentation de puissance dans les bandes de fréquences thêta (5-10Hz), bêta (15-35Hz) et gamma (60-200Hz) peu de temps après un changement de règle. Les associations entre le comportement et ces bandes de fréquences suggèrent qu'elles jouent un rôle distinct. En se basant sur un modèle de *drift diffusion* (DDM), nous avons observé que cette différence en temps de réaction et taux d'erreur était le résultat d'un niveau d'évidence plus faible au début des essais correspondant à un changement de *task set*. De plus, en introduisant la bande de fréquence thêta comme modulateur du niveau d'évidence initial, une association négative existait et permettait d'expliquer la relation non-linéaire entre les activités thêta et le comportement. Les résultats obtenus suggèrent donc que les modulations de puissance dans la bande de fréquence thêta du noyau sous-thalamique et du cortex dorso-médial préfrontal sont critiques dans le processus de *task switching*.

Les résultats préliminaires d'une seconde étude indiquent que l'activité thêta, mesurée à une latence courte (<200 ms) après un changement de règle et avant les processus permettant de sélectionner l'action, augmente dans un réseau temporo-parieto insulaire et cingulaire lors des changements de tâche.

Dans l'ensemble, cette thèse apporte les premières évidences intracérébrales durant les processus cognitifs associés au *task switching*.

Mot clés : contrôle exécutif, changement de tâche, électroencéphalographie intracrânienne, modèle de diffusion

Abstract

Task switching is the ability to rapidly reconfigure a set of cognitive processes (called task set) that allow the completion of a task. The animal literature indicates that neurons in a network composed of the dorsomedial cortex and the subthalamic nucleus increase their activities when a task set switches in response to a visual stimulus. However, in humans, the precise dynamic of the decision network during task switching remain poorly understood due to a relative lack of direct electrophysiological recordings. The aim of this thesis is to study intracranial signals obtained either in patients with severe obsessive-compulsive disorder or in drug-resistant epileptic patients while the participants were performing task switching paradigms.

In a first study, we show an increase in power in the theta (5-10Hz), beta (15-35Hz) and gamma (60-200Hz) frequency bands shortly after a rule switching. The associations between behavior and these frequency bands suggest that they play a distinct role. Based on a drift diffusion model (DDM), we observed that this difference in reaction time and error rate was the result of a lower level of evidence at the beginning of trials corresponding to a change of task set. Moreover, by introducing the theta frequency band as a modulator of the initial level of evidence, a negative association existed and allowed us to explain the non-linear relationship between theta activities and behavioral performances. These results thus suggest that power modulations in the theta frequency band of the subthalamic nucleus and dorsomedial prefrontal cortex are critical in the task switching process.

Preliminary results from a second study indicate that theta activity, measured shortly after a rule switching (<200 ms) and before processes facilitating the action selection the action, increase in a temporo-parieto insular and cingulate network during task changes.

Overall, this thesis provides the first intracerebral evidence during the cognitive processes associated with task switching.

Key words : executive control, task-switching, intracranial electroencephalography, drift diffusion model

Abréviations

Les abréviations sont présentées en français ou en anglais de façon à être en concordance avec le sigle.

◇ Acronymes français :

CFm cortex frontal médian

EEG électroencéphalographie

IRMf imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

M1 cortex moteur primaire

MEG magnétoencéphalographie

NST noyau sous-thalamique

sEEG stéréo-électroencéphalographie

TOC trouble obsessionnel compulsif

◇ Acronymes anglais :

aINS anterior insula

ACC anterior cingulate cortex

aMCC anterior midcingulate cortex

BDT behavioral differentiation times

BOLD blood oxygenation level dependent

CSI cue-stimulus interval

daINS dorsal anterior insula

DBS deep brain stimulation

DDM drift diffusion model

DIC deviance information criterion

dmPFC dorsomedial prefrontal cortex

ER error rate

ERP event-related potential

FP fixation point

FPC frontopolar cortex

iEEG intracranial electroencephalography

IFS inferior frontal sulcus

LFP local field potential

IPFC lateral prefrontal cortex

mINS middle insula

NDT neural differentiation times

PD Parkinson's disease

PCC posterior cingulate cortex

PFC prefrontal cortex

pINS posterior insula

PPC posterior parietal cortex

ppTMS paired pulse transcranial magnetic stimulation

pre-SMA pre-supplementary motor area

RCI response-cue interval

rdIPFC right dorso-lateral prefrontal cortex

rFIC right fronto-insular cortex

ABRÉVIATIONS

rPPC right posterior parietal cortex

RSI response stimulus interval

RT reaction time

SEM standard error of the mean

SRM stimulus-response mapping

STN subthalamic nucleus

TMS transcranial magnetic stimulation

TSR task-set reconfiguration

vaINS ventral anterior insula

vmPFC ventromedial prefrontal cortex

Table des matières

Remerciements	i
Résumé	iii
Abréviations	vii
CADRE THÉORIQUE	1
1 Changement de tâche	1
1.1 Intérêt général	1
1.2 Types de paradigmes	2
1.3 Théories psychologiques	7
1.4 Changement de tâche réactif	10
2 Corrélat neuronal	13
2.1 Techniques d'exploration	13
2.2 Architectures anato-fonctionnelles	14
2.3 Cortex préfrontal	19
2.4 Cortex insulaire	22
2.5 Noyau sous-thalamique	24
2.6 Activité neurale pendant les changements de tâche réactifs	26
3 Modèles computationnels	29
3.1 <i>Drift Diffusion Model</i>	29
3.2 Modèle comportemental	32
3.3 Modèle neural	33
PARTIE EXPÉRIMENTALE	39
4 Projet 1	39
Résumé	39
Introduction	40

Résultats	40
Discussion	47
Méthode	49
Références	53
Figures et tables complémentaires	55
5 Projet 2	59
Résumé	59
Introduction	59
Résultats	60
Discussion	63
Méthode	64
Références	66
Figures et tables complémentaires	67
6 Discussion générale	71
6.1 Résumé des résultats	71
6.2 Limites et perspectives	72
6.3 Conclusion et ouverture	76
Bibliographie	77

Table des figures

1.1	Tâche de Braem et al. (2017) [2]	2
1.2	Tâche de Kieffaber and Hetrick (2005) [3]	3
1.3	Intervalles de temps (Meiran et al. 2000 [5], figure éditée)	3
1.4	Principaux paradigmes (Kiesel et al. 2010 [11])	5
1.5	Décomposition du <i>switch cost</i> selon les paradigmes (Meiran et al. 2000 [5])	6
1.6	<i>Task cueing paradigm</i> (Sakai 2008 [18])	7
1.7	Effet N-3 sur les performances comportementales (Schuch and Grange 2019 [22], figure éditée)	9
1.8	Effet N-2 sur les performances comportementales (Mayr and Keele 2000 [16], figure éditée)	9
1.9	Tâche de Isoda et Hikosaka (2008) [25]	11
1.10	Performances comportementales par type d'essais [25]	12
1.11	Distribution des temps de réaction par type d'essais [25]	12
2.1	Résolution spatio-temporelle par techniques (Lachaux et al. 2003 [29], figure éditée)	13
2.2	ERP oscillations à l'affichage de la règle (Kieffaber et Hetrick 2005 [3])	15
2.3	IRMF lors d'un changement de tâche (Jamadar et al. 2010 [34])	15
2.4	Modèle fonctionnel du contrôle cognitif de Koechlin et al. 2003 [38]	15
2.5	Entre exploitation et exploration (Domenech et al. 2015 [39])	16
2.6	Lien causal en provenance de l'insula (Sridharan et al. 2008 [40])	16
2.7	Modèle neural de Wiecki and Frank (2013) [41]	17
2.8	Modèle neural de Jahfari et al. 2018 [42]	17
2.9	Modèle neural de Frank (2007) [44]	17
2.10	Modèle neural de Aron et al. 2016 [45]	18
2.11	Modèle neural de Bonnevie and Zaghoul (2019) [46]	18
2.12	Activation de ACC et preSMA (Woodward et al. 2006 [52])	20
2.13	Activation de ACC (Hakun et Ravizza 2012 [53])	21
2.14	Activation du dlPFC (Lavric et al. 2008 [21])	21
2.15	Activation du dlPFC (Ravizza et Carter 2008 [54])	22
2.16	Réseau de l'antérieur insula (Menon et Uddin 2010 [55])	23
2.17	Augmentation des puissances delta et thêta dans le STN (Zavala et al. 2014)	25
2.18	Diminution de la puissance bêta dans le STN (Zavala et al. 2017)	25

2.19	Activité moyenne dans le pre-SMA par type d'essais [27]	26
3.1	Modèles basés sur l'échantillonnage séquentiel (Ratcliff et al. 2016 [59])	29
3.2	Trajectoires du processus de diffusion (Wiecki et al. 2013 [60])	30
3.3	Variation du seuil de décision (Ratcliff et al. 2016 [59])	30
3.4	Variation de la vitesse d'accumulation (Ratcliff et al. 2016 [59])	30
3.5	Variation du niveau d'évidence de départ (Ratcliff et al. 2016 [59])	31
3.6	Modèle hiérarchique (Wiecki et al. 2013 [60])	31
3.7	Trace, autocorrélation et histogramme du postérieur (Wiecki et al. 2013 [60])	32
3.8	Estimation des paramètres à travers le groupe (Cohen et al. 2018 [67])	33
3.9	Densité de probabilité des postérieurs (Cavanagh et al. 2011 [68])	34
3.10	Densité de probabilité des postérieurs (Herz et al. 2016 [69])	35
6.1	Enregistrements ECOG/LFP a) Reconstruction 3D de l'ECOG b) Visualisation de l'électrode DBS signalé par une flèche (Chen et al. 2020)	74
6.2	Installation MEG/LFP pour l'enregistrement d'un patient (Oswal et al. 2016)	74
6.3	Type d'électrodes et emplacements (Morshed et al. 2014)	75
6.4	Électrode hybride DIXI medical (Despouy 2019) dont la singularité est l'ajout de tétrodes . . .	75

CADRE THÉORIQUE

Changement de tâche

Ce premier chapitre, divisé en quatre parties, porte sur le changement de tâche. La première partie explique notre intérêt pour cette thématique. La seconde partie porte sur la mise en place des tâches cognitives en laboratoire. La troisième partie traite des processus cognitifs en jeu et des théories psychologiques associées au changement de tâche. Enfin, la quatrième partie s'intéresse plus particulièrement au changement de tâche déclenché par un changement de règle et qui permet de passer d'une action répétitive (dite automatique) à une action spécifique (dite contrôlée).

1.1 Intérêt général

Tous les jours, nous sommes exposés à un grand nombre de stimulations externes telles que les sonneries, les voyants lumineux, les alarmes. Toutes ces stimulations nous ont permis d'apprendre à trier, sélectionner et se centrer sur les éléments extérieurs que l'on juge pertinent dans un contexte donnée. Par exemple, on privilégiera la prise en compte des feux de circulations lorsque l'on est au volant. Cependant, il nous arrive parfois de commencer une tâche, d'être interrompu par une urgence et de reprendre cette dernière à un moment plus propice. Cela peut être le cas si un incident sur la route requière une action inhabituelle (freiner subitement pour éviter un accident, laisser passer une ambulance, s'arrêter sur la voie d'arrêt d'urgence...etc).

De plus, les stimuli présents dans notre environnement offrent généralement plus d'une action possible ce qui rend l'association stimulus-réponse difficile. Le système cognitif doit donc être capable de sélectionner la tâche appropriée en se basant sur le but plus que sur le stimulus seul. La question de savoir comment le cerveau sélectionne le comportement le plus adapté, le maintient et/ou s'adapte au changement de situation se pose.

Depuis un siècle, un grand nombre de protocoles expérimentaux ont vu le jour dans le domaine des neurosciences cognitives. Grâce à ces derniers, les scientifiques ont découvert que la sélection, le maintien ou le changement de comportement sont expliqués par la présence de plusieurs mécanismes cognitifs lorsque l'on est face à un stimulus. Déjà en 1927, les travaux de Jersild [1] suggèrent que l'établissement d'un ensemble de règles et représentations (*task-set*) est nécessaire au passage d'une tâche à une autre (*task switching*).

Pour mieux comprendre le *task-set* et les mécanismes cognitifs qui sont en jeu, les chercheurs se sont beaucoup intéressés au *task switching* au cours des 20 dernières années. Cela a permis d'analyser les processus

cognitifs de contrôle lorsque l'on exécute une série de tâches. Les chercheurs s'accordent à dire que les performances diffèrent selon que l'on change de tâche ou que l'on répète la même tâche. Ils introduisent alors la notion de *switch cost* (représentant du coût du changement de tâche) qui reflète cet écart dans les processus cognitifs de contrôle mis en jeu pour passer d'une tâche à l'autre. Là commence de nombreuses années de recherche visant à disséquer les différents éléments qui composent le *switch cost*.

1.2 Types de paradigmes

Cette section décrit la mise en place d'un paradigme. Nous montrerons que chaque paradigme peut se composer d'une ou plusieurs tâches. Les tâches, elles, mettent en jeu plusieurs éléments (stimuli, règles, récompenses...etc). Mais surtout, l'organisation de ces éléments influe sensiblement sur le comportement décisionnel obtenu.

1.2.1 Décomposition d'une tâche

Nous appelons « tâche », un travail défini à exécuter dans certaines conditions. Elle réunit à minima un élément déclencheur et un objectif à atteindre. Cet élément déclencheur est généralement appelé le stimulus. C'est un élément visuel ou sonore qui indique un changement dans l'environnement. Nous l'utilisons pour déclencher une ou plusieurs étapes dans l'exécution d'une tâche (voir figure 1.1).

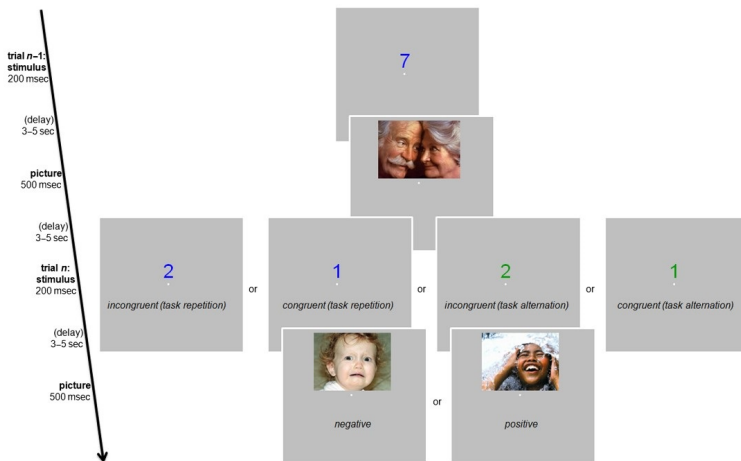


FIGURE 1.1 – Tâche de Braem et al. (2017) [2]

Dans l'exemple ci-contre, l'exécution de la tâche fait appel à plusieurs stimuli. Chaque essai commence par l'affichage d'un chiffre coloré (premier stimulus) suivi d'une image (deuxième stimulus).

À cela s'ajoute parfois une règle (une instruction) qui établit le lien entre le stimulus et la tâche à réaliser. Dans le cas où le stimulus peut être associé à plusieurs réponses, la règle permet de les discriminer (voir figure 1.2). Cette règle peut être rendue explicite au cours de chaque essai par une indication donnée au participant, ou rester implicite lorsqu'aucune indication n'y fait allusion. Une fois le stimulus et la règle connus, le sujet peut exécuter la tâche demandée : sélectionner une réponse, réaliser une action, évaluer un élément ou autre.

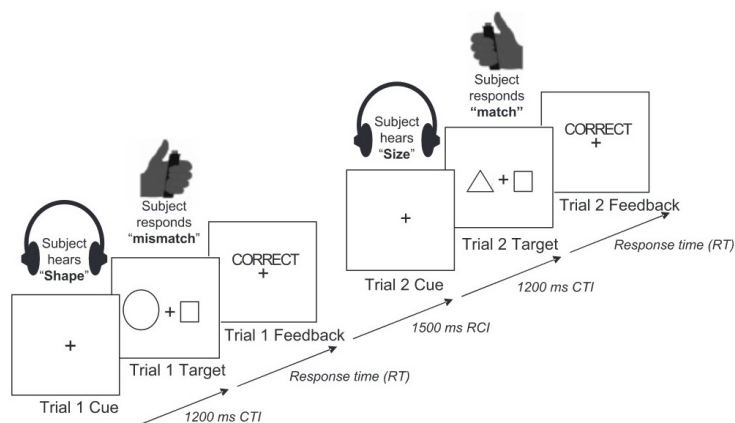


FIGURE 1.2 – Tâche de Kieffaber and Hertrick (2005) [3]

Ici, les essais commencent simultanément par l’affichage d’une fixation et l’émission d’un son correspondant à la règle. Celle-ci indique aux sujets s’il s’agit d’une tâche basée sur la forme ou la taille du stimulus. Puis, les sujets évaluent les stimuli affichés et donnent leur réponse. Enfin, leur réponse est validée (ou non) avant de passer à l’essai suivant.

Selon les cas, il est parfois nécessaire d’indiquer la bonne ou mauvaise exécution de la tâche. Pour cela, nous ajoutons un son, une image, un bonus ou un malus suite à la réponse du sujet. Une étude de Braem en 2017 [4] montre d’ailleurs que le simple fait de faire varier la récompense permet d’engendrer une modification du comportement. Par exemple, dans un paradigme où le sujet peut choisir de changer de tâche ou non, plus la récompense (lors du changement) est importante, plus le sujet change de tâche.

Lorsque toutes ces éléments sont définis, nous ajoutons parfois un écran de fixation dont l’objectif est d’établir une étape où aucune action n’est demandée au sujet, si ce n’est regarder une croix de fixation. On s’assure ainsi que tous les essais commencent par un écran neutre.

Lorsque nous avons défini tous ces éléments, nous avons, de fait, également déterminé les intervalles temporels qui les séparent à savoir :

- le CSI (*cue–stimulus interval*) ou encore CTI (*cue–target interval*) qui définit le délai entre la règle et le stimulus.
- le RCI (*response–cue interval*) qui définit le délai entre la réponse et la prochaine règle.
- le RSI (*response–stimulus interval*) ou qui définit le délai entre la réponse et le prochain stimulus. À noter que le RSI peut se décomposer selon les cas en la somme du RCI et du CSI (voir figure 1.3).

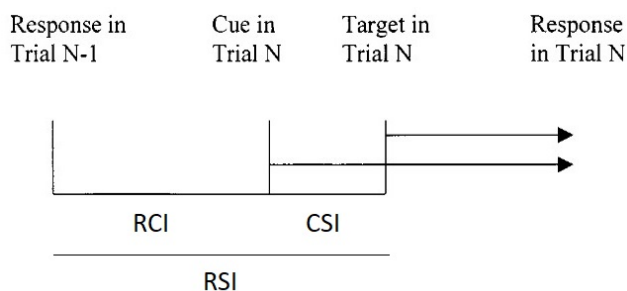


FIGURE 1.3 – Intervalles de temps (Meiran et al. 2000 [5], figure éditée)

Rôle des intervalles temporels

Ce paragraphe souligne le fait que le choix de ces délais est des plus déterminants pour le comportement induit.

Cas d'une règle implicite

Dans le cas où la règle est connue par le sujet sans être explicitée, le seul intervalle qu'il est possible de faire varier est le RSI. Or, faire varier le RSI a un impact sur la préparation et l'exécution de la tâche (Monsell, 2003 [6]). En particulier, plus le RSI est grand, plus le *switch cost* induit est petit, jusqu'à atteindre un niveau minimum correspondant au *residual switch cost* (voir note de pied de page¹).

Cas d'une règle rendu explicite

Dans le cas où la règle est rendu explicite à un instant précis, il est alors possible de dissocier le RCI du CSI. Lorsque l'on augmente le CSI, on manipule uniquement le temps de préparation et on observe une diminution du *switch cost* (Meiran 1996 [7], Brass and Cramon 2004 [8]).

Mais, lorsque l'on augmente le RCI, on augmente le délai entre les essais. Cela n'affecte pas le temps de préparation puisque l'essai à venir n'a pas encore débuté. Cela a pour impact de réduire l'interférence entre les essais. En effet, on laisse un délai plus grand entre la prise en compte de la règle précédente et celle de la règle suivante. Ce phénomène, aussi connu sous le nom de TSI (*task-set inertia*, voir section 1.3), traduit la persistance du *task-set* établi une fois l'essai terminé (Hyafil et al. 2009 [9]).

Après avoir parcouru les principaux éléments couramment utilisés pour définir une tâche, nous allons maintenant voir comment ils sont organisés dans le but de former un paradigme.

1.2.2 Paradigmes

De nombreux paradigmes existent. Chacun d'eux permet d'étudier des spécificités différentes du changement de tâche. Les paradigmes présentés ci-dessous se différencient de par la composition et l'agencement des tâches entre elles (voir figure 1.4).

1. Roger et Monsell (1995) [10] mais aussi Kiesel et al (2010) [11] remarquent que lorsque les participants disposent de plus de temps pour préparer sa réponse, le *switch cost* en est grandement réduit. Cependant, même avec un temps de préparation très long (RSI long), il persiste un coût, certes plus faible mais présent et que nous appelons le *residual switch cost*. Selon De Jong's (2000) [12], ce coût résiduel correspondrait à un échec de la préparation : lors de l'exécution d'une tâche certains essais seraient entièrement préparés et d'autre partiellement pour des raisons diverses telle que la variation de la motivation, la mémoire ou encore la fatigue.

Dans la figure 1.4 ci-dessous, le participant doit évaluer si le chiffre affiché est inférieur ou supérieur à 5 (pour la tâche A) ou paire ou impaire (pour la tâche B). D'après les différents exemples donnés, on voit qu'il est possible de répéter la même tâche ou d'alterner les tâches entre elles. On peut également prédire la tâche à venir lorsque le cycle de répétition est fixe. Enfin, on peut réaliser cela avec ou sans l'indication d'une règle au cours de la tâche et en étant initiateur du changement de tâche ou non.

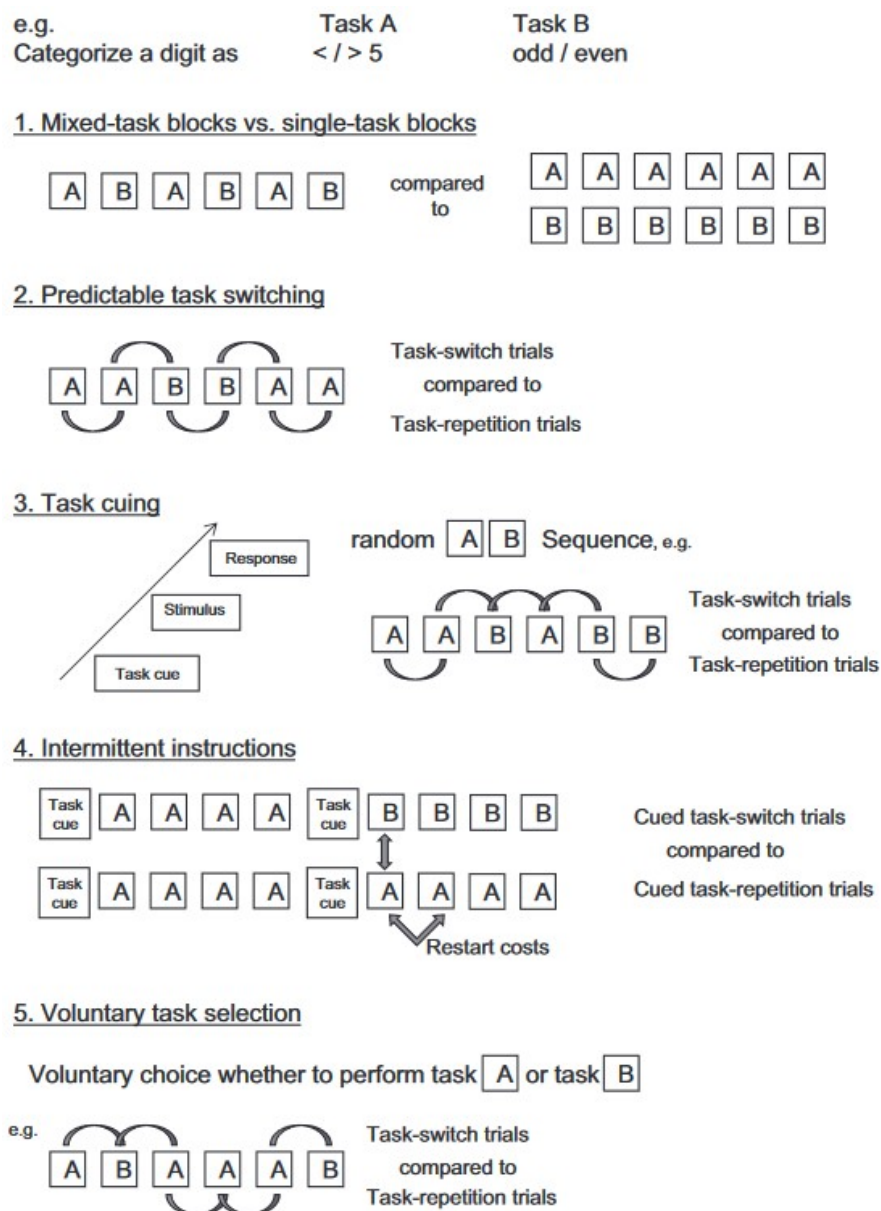


FIGURE 1.4 – Principaux paradigmes (Kiesel et al. 2010 [11])

Dans la suite, nous nous concentrerons sur les paradigmes en lien avec celui utilisé dans le coeur de la thèse. Nous expliciterons notamment la structure des *pure list*, des *alternate liste* et des *explicit cueing paradigm* (paradigmes dont la règle est rendu explicite).

◇ **Pure list AAA**

La *pure list* est constituée d'une répétition de la même tâche (Meiran et al. 2000 [5]). Cette tâche se compose des mêmes stimuli à tous les essais et de la même règle s'il y en a une. L'unique paramètre susceptible de changer est la disposition des stimuli et des réponses. Ce type de paradigme permet par exemple d'étudier des phénomènes étroitement liés à la latéralisation ou à l'interprétation des stimuli (Zavala et al. 2016 [13]). Cependant elle ne permet pas d'étudier les phases de préparation de tâche puisqu'il sont indifférenciés d'un essai à l'autre. On appellera *single-task blocks* un paradigme qui se compose essentiellement de *pure list*.

◇ **Alternate list ABAB**

Il s'agit ici d'une alternance de deux tâches. Contrairement à la *pure list*, la tâche à effectuer change, ce qui nécessite de prendre en compte l'indication du changement de tâche et de mémoriser les deux tâches en jeu au cours de l'expérience. Ce paradigme permet d'étudier l'*alternation cost* (voir figure 1.5) qui correspond aux différences observées lorsque l'on change de tâche. On peut ainsi évaluer comment le changement de tâche modifie le comportement. On appellera *mixed-task blocks* un paradigme qui se compose d'une succession de *alternate list*.

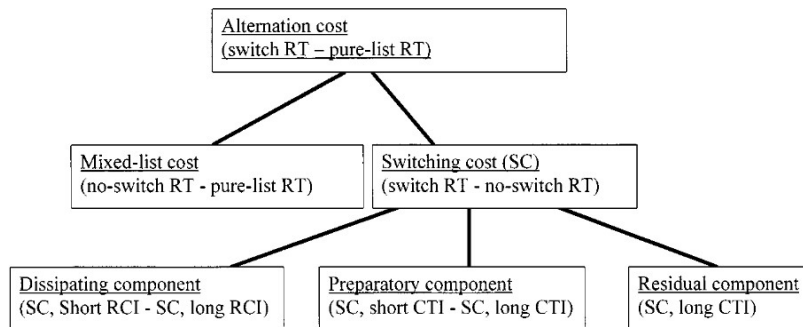


FIGURE 1.5 – Décomposition du *switch cost* selon les paradigmes (Meiran et al. 2000 [5])

Les premiers travaux de Jersild (en 1927) [1] portent d'ailleurs sur la comparaison de (1) la répétition d'une tâche avec (2) l'alternance de deux tâches. Les temps de réaction observés étaient plus long lorsque les participants devaient alterner entre deux tâches. On remarque ainsi que changer de tâches induit des performances plus faible que répéter une tâche, à savoir un temps de réaction plus long et un taux d'erreur plus élevé. C'est ainsi que l'on introduit la notion de *switch cost* comme reflétant le parcours temporel du contrôle cognitif lors d'un changement de tâche. En 1969, Sternberg [14] ajoute à cela l'idée de soustraire les temps de réaction dans le but d'analyser le temps nécessaire à la reconfiguration du *task-set*.

Cependant, un tel paradigme ne permet pas de savoir si les différences comportementales observées sont dues au changement de tâche ou à une plus forte mobilisation de la mémoire lors du changement de tâche. En effet, comparer une alternance de tâches (ABAB) à une répétition de tâches (AAAA) présente une limite : chaque configuration ne nécessite pas de mémoriser le même nombre d'éléments. Il faut se souvenir de

plus d'éléments pour effectuer une alternance de tâche qu'une répétition. Les différences comportementales observées pourraient simplement être liées à cette mobilisation de la mémoire.

Pour répondre à cette limite, apparaît l'idée de créer des blocs qui contiennent à la fois des répétitions et des changements avec des stimuli bivalents (le même stimulus est adapté aux deux tâches). Le *switch cost* observé correspondra donc uniquement à la reconfiguration du *task-set*¹, sans modification de la mémoire à mobiliser.

◇ *Explicit task cueing paradigm*

Si on ajoute à cela l'indication d'une règle à un instant précis et donnée de manière explicite, on parle alors de *explicit task cueing paradigm* (voir figure 1.6). Cela fait référence aux paradigmes qui contiennent une règle et des stimuli. Parmi les stimuli présents, il y a donc une réponse à sélectionner selon des critères qui peuvent varier d'une tâche à l'autre : la couleur, la position, la forme...etc. L'élément important de ce type de tâche est le fait de cibler un des stimuli selon la règle indiquée, d'où son nom.



FIGURE 1.6 – *Task cueing paradigm* (Sakai 2008 [18])

Dans ce paradigme, les participants doivent alterner entre plusieurs tâches. Grâce à l'affichage de la règle, les participants savent quelle est la tâche pertinente à chaque essai. Une répétition de règle correspond à un essai dit *non-switch*, et un changement de règle à un essai *switch*. Comme précédemment, les stimuli ne changent pas et sont bivalents. C'est ainsi que l'on introduit les intervalles de temps présentés précédemment à savoir le CSI (*cue-stimulus interval*) et le RCI (*response cue interval*).

1.3 Théories psychologiques

Maintenant que nous savons comment établir un paradigme, il est essentiel de s'intéresser aux processus cognitifs qui ont lieu lorsque l'on réalise ces tâches. Dans cette section, nous allons nous intéresser aux théories

1. Les participants ont besoin de temps pour adapter la représentation mentale de la tâche à effectuer. Pour rappel, nous appelons *task-set* l'ensemble des éléments et représentations nécessaires permettant l'exécution correcte d'une tâche demandée. Ainsi la différence de temps observé par Jersild 1927 [1] refléterait le temps nécessaire pour actualiser le *task-set*. Cette définition de *task-set* est reprise et affinée au cours des différentes études telles que Roger et Monsell 1995 [10], Logan et Gordon 2001 [15], Mayr and Keele 2000 [16], Meiran 2010 [17]. Malgré la multiplicité des définitions, les différentes études s'accordent sur le fait qu'il est nécessaire d'actualiser le *task-set* pour exécuter une nouvelle tâche demandée.

psychologiques associées au changement de tâche.

Reconfiguration du *task-set*

Bien que les définitions d'une tâche et d'un *task set* puissent sensiblement varier entre les articles (Monsell et al 2003 [6] Sakai 2008 [18], Jamadar et al. 2015 [19]), on peut remarquer que tous s'accordent à dire qu'il est nécessaire de modifier le *task-set* lorsque l'on change de tâche.

Meiran (1996) [7] et Monsell et al. (2003) [6] soutiennent par exemple la définition selon laquelle, le *task-set* est une organisation mentale des ressources nécessaires à l'exécution d'une tâche en particulier. Mais ils montrent surtout qu'une reconfiguration (ré-organisation) de ces ressources est nécessaire pour correctement passer à l'exécution d'une autre tâche. Ainsi, le *switch cost* observé (augmentation du temps de réaction et du taux d'erreur) refléterait ce processus de reconfiguration.

Lorsque les paradigmes autorisent la préparation de la réponse (la règle, les stimuli et a fortiori le *stimulus-response mapping* sont connus), nous parlerons d'un processus de reconfiguration du *task-set* proactif (Woringer et al. 2019 [20]). Ces processus visent à modifier la tâche et le *task-set* afin d'optimiser les performances et réduire les interférences pendant la phase de préparation de la réponse (Jamadar et al. 2015 [19]).

Mais si le paradigme de *task switching* ne permet pas de préparer sa réponse (règle, stimuli ou *mapping* inconnus) alors nous ferons référence au processus de reconfiguration du *task-set* comme d'un processus réactif. Ces processus sont chargés de résoudre les interférences entre les *task-set* et les conflits entre les options de réponses une fois la règle et les stimuli connus.

Certaines études montrent même que ces processus de reconfiguration du *task-set* peuvent avoir lieu de façon anticipé avant l'apparition du premier stimulus (Lavric et al. 2008 [21]).

Activation et inhibition des *task-sets*

Passer d'une tâche A à une tâche B requière l'activation du *task-set* de la tâche B et l'inhibition du *task-set* de la tâche A. Lorsque le sujet n'arrive pas à réaliser cette actualisation du *task-set*, il génère une mauvaise réponse due à la persistance de la tâche A. Ainsi l'inhibition et l'activation fournissent une solution élégante au problème qui oppose la stabilité (lors de la répétition d'une même tâche) et la flexibilité (lors du changement de tâche).²

2. La stabilité est atteinte lorsque l'on maintient l'activation. La flexibilité est atteinte lorsque l'on inhibe la tâche en cours lorsque qu'un changement de tâche est demandé.

→ **Effet N-3 effect**

Par la suite, on découvrira que les performances ne sont pas les mêmes dans les séquences ABA et CBA. En effet, dans la première séquence, le passage d'une tâche A à une tâche B nécessite l'inhibition de la tâche A puis sa réactivation. Dans ce cas, nous observons une augmentation du contrôle cognitif directement en lien avec une inhibition persistante de la tâche A. Cette augmentation du contrôle cognitif engendre une meilleure performance dans les essais qui suivent la séquence ABA que la séquence CBA (voir figure 1.7). Nous appelons cela l'effet N-3 (Schuch et Grange 2019) [22].

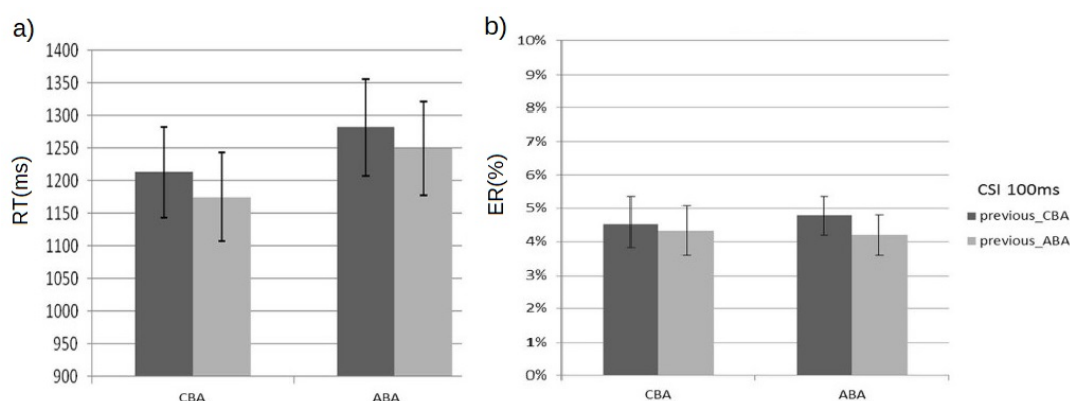


FIGURE 1.7 – Effet N-3 sur les performances comportementales (Schuch and Grange 2019 [22], figure éditée)

→ **Effet N-2**

Comme précisé ci-dessus, l'inhibition est l'un des mécanismes qui régulent les conflits entre les différentes tâches possibles. L'une des preuves incontestables de cette inhibition est, ce que l'on appelle l'effet N-2 (Mayr and Keele, 2000 [16]) que l'on a pu observée dans les paradigmes alternant trois tâches (A,B et C). Lorsque l'on compare l'enchaînement de tâches ABA et CBA, les sujets ont de moins bonnes performances lors de l'exécution finale de la tâche A de la séquence ABA par rapport à la séquence CBA (voir figure 1.8). Cette variation du *switch cost* est interprétée comme due à une inhibition latente de la tâche dans la séquence ABA qui rend son *task-set* difficile à ré-activer.

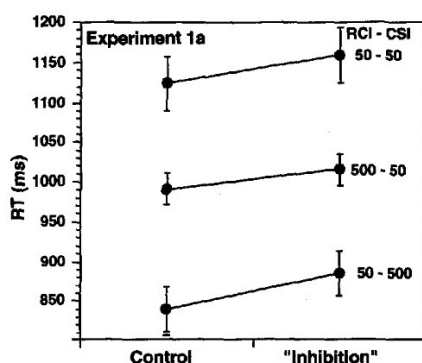


FIGURE 1.8 – Effet N-2 sur les performances comportementales (Mayr and Keele 2000 [16], figure éditée)

Inertie du *task-set*

Parallèlement, Wylie and Allport (2000) [23] s'intéressent au *residual switch cost*. Ils concluent que ce coût est dû à une inertie du *task-set* (TSI; *task-set inertia*). Le TSI explique le *switch cost*, non comme le temps nécessaire au processus de reconfiguration mais comme découlant des processus d'amorçage du nouveau *task-set* et d'interférence avec le précédent). De ce point de vue, le *switch cost* reflète le temps pris pour résoudre cette interférence et établir le *task-set* désiré. Cette théorie justifie également l'existence du coût résiduel. Le TSI explique donc la réduction du *switch cost* lorsque le temps de préparation est plus long comme le signe d'une plus faible interférence entre l'ancien et le nouveau *task-set*.

Basé sur ces différentes études, nous pouvons en conclure que le *switch cost* est constitué de trois composantes principales (voir figure 1.5) :

- une dissipation de l'activation de la tâche pertinente (*N-3 effect*) ainsi qu'une dissipation de l'inhibition de la tâche non-pertinente (*N-2 effect*)
- un processus de préparation actif qui paramètre le système lors d'un changement de tâche (*task-set reconfiguration*)
- une composante résiduelle liée aux interférences entre les *task-set* (*task-set inertia*).

Cela traduit bien tout l'intérêt de l'utilisation des *explicit cueing paradigm*. Ce type de paradigme permet aux chercheurs de manipuler séparément la contribution de préparation (grâce au CSI) et la contribution de dissipation de la tâche précédente (grâce au RCI) - au lieu de simplement manipuler le RSI. Dans la suite, nous nous focaliserons sur l'un de ces variantes : le *task switching* réactif ou changement de tâche réactif.

1.4 Changement de tâche réactif :

De l'automatisme au contrôle de l'action

Le paradigme expérimental auquel on s'intéresse est le *task switching* réactif. C'est un paradigme mis en place par Isoda et Hikosaka (2007 [24], 2008 [25], 2010 [26], 2011 [27]) qui étudient chez le singe la capacité à passer d'une action automatique à une action dite contrôlée.

1.4.1 Paradigme expérimental selon Isoda and Hikosaka

Dans ce paradigme, chaque essai commence par l'affichage d'un point de fixation (FP, *fixation point*) pendant environ une seconde suivi de deux stimuli latéraux (voir figure 1.9). Ces stimuli sont représentés par des carrés colorés jaune et rose dont les positions (droite/gauche) sont randomisées. Après un bref délai (CSI~200ms pour le singe T et CSI~100ms pour le singe S), le point de fixation est remplacé par un carré

coloré en jaune ou rose indiquant la règle de l'essai en cours. Par la suite, les singes doivent effectuer une saccade vers le stimulus de la même couleur que la règle affichée pour indiquer leur réponse. Les cercles blancs indiquent la direction du regard requise à chaque étape pour générer une bonne réponse. Ces cercles ne sont pas affichés à l'écran.

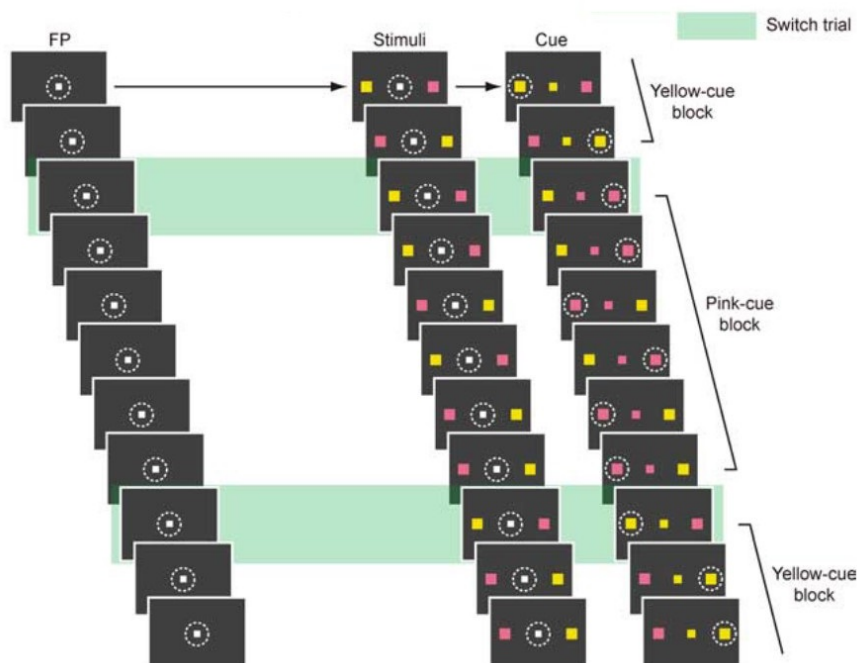


FIGURE 1.9 – Tâche de Isoda et Hikosaka (2008) [25]

Notez que la couleur de la règle reste inchangée pendant un nombre variable d'essais (entre 1 et 10 essais consécutifs) constituant alors un bloc et que l'on appelle essais *non-switch*. Ainsi, les singes anticipent et préparent leur réponse en se basant sur la répétition quasi-systématique de la règle. À l'inverse, lorsque l'on change de bloc, le singe doit interrompre la saccade amorcée pour le stimulus assorti à la règle précédente et la remplacer par celle correspondant à la nouvelle règle. Ces essais sont soulignés (figure 1.9) par la présence d'un rectangle vert et appelés essais *switch*.

1.4.2 Signatures comportementales

Dans le cas d'essais *non-switch*, les singes ont tendance à préparer la réponse avant l'indication de la règle. De ce fait, les temps de réactions pendant les essais *non-switch* et le taux d'erreur sont significativement plus faibles que ceux pendant les essais *switch* (voir figure 1.10). Cela confirme que la sélection de l'action est quasi-automatisée pendant les essais *non-switch*.

Mais, cette automatisation de l'action devient contre-productive pendant les essais *switch*. Cela se traduit par un *switch cost* significatif. Les temps de réactions des essais *switch* sont plus lent lorsque le singe sélectionne la bonne réponse mais bien plus court lorsqu'il se trompe (voir figure 1.11).. Cela traduit une fois encore

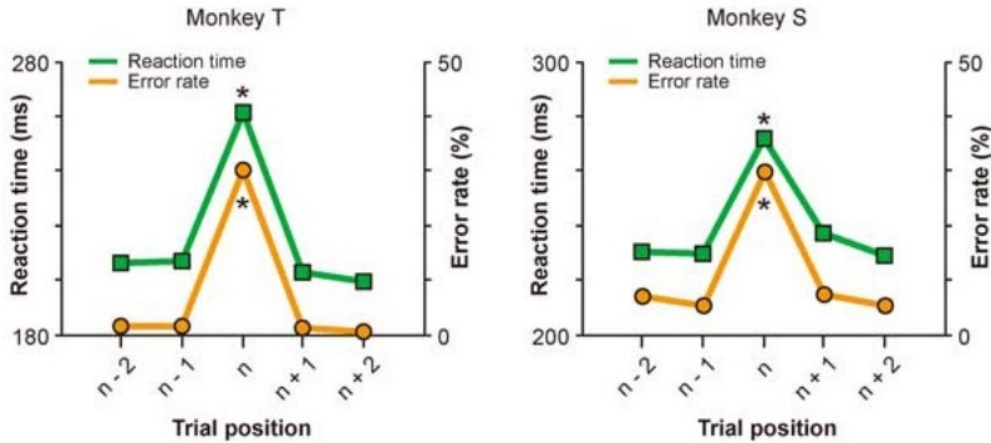


FIGURE 1.10 – Performances comportementales par type d'essais [25]

l'automatisation de l'action due à la répétition quasi-systématique de la règle. Le singe s'attend à ce que la règle se répète, prépare sa réponse et génère une saccade avant d'avoir le temps d'ajuster son action une fois la règle affichée à l'écran. Les erreurs correspondent donc à des réponses rapides.

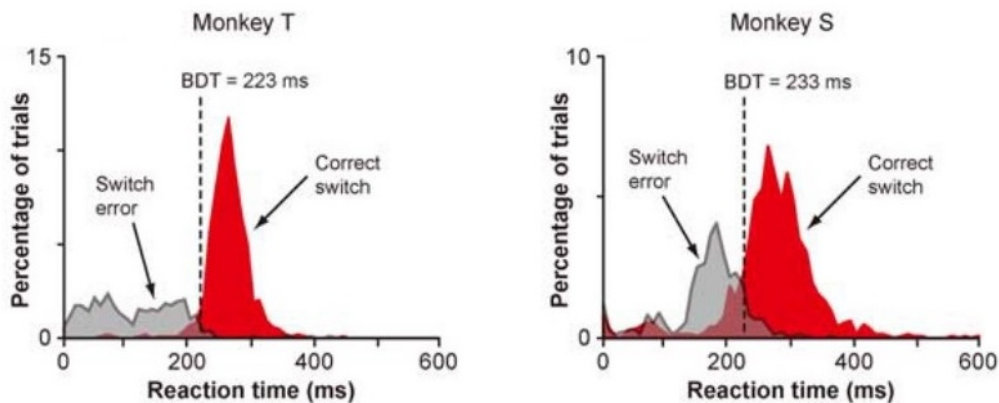


FIGURE 1.11 – Distribution des temps de réaction par type d'essais [25]

Cette différences notables des temps de réactions en fonction de l'exactitude de la réponse permet de définir des périodes de temps selon le pourcentage de réussite. Sur la première période de temps (RT petit), le singe génère une majorité de mauvaises réponses *switch*. Sur la seconde période de temps (RT grand), le singe génère une majorité de bonnes réponses *switch*. La frontière entre ces deux périodes est appelé BDT (*behavioral differentiation times*).

Grâce à cette propriété de la tâche, il est possible d'étudier l'activité neurale par période de temps et de la mettre directement en lien avec le comportement observé (voir section 2.6).

Dans le chapitre suivant, nous nous concentrerons essentiellement sur les signatures neuronales liées au changement de tâche.

Corrélat neuronaux

Dans ce chapitre, on s'intéresse aux régions impliquées pendant le *task switching*. D'après le chapitre précédent, on sait que la reconfiguration du *task-set* a lieu pendant le RSI et pendant le CSI. On peut donc raisonnable s'attendre à ce que ces régions soient associées à l'attention et à l'exécution.

2.1 Techniques d'exploration

Étudier l'activité cérébrale revient à s'interroger sur la façon dont l'information circule dans le cerveau. À ce jour, nous disposons de divers techniques permettant l'exploration du cerveau soit par la mesure de son activité (IRMf, EEG, MEG, sEEG, LFP) soit par sa stimulation (DBS, TMS). Chacune d'elles présente cependant des avantages et limitations (résolution temporelle et spatiale, invasif ou non) qui la rend plus ou moins adaptée à un certain contexte de recherche.

Par exemple, l'IRMf (Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) est une technique d'imagerie qui offre une haute résolution spatiale ($\sim 100\mu\text{m}$ au 1mm) mais une faible résolution temporelle de l'ordre de la seconde (voir figure 2.1). L'IRMf mesure l'activité BOLD (*blood oxygenation level dependent*) qui reflète le taux d'oxygénation par volume sanguin. À l'inverse, l'EEG (électroencéphalographie) et la MEG (magnétoencéphalographie) mesure l'activité quasi-instantanée de l'ordre de la milliseconde (grâce à une haute fréquence d'échantillonnage) mais offre une faible résolution spatiale. L'EEG et la MEG mesure respectivement les variations de potentiels de champs électriques et magnétiques (Dale et Halgren 2001 [28]).

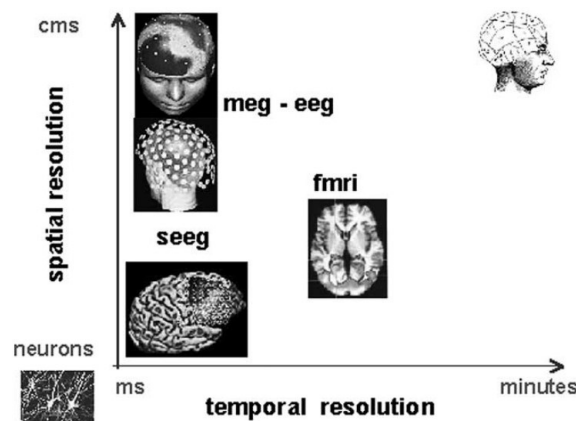


FIGURE 2.1 – Résolution spatio-temporelle par techniques (Lachaux et al. 2003 [29], figure éditée)

C'est naturellement que ces techniques ont par la suite été couplées pour permettre une meilleure compréhension à la fois temporelle et spatiale (Heinze et al. 1994 [30]). Cela est possible en faisant une mesure simultanée de l'EEG et l'IRMf. On en déduira par la suite qu'il existe une étroite corrélation entre l'EEG et l'IRMf mais aussi entre les *spikes*, la LFP (voir note de pied de page¹) et l'IRMf (Khader et al. 2008 [31]).

D'autres techniques plus invasives permettent la mesure de l'activité intracrânienne comme l'iEEG (*intracranial EEG*) ou la sEEG (stéréo-électroencéphalographie). L'iEEG fait partie des techniques pionnière de l'électrophysiologie (Lachaux et al. 2003 [29], 2012 [32]). À cause de sa caractéristique invasive, elle est limitée à des contextes cliniques spécifiques telle que la cartographie du foyer épileptique avant résection. L'iEEG a l'avantage d'offrir une très bonne précision spatio-temporelle ($\sim 1\text{ms}$ et 1mm). Elle permet la mesure des potentiels de champs (*local field potential* appelé couramment LFP). Cependant, l'une des limitations de l'iEEG est qu'elle ne permet d'avoir qu'une vision partielle (localisée) de l'activité du cerveau. Pour pallier à cette limitation, une solution émergent consiste à combiner la mesure de LFP et la MEG (Litvak et al. 2010 [33]).

Enfin, une autre approche consiste à stimuler une région du cerveau grâce à de la DBS (*deep brain stimulation* ou encore de la TMS (*transcranial magnetic stimulation*)). Cette méthode permet d'analyser la connectivité ou encore la causalité neurale.

2.2 Architectures anato-fonctionnelles

Nous verrons dans ce paragraphe les différents modèles d'architecture étant en lien avec la prise de décision et potentiellement mobilisé pendant le changement de tâche.

◊ Modèles du contrôle cognitif

Les études utilisant les ERP (*event-related potential*) ont révélés une augmentation de l'activité oscillatoire pendant les essais *switch* par rapport aux essais *non-switch*, et ceux notamment dans les régions pariétales (voir figure 2.2).

Une étude combinant ERP et IRMf (Jamadar et al. 2010 [34]) montre une forte activation des régions préfrontales dorsolatérales à l'affichage de la règle suivi d'une activation des pariétales postérieurs à l'affichage du stimulus (voir figure 2.3) lors du *task switching*. Basé sur cette étude, on associe ainsi l'activation précoce des régions dlPFC à un processus de préparation proactif et l'activation plus tardive des régions pariétales à un processus de reconfiguration. Ces observations sont confirmées et complétées par une étude plus récente (Worringer et al. 2019 [20]) qui identifie l'insula antérieur (aI), le pre-SMA, aMCC et l'IFS comme les principales régions impliqués dans le *reactive task switching*.

1. Les spikes sont considérés comme la mesure en sortie des neurones alors que les LFP sont considérés comme la somme des composantes des signaux d'entrée et représentent donc l'entrée d'une population neuronale (Lachaux et al. 2003 [29]). Il n'est pas surprenant que les mesures de la LFP et des *spikes* sont donc fortement liées.

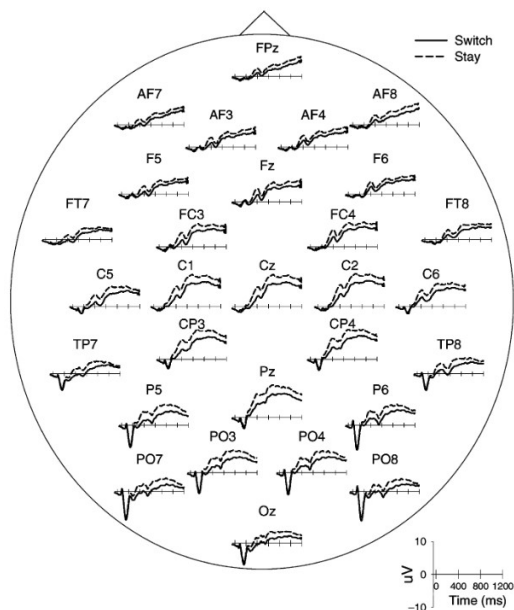


FIGURE 2.2 – ERP oscillations à l'affichage de la règle (Kieffaber et Hetrick 2005 [3])

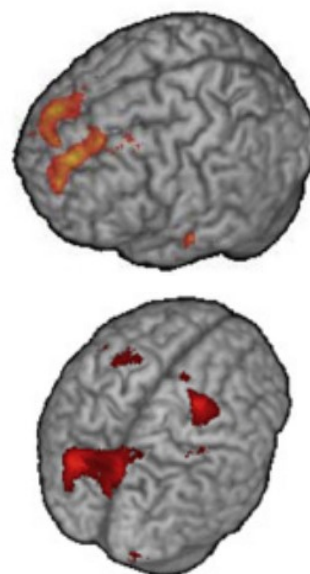


FIGURE 2.3 – IRMf lors d'un changement de tâche (Jamadar et al. 2010 [34])

Mais alors que de nombreuses études observent une augmentation de l'activité oscillatoire des régions préfrontales et pariétales pendant le CSI et après affichage du stimulus; d'autres ne soutiennent pas ces observations (par exemple, l'étude de De Baene et Brass 2011 [35], voir note de pied de page²).

L'identification d'un réseau fronto-pariétal essentiel à la prise de décision est également confirmé par ter Wal et al. en 2020 [36] puis par McKewen et al. en 2021 [37]. En particulier, McKewen et al. souligne le rôle essentiel de la bande de fréquence thêta dans le réseau fronto-pariétal tant au niveau du *switch cost* (*switch trials vs. repeat trials*) que du *mixing cost* (*repeat trials vs. pure list*).

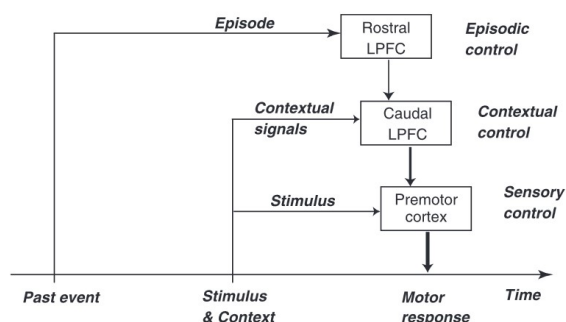


FIGURE 2.4 – Modèle fonctionnel du contrôle cognitif de Koechlin et al. 2003 [38]

Koechlin et al. propose d'ailleurs un modèle selon lequel le LPFC (*lateral prefrontal cortex*) traite des informations relatives au contrôle de la sélection de la réponse. En particulier, ce modèle fait l'hypothèse que le contrôle cognitif a lieu à trois niveaux de traitement distincts (voir figure 2.4) :

1. un contrôle sensoriel
2. un contrôle contextuel
3. un contrôle épisodique

². Dans cet article, le réseau fronto-pariétal est impliqué dans la phase de reconfiguration du *task-set* mais pas la phase de préparation à l'affichage de la règle (*rule updating process*).

Par la suite, ce modèle est complété par d'autres études. Par exemple, la revue de Domenech et al. suggère que le PFC s'organise selon deux voies principales (voir figure 2.5) :

1. une voie médiane allant du dmPFC au vmPFC qui détecte quand un ensemble de tâches devient non pertinent pour l'inhiber et passer à une phase d'exploration
2. une voie latérale allant du FPC au LPFC permettant d'éviter de persévérer dans une période d'exploration, lorsque des stratégies alternatives sont jugées plus pertinentes

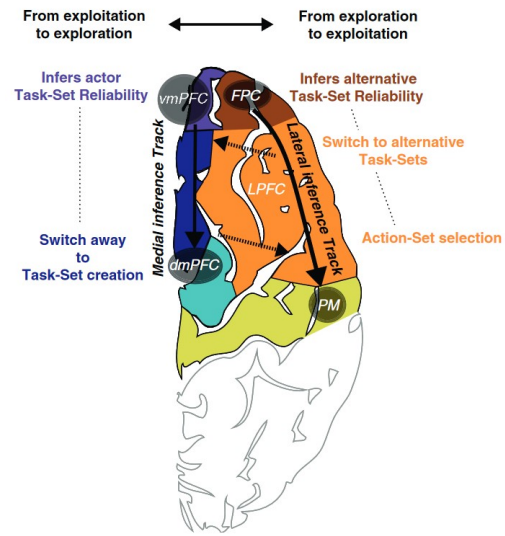


FIGURE 2.5 – Entre exploitation et exploration (Domenech et al. 2015 [39])

Une autre étude de Sridharan et al. utilise la causalité de Granger pour déterminer le réseau impliqué lors d'une tâche de *task switching* basé sur l'écoute, d'une autre basé sur l'attention visuelle et pendant le repos (absence de tâche). On associe ici la réalisation de tâches à une réseau fronto-insulaire (voir figure 2.6).

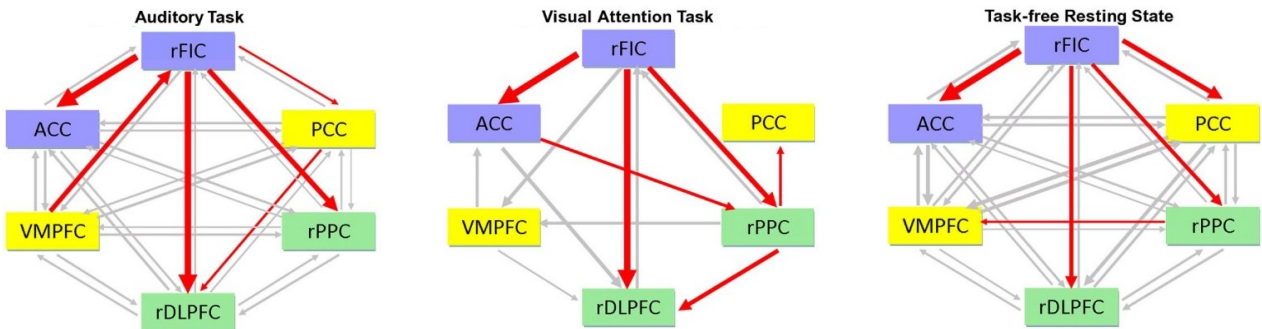


FIGURE 2.6 – Lien causal en provenance de l'insula (Sridharan et al. 2008 [40])

Circuit fronto-pariétal

En conclusion, l'ensemble des études s'accordent sur le fait qu'un réseau fronto-pariétal est impliqué dans le contrôle cognitif. Mais, plusieurs sous-ensemble se distinguent selon le contexte de l'étude. Dans la suite, on se limitera aux principales régions impliqués suivantes : dmPFC, dlPFC, ACC, pre-SMA, aI.

◇ Modèles de l'inhibition et du contrôle de l'action

Wiecki et Frank implémentent un modèle dédiée à l'inhibition (voir figure 2.7). Ce modèle se base sur les deux mécanismes de contrôles suivants : (1) le fait de pouvoir supprimer la sélection d'une action habituelle et (2) privilégier la redirection du contrôle exécutif vers une autre action. Ce modèle est implémenté à partir des données comportementales et neurales collectés.

Le modèle neural est décrit comme suit :

- le cortex frontal reçoit les instructions et les informations sensorielles via le dlPFC, preSMA et les champs visuels
- puis les transmet dans un premier temps à l'ACC
- dans un second temps aux noyaux gris centraux via le striatum et le STN
- et dans un troisième temps au supérieur colliculus

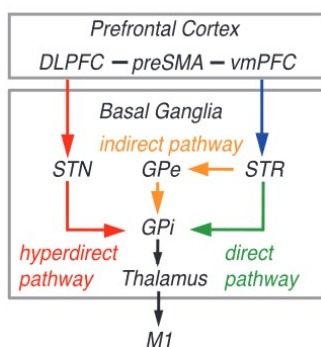


FIGURE 2.8 – Modèle neural de Jahfari et al. 2018 [42]

Les articles de Frank et al. (2006 [43], 2007 [44]) présentent également un modèle dédié à la sélection de l'action qui implique notamment le cortex frontal et les ganglions de la base (voir figure 2.9). D'après ce modèle, l'information est transmise du cortex frontal aux ganglions de la base, à savoir le striatum, le noyau sous-thalamique et le thalamus (via une excitation des structures c'est à dire une augmentation de leur activité).

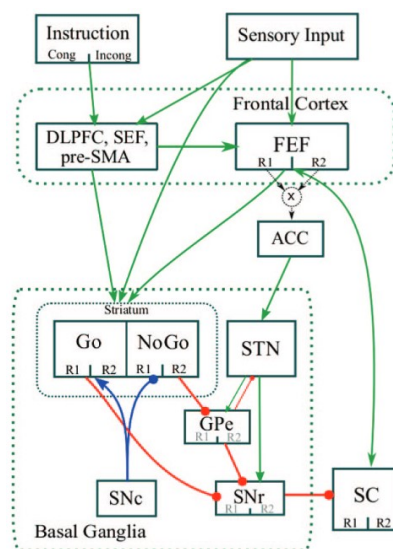


FIGURE 2.7 – Modèle neural de Wiecki and Frank (2013) [41]

En 2018, Jahfari et al. décrit plus précisément la communication entre le cortex frontal et le noyau sous-thalamique, dans un contexte de tâche d'apprentissage par renforcement et tâche de *stop-signal* (voir figure 2.8). Une inhibition rapide (*pre-response*) correspond alors à une diminution de l'activité du noyau sous-thalamique dans la première tâche et une augmentation de l'activité dans la deuxième. Cette inhibition n'est effective que si l'activation du noyau sous-thalamique a lieu suffisamment en amont de la sélection de la réponse.

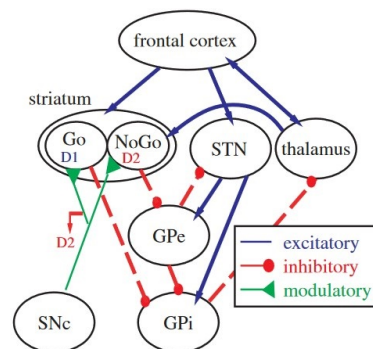


FIGURE 2.9 – Modèle neural de Frank (2007) [44]

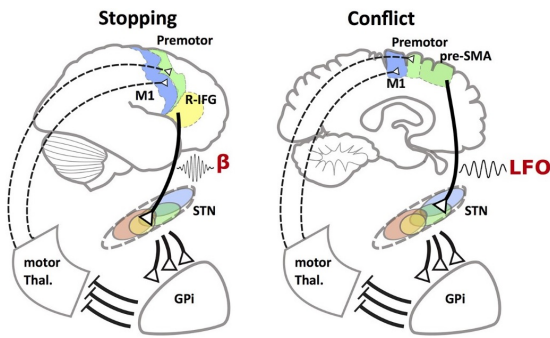


FIGURE 2.10 – Modèle neural de Aron et al. 2016 [45]

Par la suite, Bonnevie et Zaghoul s'intéresse justement au modèle qui peut décrire le fonctionnement des ganglions de la base (voir figure 2.11). Dans ce modèle, le striatum est la principale structure à recevoir les informations en provenance du cortex frontal et à les transmettre au GPi/SNr (internal segment of globus pallidus / substantia nigra pars reticulata) qui les envoie ensuite au thalamus. On appelle cette boucle le *direct pathway*, qui a pour objectif de faciliter le mouvement.

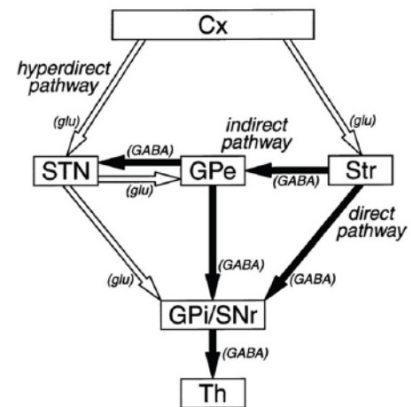


FIGURE 2.11 – Modèle neural de Bonnevie and Zaghoul (2019) [46]

À cela s'ajoute le *indirect pathway* dans lequel l'information circule du cortex frontal, au striatum, au GPe (external segment of the globus pallidus), au STN. Enfin, le troisième biais de transmission appelé *hyperdirect pathway* fait le pont entre le cortex frontal, le STN (sans passer par le Str et le GPe contrairement à précédemment), le GPi/SNr et enfin le thalamus.

Ainsi, le STN fait partie des principales structures impliqués dans le contrôle d'une action. Cela est mis en évidence par la DBS chez les patients Parkinsoniens et TOCs. Dans l'article de Kelley et al. (2018 [47]), utilisant des LFP dans le STN de patient Parkinsoniens et de l'EEG dans le midfrontal, on voit que le signal thêta (4Hz) en provenance du midfrontal (est à l'origine) "cause" le signal thêta du STN de façon significative (causalité de Granger) pendant une tâche d'attention.

Circuit fronto-sousthalmique

En conclusion, le circuit fronto-sousthalmique est essentiel au contrôle cognitif. D'après les différentes études, les régions actives du cortex frontal qui projettent l'information aux ganglions de la base sont le dlPFC, preSMA, dmPFC et IFG. De plus, le noyau sous-thalamique se compose de plusieurs sous régions qui ont chacune un rôle spécifique.

Dans la suite, nous nous centrerons sur les principales régions impliquées lors du changement de tâche que sont le cortex préfrontal, le cortex insulaire et le noyau sous-thalamique.

2.3 Cortex préfrontal

Le cortex préfrontal se situe dans la partie avant du cortex frontal. Il se positionne en amont des régions motrices et prémotrices de ce dernier. Il est lui-même composé de plusieurs sous-ensemble (Auzias et al. 2016 [48]) tels que :

- le dmPFC, partie dorso-médiane du cortex préfrontal
- le dlPFC, partie dorso-latérale du cortex préfrontal
- le rdPFC, partie rostro-dorsale du cortex préfrontal
- le vmPFC, partie ventro médiane du cortex préfrontal

2.3.1 Rôle intrinsèque

De nombreuses études se rejoignent sur le fait que le cortex préfrontal joue un rôle majeur dans la prise de décision. Les premières observations de ce constat résultent notamment d'études réalisés avec des patients possédant une lésion frontale. À titre d'exemple, dans une étude de Shallice et al (2007) [49], 41 patients possédant une lésion du cortex préfrontal réalisent un paradigme de changement de tâche. Trois groupes de régions anatomiques ressortent alors en fonction de la performance des participants :

1. Une lésion de la partie médiale supérieur engendre des temps de réaction plus lent et un switch cost (RT) plus important.
2. Une lésion de la partie médiale inférieur induit une augmentation du taux d'erreur.
3. Enfin, une lésion de la partie dorso-latérale provoque un apprentissage plus lent de la tâche.

Ces observations confirment que différents processus cognitifs ont lieu dans le cortex préfrontal lors du changement de tâche et que ces derniers sont spécifiques à une partie du cortex préfrontal. En effet, on peut distinguer trois sous-ensemble dans le cortex préfrontal (Krawczyk 2002 [50]) :

1. Le premier groupe est constitué des régions **orbitofrontale** (OFC) et **ventromédiane** (vmPFC). Ces régions sont impliquées dans les décisions basées sur la valeur de la récompense

2. Le second groupe est constitué des régions **dorsolatérales** (dlPFC) qui sont impliquées dans les décisions basées sur plusieurs sources d'informations
3. Le troisième groupe est constitué des régions **cingulaires** antérieures et ventrales qui sont impliquées dans les décisions conflictuelles

Rogers et al. 2004 [51] s'intéresse au contrôle exécutif et montre que le cortex préfrontal en est l'un des principaux acteurs. En particulier, cette revue conclut que le dmPFC est associé à l'inhibition et l'attention ; et le dlPFC associé à la flexibilité cognitive, la mémoire et le phrasé.

Dans la suite, nous appellerons dlPFC les régions dorsolatérales et dmPFC les régions dorsomédianes contenant entre autres le pre-SMA, le SMA mais aussi le ACC.

2.3.2 Rôle durant le *task switching*

◇ Cortex préfrontal dorso-médian (dmPFC)

Alors qu'un groupe de sujet réalise la tâche de Stroop, on observe une activation du ACC et du preSMA lors des essais *switch* (voir figure 2.12). Mais par la suite, cette activation diminue au fur et à mesure que l'on réalise des essais non-switch. Cela suggère que le rôle de ACC et preSMA est lié à la gestion de réponses conflictuelles dans un contexte de changement de tâche.

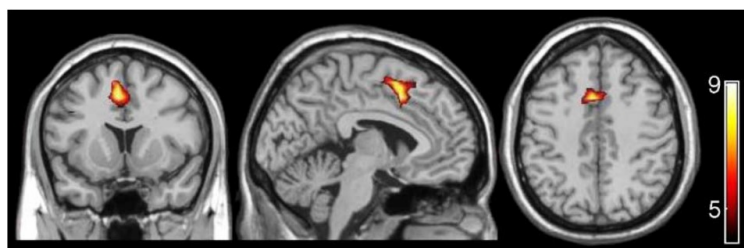


FIGURE 2.12 – Activation de ACC et preSMA (Woodward et al. 2006 [52])

En 2012, Hakun et Ravizza montrent, grâce à l'IRMf, que la préparation des essais *switch* est étroitement lié à l'activation d'un réseau fronto-cingulaire (ACC et LPFC). Une activation du dmPFC est observé lors des changements de règles (*rule switching*) et lors des changements de stimuli (*perceptual switching*). Cette activation du dmPFC est fortement supérieur lors des essais *switch* comparé aux *non-switch* dans le premier cas, et sensiblement le même dans le deuxième (voir figure 2.13).

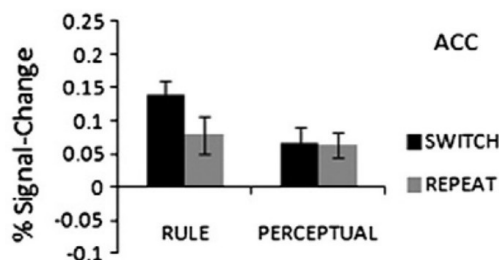


FIGURE 2.13 – Activation de ACC (Hakun et Ravizza 2012 [53])

Enfin, Isoda et Hikosaka font partis des principaux acteurs utilisant ce paradigme et qui montrent que le dmPFC (via le pre-SMA) est impliqué lors *task switching* (voir section 2.6).

◇ Cortex préfrontal dorso-latéral (dlPFC)

En 2008, Lavric et al. s'intéresse à la reconfiguration anticipée du *task set*. Il remarque que, dans le cas d'une anticipation (réponse rapide), le cortex frontal latéral s'active avant la réponse (voir figure 2.14). À l'inverse, dans le cas d'un manque de préparation (réponse lente), le cortex frontal latéral s'active après la réponse. On pourrait donc en conclure que le cortex frontal participe activement à la reconfiguration du *task set* lors d'un changement de tâche.

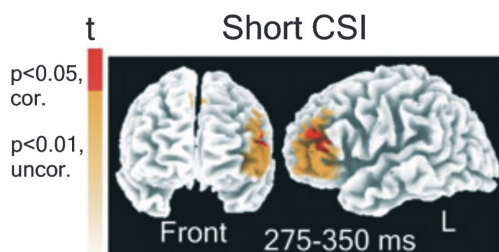


FIGURE 2.14 – Activation du dlPFC (Lavric et al. 2008 [21])

Cela est complété par l'étude de Ravizza et Carter qui étudient alors deux mécanismes : le *rule switching* (changement de la règle) et le *perceptual switch* (variation du stimulus). Ils montrent que le *rule switching* est étroitement lié à une activation du dlPFC alors que le *perceptual switching* est lié à une activation du cortex pariétal. Cela positionne bien le dlPFC comme nécessaire à la reconfiguration du *task-set* mais encore plus précisément comme nécessaire à la reconfiguration de la règle (voir figure 2.15).

Sakai (2008[18]) confirme que le dlPFC est associé au changement de règle et souligne son activation pendant le CTI. Cette étude montre la prise en compte de la règle à différents niveaux d'abstraction c'est-à-dire qu'il s'agisse d'une opération ou d'un changement de stimulus-response mapping (SRM), ou encore de niveau de cohérence.

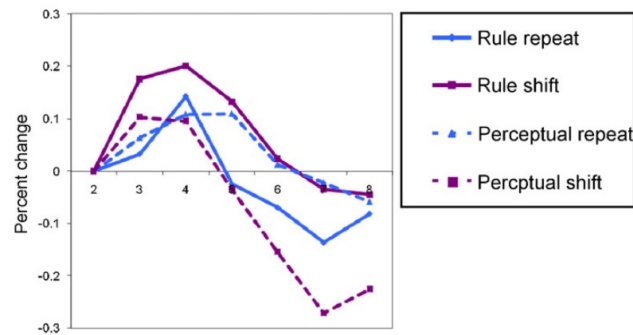


FIGURE 2.15 – Activation du dIPFC (Ravizza et Carter 2008 [54])

Cortex préfrontal

En conclusion, le dmPFC et le dlPFC sont deux structures essentielles au bon déroulement du changement de tâche. En particulier, lorsque le changement de tâche est déclenché par un changement de règle, l'activation du dmPFC semble faciliter la prise en compte de cette nouvelle information par la gestion des réponses conflictuelles. Le dlPFC s'active également lors du changement de règle et semble faciliter l'actualisation du *task-set* dans ce contexte de *task switching*.

2.4 Cortex insulaire

Le cortex insulaire se situe au niveau du sillon latéral. Basé sur son fonctionnement et ses projections dans le reste du cerveau, il peut se décomposer en plusieurs sous-ensemble à savoir une partie antérieure et postérieure ainsi qu'une partie ventrale et dorsale.

2.4.1 Rôle intrinsèque

Une méta-analyse réalisée en 2019 par Worringer et al. [20] identifie l'existence d'un réseau dédié au *multitasking*, à savoir le *task-switching* (alternance de deux tâches) et le *dual-tasking* (exécution simultanée de deux tâches). Ce réseau comprend le cortex pariétal, frontal (dmPFC) et le cortex insulaire (antérieur).

De plus, une revue réalisée en 2021 (Centanni et al.) s'intéresse aux différences anato-fonctionnelles entre les différentes sous-régions de l'insula. Ils rappellent qu'en général, l'insula est connu pour être impliqué dans les processus attentionnels, la régulation des émotions et la gestion des réponses ciblées. En particulier, l'insula postérieur (pINS) encoderait les informations somato-sensorielles, l'insula médian (mINS) serait dédié aux informations limbiques et émotionnelles qui sont ensuite intégrées par des processus cognitifs dans l'insula antérieur (aINS). Sur le plan anatomique, les parties antérieures et postérieures sont délimitées par un sillon central. Sur le plan fonctionnel, la partie antérieure est connectée aux régions frontales et limbiques alors que

la partie postérieure est connectée aux régions motrices et sensorielles. Cependant, en se basant sur l'analyse des cellules et des fibres, on peut aussi considérer que l'insula antérieure se décompose en deux sous-ensembles à savoir le vaINS (*ventral anterior insula*) et le daINS (*dorsal anterior insula*) (Faillenot et al. 2017).

2.4.2 Rôle durant le *task switching*

Sridharan et al. 2008 étudie différents réseaux impliqués pendant le *task switching* à travers trois différents paradigmes. Le premier est basé sur l'écoute, le second sur l'attention visuel et le troisième sur l'absence de tâche (état de repos). Ils en concluent l'existence (voir figure 2.6) :

- d'un réseau central exécutif composé du rdlPFC (*right dorso-lateral prefrontal cortex*) et du rPPC (*right posterior parietal cortex*)
- d'un réseau lié au mode par défaut et composé du vmPFC et du PCC (*posterior cingulate cortex*)
- et enfin d'un troisième réseau composé du rFIC (*right fronto-insular cortex*) et de l'ACC qui permettrait de passer du réseau central exécutif au réseau du mode par défaut

De plus, ils observent des latences d'activation du rFIC et de l'ACC similaires, comme attendu des composants d'un seul et même réseau.

Menon et Uddin (2010 [55]) identifie l'antérieure insula et l'ACC comme un réseau impliqué dans le contrôle cognitif. En particulier, il conclut que l'antérieure insula permet de :

- détecter les évènements pertinents à la réalisation de la tâche
- améliorer l'attention et l'accès à la mémoire
- gérer la réactivité
- faciliter l'activation du système moteur

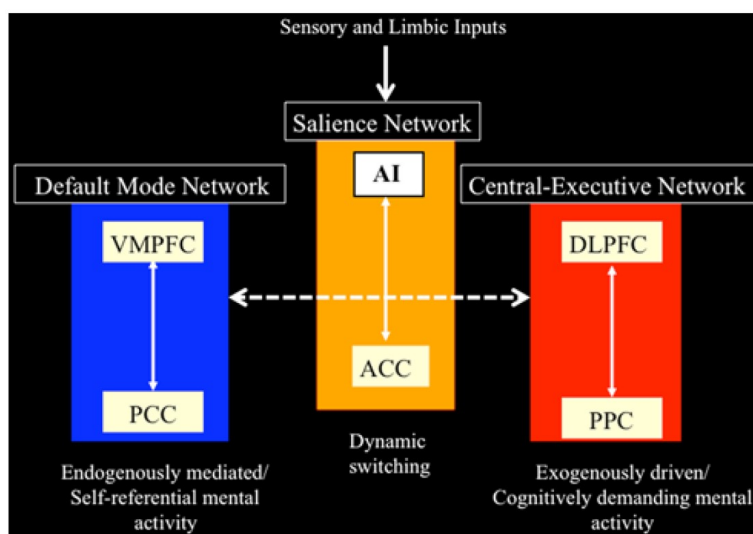


FIGURE 2.16 – Réseau de l'antérieure insula (Menon et Uddin 2010 [55])

Cortex insulaire

En conclusion, le cortex insulaire peut être divisé en 4 sous-régions que sont le vaINS, le daINS, le pINS et le mINS. Les parties antérieures et centrales sont associées aux fonctions émotionnelles et limbiques. La partie postérieure est associée aux fonctions motrices et sensorielles. Bien qu'il existe une variation de la structure entre le vaINS et daINS, les différences fonctionnelles entre ces deux régions restent peu claires et à explorer. Néanmoins, nous avons déjà observé l'activation d'un réseau fronto-insulaire lors du *task switching* notamment par le biais du rFIC et de l'ACC.

2.5 Noyau sous-thalamique

Le noyau sous-thalamique fait partie des ganglions de la base (aussi appelé noyaux gris centraux). Ces derniers sont composés :

- du striatum
- du globus pallidus interne (GPi)
- du globus pallidus externe (GPe)
- de la substance noire compacte (SNpc)
- de la substance noire réticulée (SNr)

2.5.1 Rôle intrinsèque

Peu à peu, il y a eu une augmentation de l'intérêt porté spécifiquement au rôle du noyau sous-thalamique dans le contrôle de l'action. Cela a été nourri par la pertinence clinique des ganglions de la base comme cible pour la DBS, premièrement chez les Parkinsons mais aussi chez les TOC. En effet, il a été observé une amélioration significative des symptômes moteurs chez les patients Parkinsoniens dont le STN a été stimulé. Ainsi la DBS a ouvert la possibilité d'étudier la fonction du STN par un biais qui lie champs clinique et neurosciences, contribuant à un niveau de transdisciplinaire exceptionnellement élevé.

Un exemple d'étude combine l'enregistrement simultané du STN grâce à des électrodes DBS et du cortex grâce à des électrodes EEG chez un groupe de patient Parkinsonien alors qu'ils réalisent une tâche de décision. Dans ce paradigme, lorsque deux options de réponses sont en conflit, on observe alors que les activités du mPFC et du STN augmentent. En effet, ces deux structures permettent de choisir entre ces deux options en allouant plus de temps à la prise de décision. Leur implication se manifeste par une augmentation de l'activité des basses fréquences (<10Hz) en fonction du degré de conflit (voir figure 2.17).

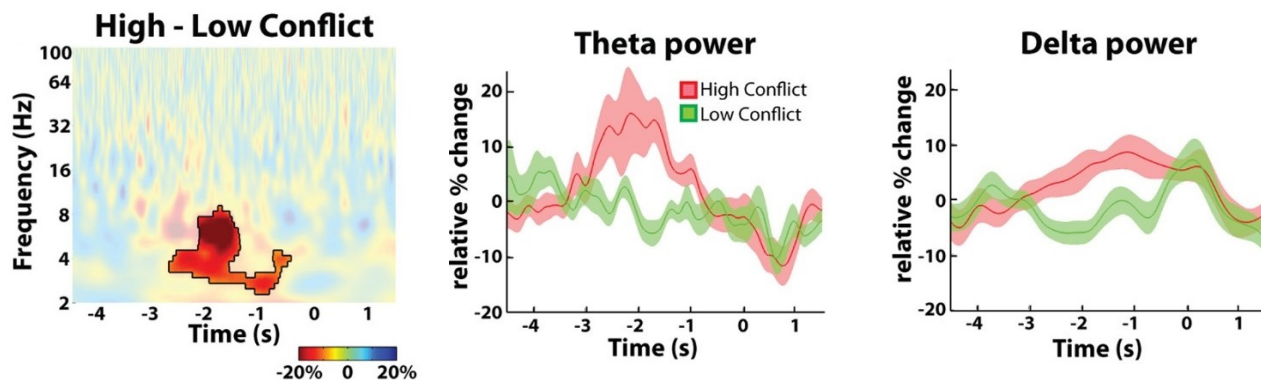


FIGURE 2.17 – Augmentation des puissances delta et thêta dans le STN (Zavala et al. 2014)

Dans un autre protocole de recherche faisant appel à la mémoire, on observe à l'inverse une diminution de l'activité fréquentielle bêta (15-30Hz) du STN lorsque le niveau de mémorisation requis augmente (voir figure 2.18). On peut en conclure que le STN est impliqué dans plusieurs processus cognitif et par le biais de plusieurs bandes de fréquences. Mais ce noyau de très petite taille ($\sim 240mm^3$: 10 x 6 x 3 mm) se compose également de plusieurs sous-régions.

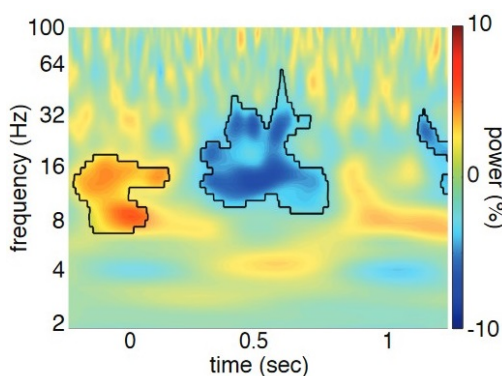


FIGURE 2.18 – Diminution de la puissance bêta dans le STN (Zavala et al. 2017)

Pasquereau et Turner (2017), utilisant le *single-unit recording* chez le singe exécutant une tâche go/no-go, montrent que la région ventro-medial du STN est spécifiquement impliquée dans le contrôle de l'inhibition. Alors que les autres régions encodent d'autres dimensions de la tâche telle que le mouvement ou le contrôle pro-actif.

2.5.2 Rôle durant le *task switching*

Yehene et al. (2008) étudient le comportement de patients possédant une lésion (1) aux ganglions de la base, (2) dans le cortex préfrontal, (3) dans le thalamus. Il en résulte que seuls les patients présentant une lésion dans les ganglions de base voient leurs taux d'erreurs négativement affectés. Ils en concluent que les ganglions de la base joue un rôle essentiel dans la sélection de la bonne réponse et/ou dans l'inhibition de la mauvaise.

2.6 Aperçu de l'activité neurale lors du changement de tâche réactif

Revenons sur le paradigme expérimental mis en place par Isoda et Hikosaka (2007 [24], 2008 [25], 2010 [26], 2011 [27]) qui étudient chez le singe la capacité à passer d'une action automatique à une action dite contrôlée. Au fil de ces différentes études, ils analysent plusieurs régions du cerveau chez le singe à savoir le pre-SMA (*pre-supplementary motor area*), le noyau sous-thalamique (NST) et le réseau frontal basal-ganglionnaire.

Par la suite, ce paradigme est repris dans d'autres études chez l'homme. Mars et al. (2009) [56] et Neubert et al. (2010) [57] sont par exemple deux études qui s'interrogent sur le lien entre le pre-SMA et le cortex moteur primaire (M1) stimulés par ppTMS alors que les participants réalisent cette même tâche. L'étude de Greenhouse et al. [58] est un autre exemple d'étude qui utilise ce paradigme parallèlement à la stimulation (DBS) du noyau sous-thalamique d'un groupe de patient Parkinsonien.

En parallèle de la réalisation de la tâche, on s'intéresse à l'activité cérébrale chez ces deux singes. Isoda et Hikosaka mesurent le taux de décharge d'un groupe de neurone présent dans le pre-SMA (*pre-supplementary motor area*) et ce, dans une fenêtre de 500ms autour de la réponse (voir figure 2.19 ci-contre).

On observe une dissociation de l'activité selon le type d'essais. En effet, le taux de décharge augmente juste avant le début de la saccade dans le cas d'essais *switch* réussi. Mais lorsque le singe n'arrive pas à changer de tâche (essais *switch* raté), cette augmentation du taux de décharge n'est plus présente avant la réponse mais juste après la réponse. De plus, une activité similaire légèrement retardée est mesurée dans le STN (*subthalamic nucleus*).

D'après Isoda et Hikosaka, ce pic post-réponse ne peut être lié à un signal d'erreur puisqu'il se produit avant le *feedback*. En revanche, il semble refléter un signal facilitant la bonne exécution de l'essai *switch*. Lorsqu'il est présent avant la saccade, le singe génère une bonne réponse. Mais s'il se manifeste après la saccade, le singe a donné une mauvaise réponse au cours de l'essai *switch*.

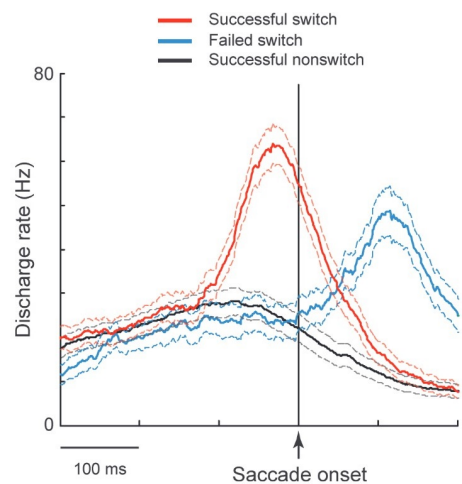


FIGURE 2.19 – Activité moyenne dans le pre-SMA par type d'essais [27]

Synthèse

Grâce aux études précédentes, nous savons quelles structures cérébrales jouent un rôle important dans le contrôle cognitif. Cependant, il reste difficile de comprendre la dynamique du réseau à cause de plusieurs raisons telles que la multiplicité :

- des tâches réalisés
- des méthodes d'enregistrements et de stimulations
- des contextes cliniques et des pathologies

En effet, toutes les tâches ne font pas nécessairement appel aux mêmes processus cognitifs. À chaque méthode d'enregistrement correspond ses limites de précisions temporels et spatiales. Il devient alors plus difficile de comparer des données neurales n'utilisant pas la même méthode d'acquisition ou encore la même méthode d'analyse du signal (amplitude, phase, causalité , corrélation, carte temps-fréquence...etc).

De plus, un autre niveau de compréhension est encore possible grâce aux modèles décisionnels qui modélise la décision à savoir, le comportement d'une part et l'activité neurale d'autre part. Ce sera donc la thématique du prochain chapitre.

Modèles computationnels

Dans la vie courante, la plupart des décisions prises nécessitent de prendre en compte ce que l'on perçoit des stimuli extérieurs. Cela est basé sur une représentation perceptuelle de ces éléments extérieurs (observation, interprétation ...etc). Dans la majorité des cas, la modélisation de ce phénomène passe par une modélisation de l'accumulation de l'information liée aux stimuli (voir figure 3.1). Ces modèles peuvent d'ailleurs inclure un ou plusieurs accumulateurs selon les scénarios. Dans la suite, on s'intéressera en particulier à l'un de ces modèles, le *Drift Diffusion Model* (DDM, modèle de diffusion), développé par Ratcliff en 1970.

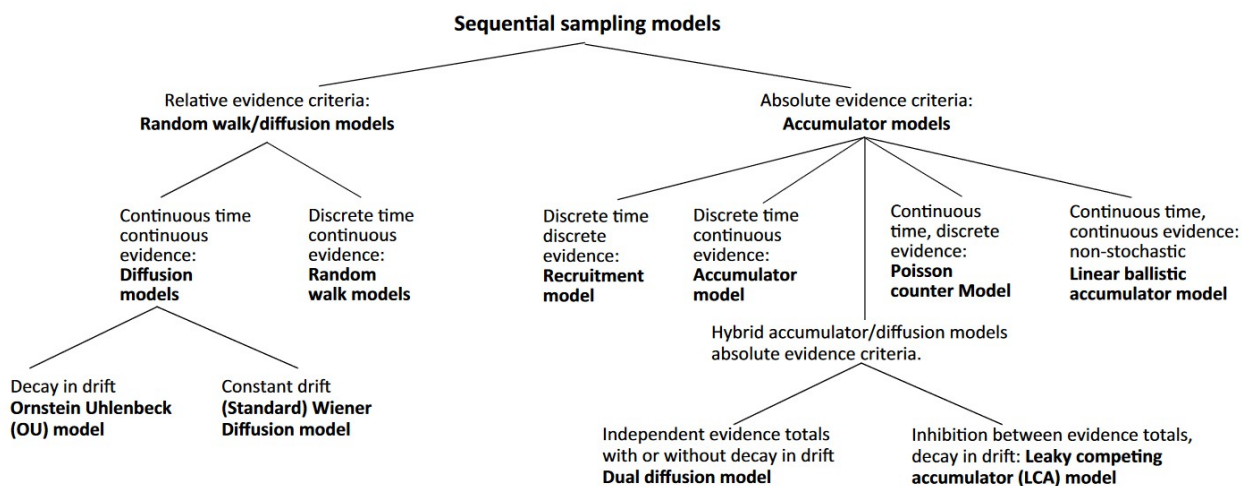


FIGURE 3.1 – Modèles basés sur l'échantillonnage séquentiel (Ratcliff et al. 2016 [59])

3.1 *Drift Diffusion Model*

Le modèle de diffusion est un outil qui permet de modéliser les processus cognitifs et neuronaux qui ont lieu lors de la prise de décision (Ratcliff et al. 2016 [59]). Il fait parti des modèles basés sur de l'échantillonnage (*sampling*). Ce type de modèle part d'un état d'initiale (hypothèse de départ \sim *prior*) puis incrémente son statut pas à pas jusqu'à l'obtention d'un état final (postérieur \sim *posterior*) idéalement stable. En particulier, le modèle de diffusion se base sur l'idée d'une accumulation d'éléments en provenance du stimulus au cours du temps avant la prise de décision et ce, au cours de chaque essai (voir figure 3.2). De plus, ce processus d'accumulation à l'avantage de pouvoir être mis en lien avec l'activité d'une population de neurones (voir section 3.3). Enfin, ce modèle s'est révélé être une bonne option pour prendre une compte les différences

existantes d'un sujet à un autre à travers un groupe et ce même lorsque le nombre de sujet est faible (voir section 3.2).

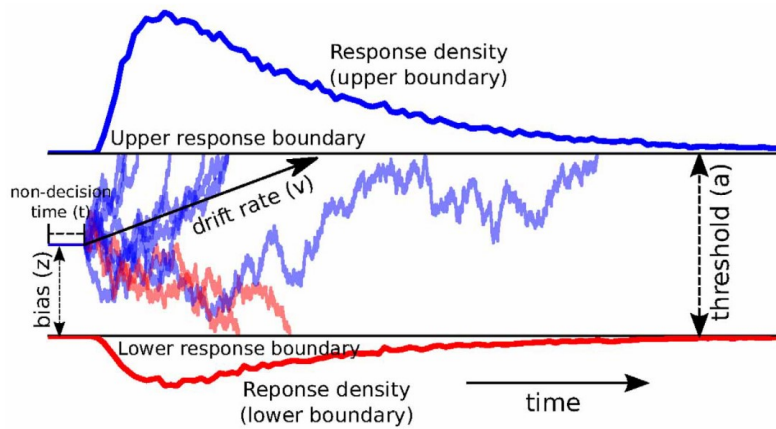


FIGURE 3.2 – Trajectoires du processus de diffusion (Wiecki et al. 2013 [60])

Le modèle de diffusion (*Drift Diffusion Model*) abrégé DDM, est décrit par quatre paramètres (Ratcliff et McKoon 2008 [61], Wiecki et al. 2013 [60]) :

- a le seuil de décision (*decision threshold*) : il correspond au niveau d'accumulation nécessaire à atteindre avant de pouvoir prendre une décision. Ce niveau peut fluctuer d'un essai à l'autre et d'une personne à l'autre. Il reflète le degré de prudence. Plus le seuil est élevé, plus la quantité d'indices accumulés par le sujet avant de sélectionner une réponse est importante. Ainsi, lorsque a est plus élevé, les temps de réaction augmentent mais le taux de réussite reste sensible le même (voir figure 3.3).

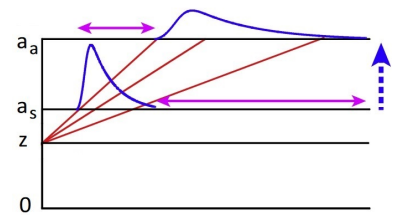


FIGURE 3.3 – Variation du seuil de décision (Ratcliff et al. 2016 [59])

- v la vitesse d'accumulation (*drift rate*) : ce paramètre reflète la vitesse à laquelle les indices nécessaires à la prise de décision sont pris en compte. Il est directement lié à la difficulté d'interprétation du stimulus présenté. Plus ce dernier nécessite une analyse, plus la vitesse d'accumulation est lente. Ainsi, lorsque v est plus élevé, les temps de réaction diminuent (voir figure 3.4).

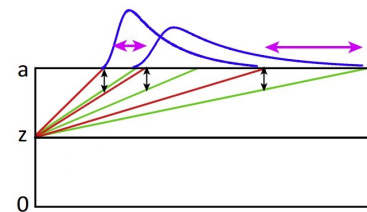


FIGURE 3.4 – Variation de la vitesse d'accumulation (Ratcliff et al. 2016 [59])

- t le temps de non décision (*non-decision time*) : il représente les processus cognitifs non-liés à la prise de décision tels que le traitement des informations sensorielles ou encore l'exécution motrice qui peuvent

varier d'un sujet à l'autre et/ou au cours de l'expérience.

- z le niveau d'évidence de départ (*initial level of evidence* ou *prior* ou *bias*) : ce paramètre correspond au niveau d'à priori sur l'essai à venir. Il est souvent fixé à 0.5 lorsque l'on relie les seuils de décisions à la latéralité (autant de probabilité d'avoir une réponse à droite qu'à gauche). Dans ce cas, il n'y a pas de biais induit par la tâche. Dans d'autre cas, il fluctue en fonction des essais et traduit en effet un biais induit par la tâche. Lorsque z est plus élevé, le taux de réussite augmente et les temps de réaction sont modifiés : augmentation des erreurs et diminution des bonnes réponses (voir figure 3.5).

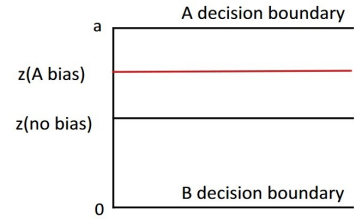


FIGURE 3.5 – Variation du niveau d'évidence de départ (Ratcliff et al. 2016 [59])

Le DDM est à l'origine utilisé dans un contexte de choix entre deux options. Cependant, ce principe s'est vu étendu à d'autres contextes tel que l'attention visuel (aDDM - Krajbich et al 2010 [62], Thomas et al. 2019 [63]) ou encore l'apprentissage par renforcement (RLDDM - Fontanesi et al. 2019 [64], Pedersen et Frank 2020 [65])

L'outil HDDM, développé sur python, permet d'obtenir une estimation hiérarchique du modèle de diffusion. Cela signifie que les paramètres précédents sont d'abord évalué à l'échelle de l'essai (j), puis de l'individu (i), puis du groupe (voir figure 3.6). On obtient donc une densité de probabilité associé à chaque paramètre par sujet et par groupe estimé grâce à une chaîne de Monte Carlo.

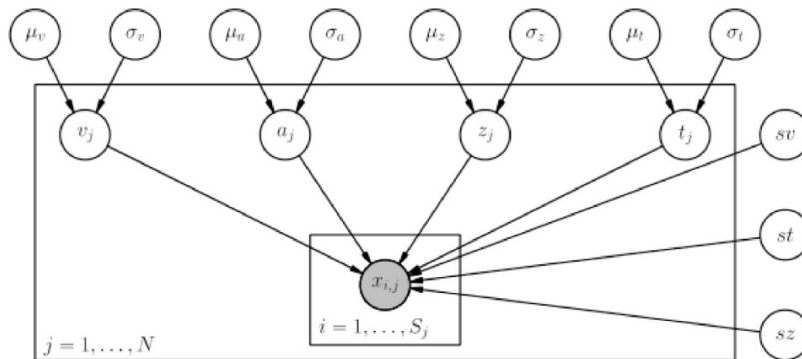


FIGURE 3.6 – Modèle hiérarchique (Wiecki et al. 2013 [60])

Pour vérifier la pertinence du modèle obtenu, il est donc nécessaire de vérifier la bonne convergence des chaînes. Cela est possible par l'évaluation de la trace obtenue et de son auto-corrélation (voir figure 3.7). La trace correspond à l'ensemble des valeurs estimées pour un paramètre au cours de l'échantillonnage. L'autocorrélation traduit la variabilité de cette trace : si elle suit un cycle l'autocorrélation est non nulle, sinon elle est équivalente à un dirac.

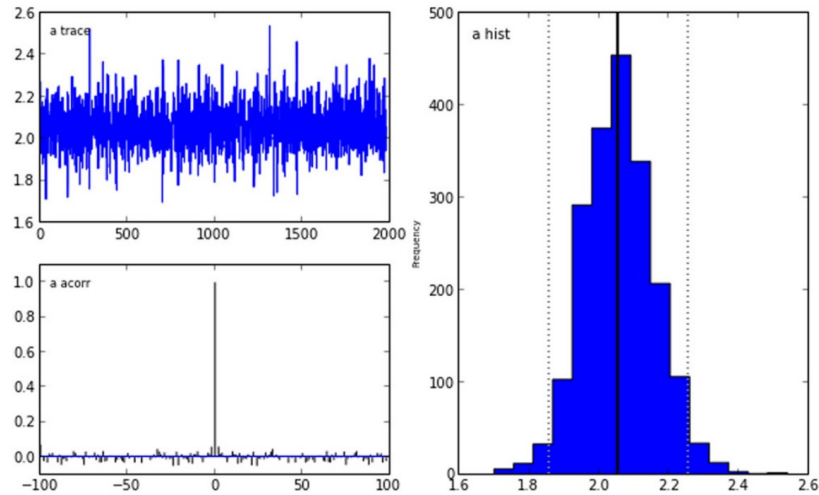


FIGURE 3.7 – Trace, autocorrélation et histogramme du postérieur (Wiecki et al. 2013 [60])

Enfin, les deux fonctions principales de cet outil sont :

- `hddm.HDDM()` qui permet de créer un modèle à partir de données comportementales
- `hddm.HDDMRegressor()` qui permet de créer un modèle utilisant également des données additionnelles dans le but de calculer les liens de corrélation qui les lient. Dans la suite, nous utilise cette fonction pour évaluer les modèles neuronaux

3.2 Modèle comportemental - via un modèle hiérarchique

Dans cette section, on s’intéressera exclusivement aux études qui utilisent la fonction `hddm.HDDM()` pour réaliser un modèle comportemental.

Schmitz and Voss (2012) [66] ont étudié la décomposition du *task switching* à travers quatre différents protocoles expérimentaux. Il en résulte qu’il se produit dans un premier temps une reconfiguration du *task set*, puis dans un second temps une sélection de la réponse. Les effets d’inertie affectent alors uniquement cette seconde phase. Enfin, dans les différents protocoles considérés, le *task switching* est modélisé par un fluctuation du **seuil de décision**, lorsque l’on utilise le modèle de diffusion.

En 2014, Schmitz and Voss étudie à l’aide du DDM le *task switching* et le *cue switching*. Ils découvrent que, pendant les essais *switch*, le **temps de non décision** augmente et la **vitesse d’accumulation** de l’évidence diminue. De plus, cette augmentation du temps de non décision est observé uniquement lors des changements de tâche et non lors des changements de règles.

Cohen Hoffing et al. [67] ont réalisé une modélisation à la l’aide du DDM du comportement lors d’une tâche de *task switching*. Ils en déduisent que la réduction progressive du *switch cost* observé pendant la phase d’entraînement est lié à un ajustement du **seuil de décision** (a). Ce seuil est généralement associé

à un niveau de prudence. Plus le sujet est familier avec la tâche, plus le seuil de décision diminue (voir figure 3.8). De la même façon, la vitesse d'accumulation diminue au cours de l'expérience. Cette dernière est généralement associée à la difficulté d'interprétation des stimuli. Ainsi, plus le sujet est familier avec la tâche, plus elle diminue. En plus de cela, ils concluent que les *feedback* ont également pour effet d'impacter le seuil de décision.

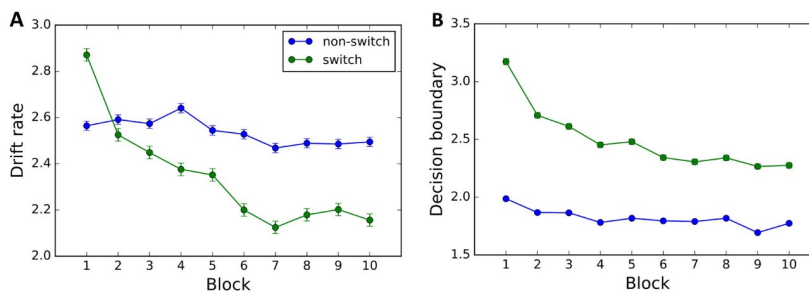


FIGURE 3.8 – Estimation des paramètres à travers le groupe (Cohen et al. 2018 [67])

Une autre étude (Lawlor et al. 2019) qui porte sur la dépression compare les performances comportementales d'un groupe de volontaires ayant des troubles dépressifs majeurs et un groupe de sujets contrôle. Les adultes dépressifs réalisent des temps de réactions plus lents lors d'une tâche de récompense. L'utilisation du DDM nous permet en plus de conclure que cette baisse de performance est dû à une **vitesse d'accumulation** plus lente et un **seuil de décision** plus élevé. En d'autres termes, ils ont besoin de plus de temps pour tenir compte des informations données par le stimulus et sont également plus prudent dans le choix de leur réponse.

Toutes ces études montrent bien la contribution supplémentaire apportée par la modélisation du comportement dans la compréhension des mécanismes sous-jacents. On remarquera notamment que beaucoup d'études associent au *task switching* une fluctuation du seuil de décision mais que cette conclusion n'est pas partagée de toutes.

3.3 Modèle neural - via un modèle de régression

Cette fois-ci, on s'intéressera aux études qui utilisent la fonction `hddm.HDDMRegressor` pour prendre également en compte les données neurales.

Dans un premier exemple, l'activité du réseau mPFC-STN module le seuil de décision lors d'une tâche d'apprentissage par renforcement et de choix conflictuels (Cavanagh et al. 2011). Dans ce modèle neural, le mPFC a un impact sur l'activation du STN qui module le seuil de décision pendant les choix. De plus, la DBS (on/off) interfère avec cette fonction. Le modèle qui décrit ce fonctionnement est le suivant :

$$a(x) = k_0 + k_1 DBS_{on/off}(x) + k_2 \theta(x) + k_3 DBS_{on/off}(x) * \theta(x) \quad (3.1)$$

avec

- $a(x)$ le seuil de décision par essai
- k_0, k_1, k_2 , et k_3 les coefficients de régression et en particulier k_0 l'intercepte
- $DBS(x)$ l'état de la stimulation du STN par essai soit ON ou OFF
- $\theta(x)$ une estimation normée (centrée réduite c'est à dire avec une moyenne nulle et un écart type à 1) de la puissance thêta (4-8 Hz) du mPFC par essai et par tâche (low vs. high conflict)

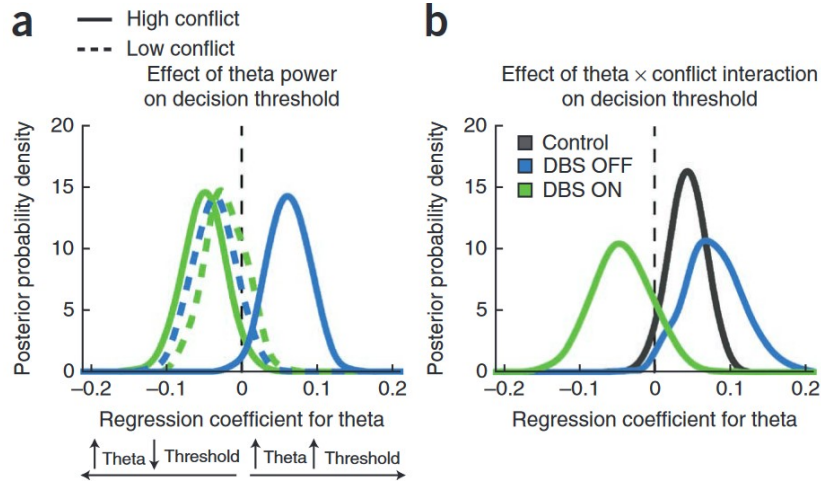


FIGURE 3.9 – Densité de probabilité des postérieurs (Cavanagh et al. 2011 [68])

Ainsi, la figure 3.9.a représente la densité de probabilité du coefficient de régression k_2 et la figure 3.9.b celle de k_3 . Grâce à elles, on peut estimer le seuil de décision en fonction de la $DBS_{on/off}$ et de l'activité thêta mesurée. On peut en déduire notamment que plus cette activité thêta augmente, plus le seuil diminue lorsque le STN est stimulé (DBS_{on}), et donc plus le temps de réaction diminue.

Dans un autre exemple, l'activité du réseau mPFC-STN module également le seuil de décision lors d'une tâche de perception alternant faible et forte cohérence de l'instruction (Herz et al. 2016). Quatre modèles sont proposés pour expliquer cette modulation. Le modèle 1 (et 2 resp.) implique une variation du seuil de décision couplé à la fluctuation de puissance thêta (bêta resp.). Le modèle 3 (4 resp.) implique une variation de la vitesse d'accumulation couplé à la fluctuation de puissance thêta (bêta resp.). Une comparaison de modèle (critère du plus faible DIC) désigne le modèle 1 gagnant. dont voici l'équation descriptive est la suivante :

$$a(x) = k_0 + k_1 Task_{A/B}(x) + k_2 \theta(x) + k_3 Task_{A/B}(x) * \theta(x) \quad (3.2)$$

où

- $a(x)$ désigne le seuil de décision par essai
- k_0, k_1, k_2 , et k_3 sont les coefficients de régression
- $Task(x)$ décrit la tâche par essai de faible ou forte cohérence
- $\theta(x)$ une estimation normée (centrée réduite) de la puissance thêta (2-8 Hz aussi noté LFO pour *low*)

frequency oscillation) du STN par essai et par tâche

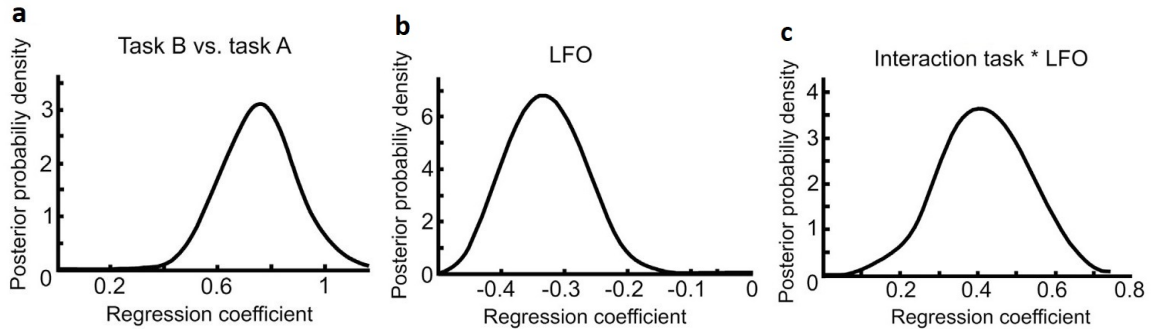


FIGURE 3.10 – Densité de probabilité des postérieurs (Herz et al. 2016 [69])

Grâce à ce modèle, on peut estimer k_1 (figure 3.10.a) qui module le seuil en fonction de la tâche ; k_2 (figure 3.10.b) qui traduit l’impact des fluctuations de puissance sur l’ajustement du seuil de décision et k_3 (figure 3.10.c) qui fait le lien de corrélation entre la tâche et la puissance $\theta(x)$ mesurée. L’évaluation de tous ces coefficients permet d’évaluer le seuil de décision par essai et par la suite d’en déduire une estimation du comportement modélisé, en fonction de la tâche ($Task(x)$) et de la puissance ($\theta(x)$). Ainsi, lorsque l’on obtient in fine un comportement modélisé en adéquation avec le comportement observé, cela confirme que le meilleur modèle (basé sur l’évaluation du DIC) reflète le comportement réel et ainsi que les liens de corrélations sont une estimation valide du modèle.

Une second étude de Herz et al. (2017) confirme le résultat précédent en faisant varier cette fois ci l’instruction et en prenant en compte à la fois la puissance thêta et la puissance bêta.

$$\begin{aligned}
 a(x) = & k_0 + k_1 Instr_{accu/speed}(x) + k_2 \theta(x) + k_3 Instr_{accu/speed}(x) * \theta(x) \\
 & + k_4 \beta_{decrease}(x) + k_5 Instr_{accu/speed}(x) * \beta_{decrease}(x)
 \end{aligned}
 \tag{3.3}$$

Partie expérimentale

Projet 1

A subthalamo-medio-prefrontal circuit for task switching demonstrated in human intracranial EEG

Maëva Laquitaine¹, Mircea Polosan², Philippe Kahane², Stephan Chabardes², Jerome Yelnik³, Sara Fernandez-Vidal³, Philippe Domenech^{*,3-5}, Julien Bastin^{*1,5}

¹ Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, Grenoble Institut Neurosciences, GIN, F-38000 Grenoble, France

² Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, CHU Grenoble Alpes, Grenoble Institut Neurosciences, 38000 Grenoble, France

³ Institut du Cerveau, Inserm U1127, CNRS UMR 7225, Paris, France

⁴ Institut de Neuromodulation, Groupe Hospitalo-Universitaire Paris, Psychiatrie et Neurosciences, Université Paris Cité, Paris, France

⁵ These authors contributed equally

* Correspondence : julien.bastin@univ-grenoble-alpes.fr or philippe.domenech@inserm.fr

Abstract

The ability to strategically switch between sets of rules in response to changes in the environment depends on the dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC) and the basal ganglia. Yet, both the computational principles and the neural implementation of such higher-order cognitive control processes remain unclear. Here, we recorded local field potentials from two groups of rare neuropsychiatric patients performing a task-switching paradigm : (1) deep brain recordings of the subthalamic nucleus (STN) in patients with obsessive-compulsive disorder, and (2) stereo-electroencephalogram from dmPFC of drug-resistant epileptic patients. We fitted a drift-diffusion model to patients' choice behavior and found that task-switching was associated with a shift in the starting point of evidence accumulation (z), accounting for switch cost. At the neural level, we found that, during task switching, theta band (5-10 Hz) activity increased first in the dmPFC and then in the STN. dmPFC also encoded in anticipation the likelihood of switch in the beta band. Yet, a counter-intuitive finding was that excessive levels of theta activity led to premature responding and switching errors. Using a hierarchical neural drift diffusion model explained these seemingly paradoxical observations, as trial-by-trial fluctuations in theta power negatively correlated with the subjects' starting point parameter. Together, these findings suggest the existence of a versatile mechanism through which the dmPFC rapidly activates the STN, earlier in the decision process than previously thought, to overcome pre-established choices and allow time for flexible task-set reconfiguration.

Keywords : task-switching, theta oscillations ; intracranial electroencephalography ; local field potentials ; cognitive control ; cortico-subcortical network

Introduction

Task switching allows us to rapidly adapt to changing demands and depends on a set of high-level cognitive functions from the anticipated application of abstract rules and the inhibition of no longer relevant choices to the selection and execution of the most adaptive response^{1,2}. However, the neuro-computational mechanisms underlying our ability to flexibly adjust our behavior in response to environmental changes remain poorly understood.

Early evidence suggests that the hyperdirect pathway connecting the dorso-medial prefrontal cortex (dmPFC) to the subthalamic nucleus (STN) could be related to switching between set of rules (or task-switching), action stopping or response conflict³⁻⁶. Yet, previous studies have mainly focused on action stopping or speed-accuracy trade-off adjustments to conflict (also referred to as choice difficulty or choice uncertainty)⁷⁻¹⁰. Human intracranial studies showed that human dmPFC and STN neurons firing rate, as well as theta (~5-10 Hz) prefronto-subthalamic activity, increase when the best responses is more difficult to select, requiring more decision time, which translate as an increased decision threshold in drift-diffusion models of response selection¹⁰⁻¹⁴. Conversely, action stopping increases both neurons firing rate and beta-band activity (~15-30 Hz) in the same dmPFC-STN circuit¹⁵⁻²². Altogether, this lack of direct human electrophysiological evidence during task-switching may explain why a precise mapping between brain oscillations dynamic and the key cognitive processes underlying task-switch remains elusive, as non-invasive electrophysiological studies yield mixed findings in terms of temporal dynamics, frequency regime and brain circuits²⁵⁻²⁷. Moreover, another important limitation that hindered our understanding of task-switching is that the precise neuro-computational mechanisms underlying task-switching has also received little attention.

Drift diffusion models posit that response selection proceed by accumulating evidence up to a decision threshold in a winner take all fashion. This class of model was also shown to be relevant in the context of task switching to disentangle switch costs from response selection²⁸. However, to our knowledge, such a modeling approach has never

been combined with invasive human electrophysiological recordings in the dmPFC-STN circuit. Interestingly, previous studies combining direct electrophysiological investigations with a drift diffusion modeling of simple perceptual choices revealed that decision-threshold adjustments were associated with STN-dmPFC neural activity either in theta or beta bands, depending on the context^{9,29}.

Thus, critical questions about how electrophysiological responses relate to task switching remain unaddressed : Do nodes in the dmPFC-STN hyperdirect circuit exhibit distinguishable temporal profiles of task-evoked responses on the order of hundreds of milliseconds and in specific components of electrophysiological signals? Does neural activity within these brain regions relate to trial-by-trial fluctuations in behavioral performance? What are the computational principles underlying these brain-behavior associations?

To address these questions, we report on an intracerebral study of task-switching in two groups of rare neuropsychiatric patients implanted with depth electrodes, which allowed us to record from the dmPFC and the STN. We show that successful task switching depends on a short latency increase of theta activity occurring first in the dmPFC, and then propagating to the STN. Neural activity reflected that switch were anticipated in the dmPFC only. Trial-by-trial fluctuations of theta activity negatively correlated with switching performance, and increased theta activity decreased the initial level of evidence prior to response selection during switch trials. Our findings demonstrate that although theta activity in the dmPFC-STN network increase on average during switch trials, too high an increase might paradoxically induce impulsive responses that are detrimental to adaptation.

Results

We administered a reactive task-switching paradigm^{30,31} (see Fig. 1) to two groups of post-surgery neuropsychiatric patients while intracranial electroencephalographic activity (iEEG) was recorded : (1) the first group consisted of three patients with drug-resistant partial epilepsy implanted with linear depth macroelectrodes in the dorso-medial

prefrontal cortex (dmPFC), (2) the second group consisted of four patients with severe and drug-resistant OCD implanted with deep brain stimulation macroelectrodes in the subthalamic nucleus (STN), and (3) to a group of ten healthy controls. We report demographic and clinical data in Table S1. Each trial started with two colored squares (yellow/pink) randomly displayed on each side of a central white square. After 500ms, the white central square turned either pink or yellow (ongoing rule) to prompt the patient to press a button indicating on which side of the screen the cue matching the central square color was displayed (left/right bimanual response). This association rule pseudo-randomly changed every 2 to 6 trials. Overall, the task consisted of two to four sessions composed of 50 switch trials each (138 ± 49 switch trials per subject). Patients were instructed to select the correct response as quickly and as accurately as they could. To encourage speeded decisions, the response time window was dynamically adjusted after each switch trial so that the time allocated to respond increased (decreased) after (in)correct switches. Hence, the task required to form a preliminary response

by preemptively applying the previous rule as soon as the current stimulus pair was displayed. In switch trials (20% of trials), patients had to override this preliminary response to instantiate and apply the new rule, resulting in the selection of the alternative action.

Behavioral performances : the cost of switching

We first performed an ANOVA on mean reaction times (RTs), which demonstrated a significant interaction between trial type (switch vs. non-switch) and accuracy (hit vs. error) ($F(1,24) = 15.12$; $P < 10^{-3}$; Fig. 1b). Post-hoc paired-samples t tests confirmed that RTs on correct trials were significantly longer on switch trials in comparison to non-switch trials (99 ± 11 ms; $t(6) = 9.14$; $P < 10^{-3}$). RTs were also significantly faster during incorrect switch trials relative to incorrect non-switch trials, supporting the idea that errors during switch trials resulted from a failure to override the preliminary response to apply the new rule (-86 ms \pm 28 ms; $t(6) = -3.07$; $P < 0.05$; Fig. 1b). Unsurprisingly, patients also made significantly more errors on switch

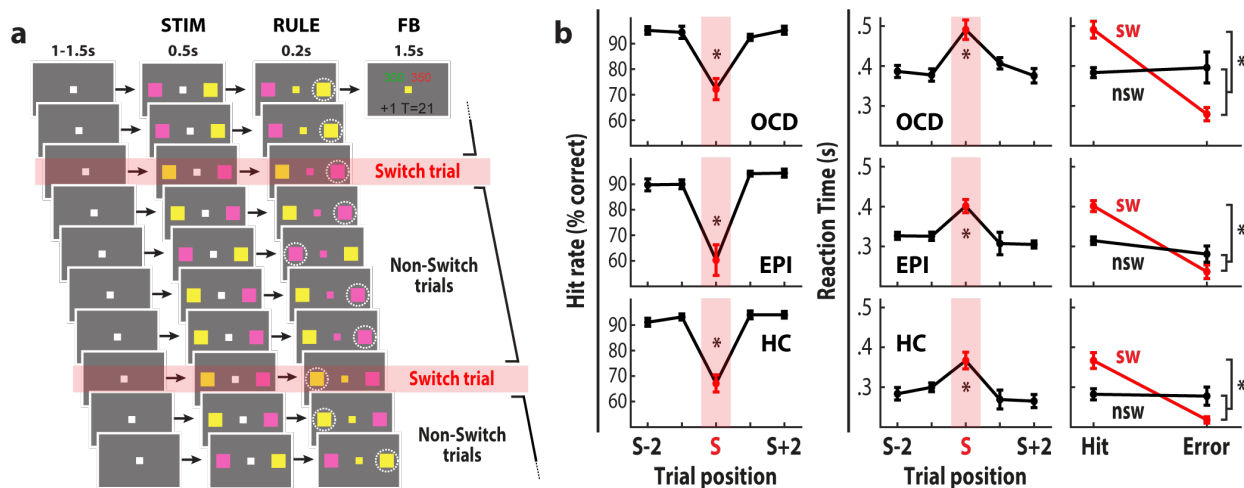


Figure 1. Behavioral task and results. (a) Task-switching paradigm. Patients had to indicate on which side the stimulus (STIM) matching the central square color (RULE) was. This response was followed by a feedback cue (FB) indicating whether it was correct and/or whether it fell within the allowed response time window. **(b) Behavioral performances of patients with OCD (upper row ; n=4), epilepsy (EPI : middle row ; n=3) and of healthy controls (HC : bottom row ; n=10).** Evolution of hit rates and reaction times averaged according to trial relative position to switch trials (left and central panels) or as a function of trial type (red : switch ; black : non-switch) and accuracy (hit or error). Error-bars indicate SEM between patients.

trials in comparison to non-switch trials (switch cost(error)= $26 \pm 3 \%$; $t(6) = 8.09$; $P < 10^{-3}$). Note that because OCD and epileptic patients exhibited similar behavioral patterns (see Fig. 1), we report here statistics pooled across patient groups for the sake of clarity. These behavioral patterns were also remarkably comparable to that of healthy controls performing the same task (Fig. 1b and Table S2) and performing ANOVAs for each participant across trials yielded similar results (see Table S2).

Temporal and frequency components of task-switching in the dmPFC-STN network

We first investigated whether neural activity in the dmPFC-STN network reflected task-switching by contrasting correct switch (Sw/Hit) with correct nonswitch (NoSw/Hit) trials across all recor-

ding sites within each brain region (dmPFC : $n=33$; STN : $n=24$ sites) in the time-frequency domain.

There was a significant increase in theta activity at rule onset when switching, both in the dmPFC (Sw/Hit vs NoSw/Hit, [-156 ms; +664 ms], $\text{sum}(t(32))=232.7$, $p_c < 10^{-3}$, Fig. 2a-b) and the STN ([4 ms; +1088 ms], $\text{sum}(t(23))=653.5$, $p_c < 10^{-3}$, Fig. 3a-b), as well as an increase in high-gamma activity (dmPFC : [+98 ms; +625 ms], $\text{sum}(t(32))=488.4$, $p_c < 10^{-3}$, Fig. 2a; STN : [-523 ms; +189 ms], $\text{sum}(t(23))=327.8$, $p_c < 10^{-3}$, Fig. 3a). These switch-related changes in theta and high-gamma activity replicated when time-locking iEEG activity at response, which further revealed an increase in dmPFC's beta activity (Sw/Hit vs NoSw/Hit; [-631 ms; 229 ms], $\text{sum}(t(23))=743.6$; $p_c < 10^{-3}$, Fig. 2a).

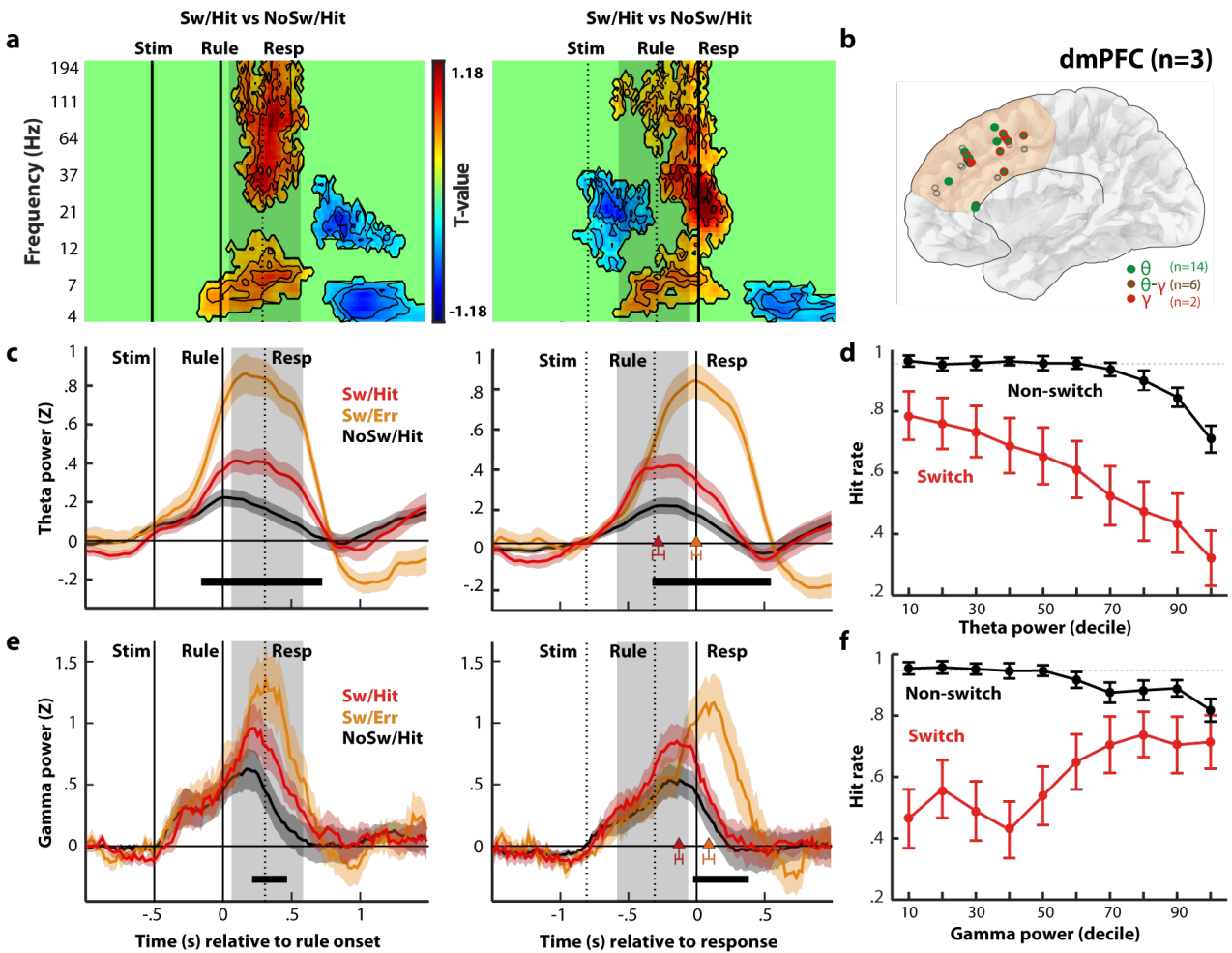


Figure 2. dmPFC neural activity during switching. (a) Time-frequency analysis of neural activity time locked on rule (left panels) or on response (right panels) onset across all dmPFC contact-pairs ($n=33$). Warm (cold) colors indicate significant increases (decreases) of power ($p_c < 0.05$). (b)

Anatomical location of recording sites in the dmPFC plotted on a 3D reference brain. Each colored dot represents a contact-pair displaying a significant modulation in the theta (green) and/or high-gamma (red) during task-switching. **(c) Time course of theta power (5-10 Hz) averaged across correct (red) switch, incorrect switch (orange) or correct non-switch (black) trials** (n=14 dmPFC contact-pairs). Bold traces indicate average activity and shaded areas correspond to SEM across contacts. The black horizontal bar at the bottom indicates time points for which the statistical contrast between incorrect and correct switch trials was significant ($p_c < 0.05$). Vertical grey shaded rectangles correspond to 95 % confidence intervals of RT (left panels) or rule onset (right panels). **(d) Neuro-psychometric curves depicting the relationship between hit rate and averaged theta power** (across contact-pairs) binned into deciles separately during switch and non-switch trials. Error-bars correspond to SEM across contact-pairs. **(e) Time course of high-gamma power (60-200 Hz; n=8 dmPFC contact-pairs).** (f) Neuro-psychometric curves depicting the relationship between hit rate and averaged high-gamma power (across contact-pairs) binned into deciles separately during switch and non-switch trials.

Next, we focused the following analyses on task-responsive sites in the dmPFC and the STN exhibiting a differential activity when successfully switching or not in the theta and high-gamma bands (Sw/Hit vs. NoSw/Hit, theta band : 5-10 Hz, dmPFC : nsites=14, STN : nsites=8; high-gamma band, 60-200 Hz, dmPFC : nsites =9, see Fig. 2b, STN : nsites =8, see Fig. 3b) to assess in more details how the timing and amplitude modulations of these oscillations are associated with task-switching.

In the dmPFC, neural activities were significantly higher for incorrect than for correct switch trials in both theta (Sw/Hit vs. Sw/Err, Fig. 2C, [-299 ms, +522 ms] relative to response, $\text{sum}(t(13))=85.1$, $p_c < 10^{-3}$) and high-gamma (Sw/Hit vs. Sw/Err, Fig. 2E, [-6 ms, +366 ms] relative to response, $\text{sum}(t(8))=57.7$, $p_c < 10^{-3}$). We also found that the timing of theta and high gamma activity. The peak latencies of both theta and high-gamma were significantly earlier when the switch was successful compared to unsuccessful switch trials (theta band : -279 ± 60 ms; $t(13)=-4.6$, $p < 0.001$; high-gamma : -219 ± 42 ms; $t(8)=-5.23$; $p < 0.001$; paired two-tailed Student's t test). Finally, we also found that the peaks of theta activity observed when the switch was successful reliably preceded the peaks of high-gamma activity (Sw/Hit_{theta} vs. Sw/Hit_{high-gamma}, -149 ± 44 ms; $t(21)=-2.5$; $p < 0.05$; unpaired two-tailed Student's t test).

Taken together, these results demonstrate that successful task switching depends on a structured pattern of increased theta/high-gamma activity in the dmPFC from rule onset to response which pre-

cise timing and amplitude modulations appeared to be related to whether a switch trial is successful or not.

In the STN, similar to what we observed in the dmPFC, theta activity was significantly higher for incorrect than for correct switch trials (Sw/Hit vs. Sw/Err, see Fig. 3c, [-0.04s, 0.39s] relative to response; $\text{sum}(t(13))=24.1$, $p_c < 10^{-3}$). Regarding the timing, the task-switch related theta increase in the STN systematically lagged behind that of the dmPFC (dmPFC-STN theta onsets relative to the rule : dmPFC : -0.419 ± 0.03 s; STN : -0.234 ± 0.08 s; $t(20)=-2.57$, $p=0.018$, see Fig. S2), peaking significantly later in the STN than in the dmPFC (peak latencies in dmPFC : $+0.199 \pm 0.074$ s vs. $+0.575 \pm 0.052$ s in the STN, $t(20)=-3.54$, $p=2.08 \cdot 10^{-3}$). Moreover, theta activity in the STN peaked at response (Sw/Hit : -0.076 ± 0.042 s) when patients successfully switched, but peaked significantly after the response when they failed (Sw/Err : $+0.172 \pm 0.051$ ms; Sw/Hit vs. Sw/Err, -219 ± 39 ms; $t(8)=-5.23$; $p < 0.001$; unpaired two-tailed Student's t test). Finally, there was no difference in STN high gamma activity prior to/at the response between correct and incorrect switches, which reflected instead the upcoming motor response (Ipsilateral vs. Contralateral, Fig. S3).

Overall, this dmPFC-STN theta/high-gamma dynamic suggests that it is the dmPFC that drives STN neural activity when external cues trigger a task-switch and casts the STN as an executive structure downstream the dmPFC along the hyperdirect pathway.

Consistent with this view, we found that neural

activity in the dmPFC further encoded the anticipation of upcoming task switches (see Fig. S4A) : dmPFC’s beta activity at stimuli onset increased in proportion with the probability of switching (dmPFC : [-846 ms ; -534 ms], $\text{sum}(t(32))=59.99$, $p_c < 10^{-3}$, Fig. S4b), 500ms before the onset of the cue indicating that the rule had changed. Indeed, in our task, the probability of switch increased

with the number of previous consecutive non-switch trials, and patients implicitly used this information to anticipate switches so that switch costs were large if a switch occurred after 2-3 non-switch trials (switch cost_(2_{nsw}) = $-43 \pm 13\%$, switch cost_(3_{nsw}) = $-37 \pm 7\%$) but disappeared if it occurred after 5-6 non-switch trials (switch cost_(5_{nsw}) = $-17 \pm 14\%$, switch cost_(6_{nsw}) = $3.4 \pm 13\%$, see Fig. S4C).

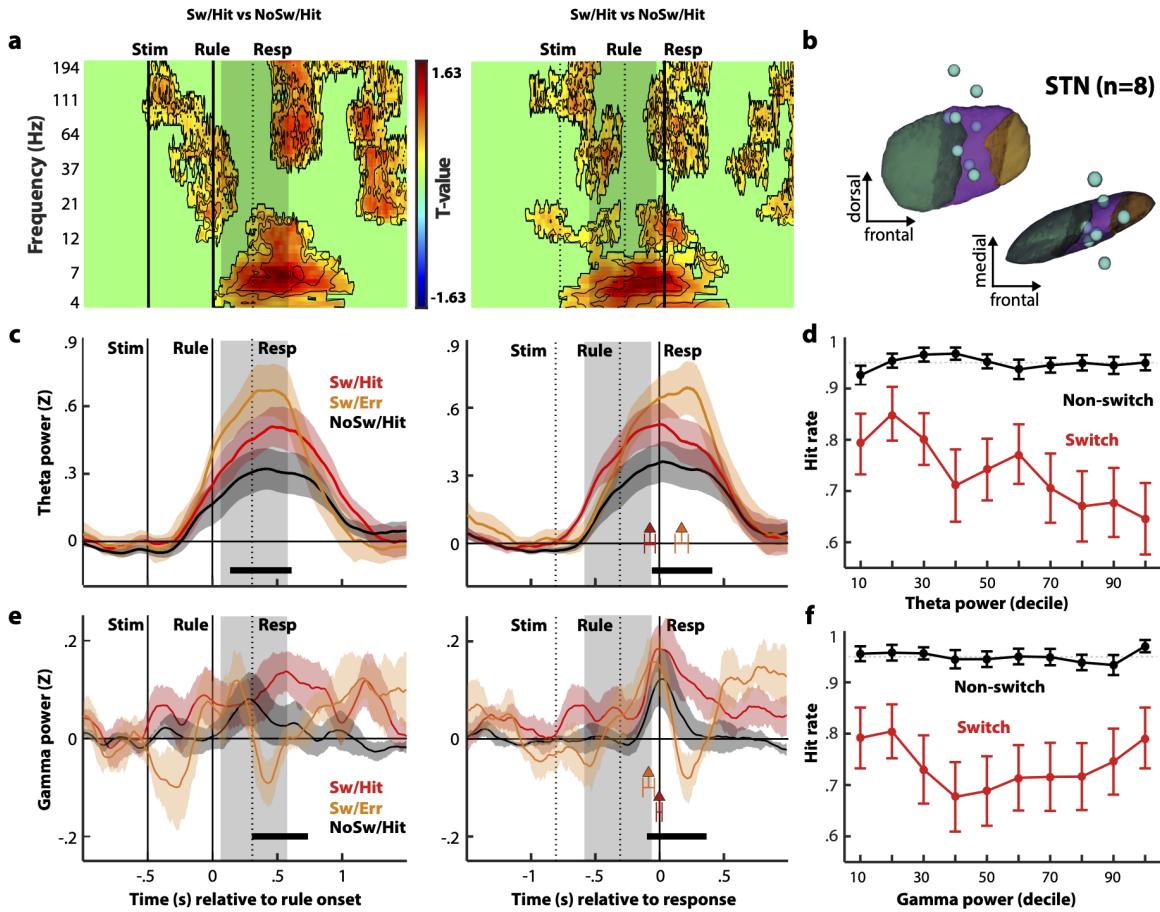


Figure 3. STN neural activity during task-switching. (a) Time-frequency analysis of neural activity time locked on rule (left panels) or on response (right panels) onset (contrasts across all STN contact-pairs; $n=24$; $p_c < 0.05$ cluster-corrected). (b) Anatomical location of STN recording locations with higher task switch related theta increase (blue dots) displaying switch-related theta activity. Each contact-pair is plotted on a 3D reconstruction of STN sensorimotor (in green), associative (in purple) and limbic (in brown) territories. (c) Time course of theta power (5-10 Hz) averaged across correct (red) switch, incorrect switch (orange) or correct non-switch (black) trials ($n=8$ STN contact-pairs). Bold traces indicate average activity and shaded areas correspond to SEM across contacts. The black horizontal rectangle at the bottom indicates time points for which the statistical contrast between incorrect and correct switch trials was significant ($p_c < 0.05$). Vertical grey shaded rectangles correspond to 95 % confidence intervals of RT (left) or rule onset (right). (d) Neuro-psychometric curves depicting the relationship between hit rate and averaged theta power (across contact-pairs) binned into deciles separately during switch and non-switch trials. Error-bars correspond to SEM across contact-pairs. (e) Time course of high-gamma power (60-200 Hz; $n=8$ dmPFC contact-pairs). (f) Neuro-psychometric curves depicting the relationship between hit rate and averaged high-gamma power (across contact-pairs) binned into

deciles separately during switch and non-switch trials.

dmPFC-STN network : trial-by-trial fluctuations in theta/high-gamma bands predict successful task switching

To explore the functional role of dmPFC-STN theta/high-gamma dynamic, we then investigated whether spontaneous trial-by-trial fluctuations in neural activity related to actual fluctuations in behavioral performances. To do so, we tested brain-behavior correlations between normalized theta or high-gamma activity and performances during switch and non-switch trials in both brain regions and for each trial type (dmPFC : Fig. 2d-f; STN : Fig. 3d-f).

In the theta band, during switch trials, there was a negative correlation between theta activity trial-by-trial fluctuations and performances, both in the dmPFC and the STN (dmPFC : Fig. 2d; $\beta_{hit\sim switch} = -0.33 \pm 0.06$; $t(13) = -5.67$, $p < 0.01$; STN : Fig. 3d; $\beta_{hit\sim switch} = -0.13 \pm 0.03$; $t(7) = -4.24$, $p < 0.01$). However, during non-switch trials, there was no influence of STN theta activity trial-by-trial fluctuations on performances, while a negative correlation between theta activity and performances was still found in the dmPFC (theta : $\beta_{hit\sim nonswitch} = -0.14 \pm 0.02$; $t(13) = -6.19$, $p < 0.01$), suggesting a functional decoupling of STN and dmPFC theta activities during non-switch trials.

In the high-gamma, we also found significant positive correlations between performances and pre-response high-gamma activity in the dmPFC during switch (Fig. 2f; $\beta_{hit\sim switch} = 0.18 \pm 0.05$; $t(8) = 3.32$, $p = 0.01$), whereas this correlation was negative during non-switch trials (Fig. 2f; $\beta_{hit\sim nonswitch} = -0.09 \pm 0.01$; $t(8) = -5.56$, $p < 0.01$). Thus, during non-switch trials, there was a negative correlation, like what was observed in its theta band (and in pre-response beta, see Fig. S5 and S6), whereas this correlation became strongly positive during switch trials, suggesting that dmPFC pre-response high gamma activity reflects a neural process selective of task-switching.

Drift diffusion model (DDM) : task switching and theta activity and the initial level of evidence

Finally, to further understand how these trial-by-trial fluctuations in neural activity influenced spontaneous fluctuations in observed behavior, we thought to use a drift-diffusion model (DDM) to disentangle behavioral variability stemming from action selection and task switching. DDMs are commonly used to model the dynamics of action selection as an accumulation of evidence over time until a certain threshold is reached³², and a response is triggered (see Fig. 4A). DDMs have four main parameters²⁸: the time of non-decision t , the initial level of evidence z , a drift rate v (the accumulation speed of the information relevant to action selection) and thresholds a , which controls the speed-accuracy tradeoff of the selection process and accounts well for its type I errors^{9,29}. Previous works have shown that switch costs could be well captured as an a priori modulation of the distance to the decision threshold³³. Thus, in our task, we expected to find a shift of the starting point for switch trials, as correct switches were associated with slower RTs and failed switches with faster RTs (fig. 1B, third column).

To test this hypothesis, we first fitted a hierarchical drift diffusion model (HDDM) to RT distributions of correct and incorrect responses from all participants³⁴ and tested which model parameter best accounted for observed switch costs (M1 model space, also included all possible parameter pairs, see Methods). We found that switch costs were best captured by a shift of the starting point (z parameter) toward the lower (erroneous) model boundary (Fig. 4B). Moreover, the sampled posterior distribution of z parameter indicated that HDDM starting point was significantly lower during switch trials ($z_{sw} = 0.23 \pm 0.06$) compared to non-switch trials ($z_{nsw} = 0.44 \pm 0.06$; $p < 0.001$; Fig. 4C).

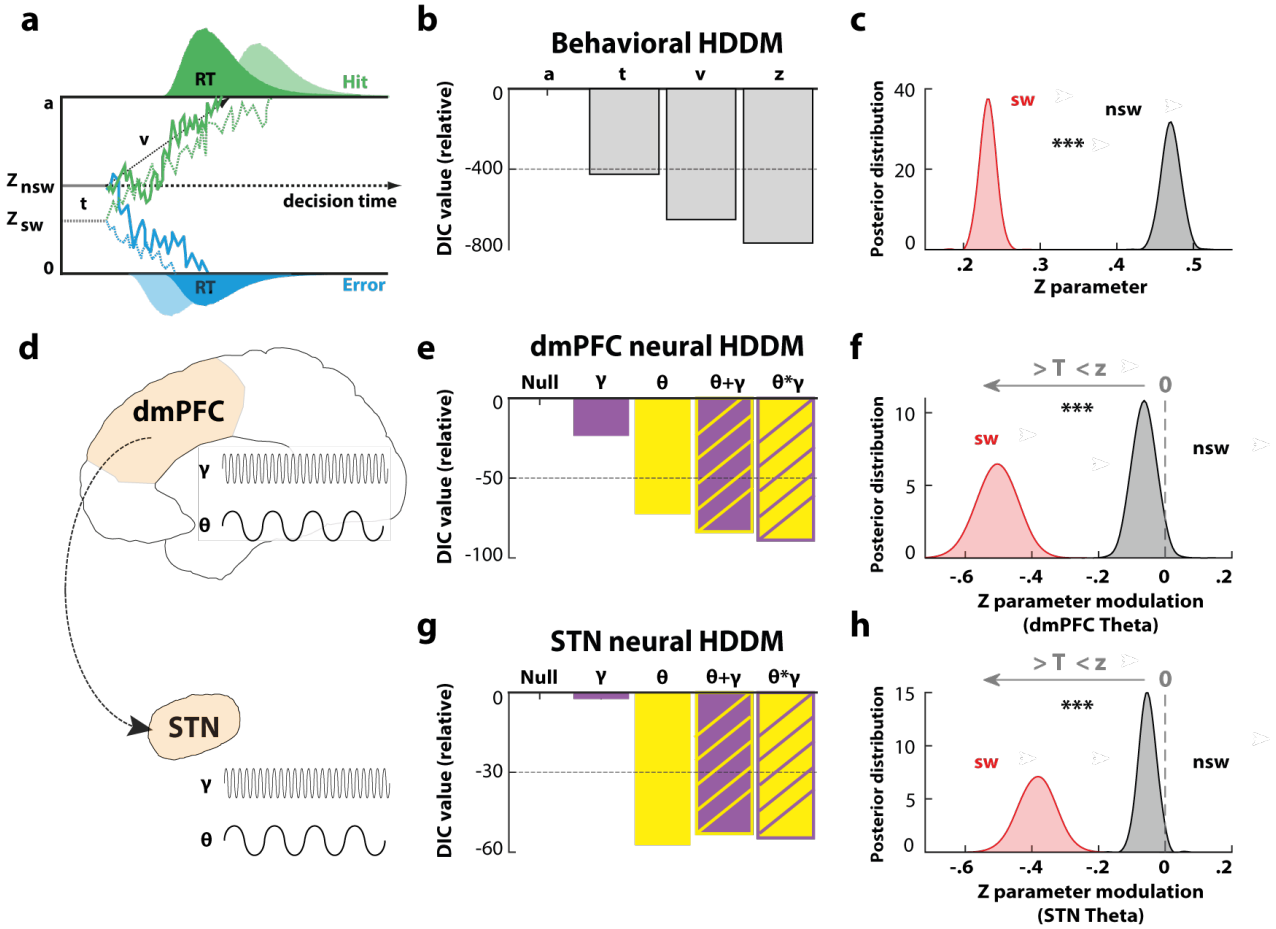


Figure 4. Task switching modelling. (a). **Drift diffusion model.** Response execution is preceded by an accumulation of evidence increasing sequentially in favor of one of the two options until a boundary is reached. The decision processes start at stimulus onset and at an initial level depending on the subject's prior beliefs. The initial level turns out to be different per trial type. (b). **Behavioral model comparison.** Relative value of the deviance information criterion (DIC) per model when considering the decision threshold model a as a reference. (c). **Behavioral model posteriors.** Probability density of the initial level of evidence values for switch and non-switch trials. The initial level of evidence is lower during switch trials in accordance with subjects' belief of an upcoming non-switch trial. The statistical difference between switch and non-switch posteriors was significant ($p < 0.01$). (d). **Spontaneous trial-by-trial activities included in the neural HDDM model space.** (e). **Neural model comparison.** Relative value of the DIC per model with a model based on a normally distributed noise as a reference. (f). **Neural model posteriors.** Probability density for the effect of theta power on the initial level of evidence z . A negative (resp. positive) regression coefficient means z decreases (resp. increases) when theta power increases. Here, the regression coefficient is negative for non-switch trials and strongly negative for switch trials. The statistical difference between switch and non-switch regression coefficient was significant ($p < 0.01$).

Next, we tested whether dmPFC and STN neural activity further modulated that initial level evidence (z). We reasoned that using band-specific neural fluctuations to adjust trial-by-trial DDM's starting point should significantly improve our model fit only if it specifically reflected switch costs, rather than a more general cognitive processes such as action selection. Hence, we built a second neu-

ral HDDM model space consisting of HDDMs with starting point modulations by all the switch-related bands identified in our previous analysis of STN and dmPFC neural activity, as well as linear and multiplicative interactions these frequency bands (M2 model space, see Methods, Fig. 4D).

In the dmPFC, the neural HDDM including

theta fluctuations as a modulator of the starting point outperformed other single-band models and was not significantly outperformed by more complex neural HDDMs including an interaction term between theta and high-gamma neural activities (see Fig. 4E). This result suggests that, in the dmPFC, theta and pre-response high-gamma neural activity do not result from a single process, but rather from two successive mental operations both involved in switching between tasks. Consistent with our other findings in the STN, the neural HDDM model including theta fluctuations as a modulator of the starting point significantly outperformed all the other neural HDDM tested (Fig. 4F). Fig. 4F-H show the posterior distribution of the regression coefficient between HDDM starting point and residual trial-by-trial power in the theta band. The significant shift of the posterior distribution toward negative correlation coefficients between the starting point and theta power (dmPFC : Fig. 4F; STN : Fig. 4H, both $p < 0.01$) is consistent with the observation that, although theta activity in the dmPFC-STN network increase on average during switch trials, too high an increase becomes detrimental to performances.

Discussion

Here, we used human iEEG recordings in the dmPFC-STN hyperdirect pathway to identify the neuro-computational mechanisms associated with task switching. We provide novel evidence on how different frequency bands in the dmPFC-STN hyperdirect pathway that are finely coordinated temporally support adaptive task-switch (1) to the point that trial-by-trial neural fluctuation were predictive of observed behavioral fluctuation (2). We also demonstrate (3) a novel neuro-computational mechanism for task-switching casting switch costs as a modulation of the starting point in a drift-diffusion process tied, in turn, to a modulation of theta power oscillations in the dmPFC-STN circuit. In the following, we successively discuss these three lines of results.

Temporally structured theta-gamma switch-relayed activity in the dmPFC-STN circuit

By contrasting neural activity between trials with and without task switching, we identified significant increases in power in the theta and high-gamma bands in the dmPFC and STN at latencies that corresponded to the timing of theoretically predicted task-switching processes (i.e., in a time window between rule onset and response execution). Previous monkey electrophysiological study found an increased neuronal spiking activity in the dmPFC-STN circuit^{30,31} just before task switches. Taken together, this suggest that a plausible neurophysiological mechanism underlying our findings would be that in the dmPFC-STN circuit, increased activity in the theta bands may be accompanied by increased spiking activity, reflected in our data as an increased activity in the high-gamma just before response.

The increased in theta activity found in our study during task-switching is consistent with previous task switching electroencephalographic studies in healthy participants^{25,27} and with previous iEEG studies of cognitive control signals at the cortical or subcortical levels^{10,13}. Interestingly, recent iEEG recordings from the cortex focused on high gamma oscillations during task switching or stroop paradigms^{23,24}, but to our knowledge, there was no previous investigation of the relative timing of theta and gamma activities in the dmPFC-STN circuit and how the timings of these neural proxies relate to behavior.

When contrasting successful and unsuccessful switching, we found that performance depended on the precise timing of theta and gamma band activities in the dmPFC-STN : neural activity peaked earlier during successful switches, in line with the temporal delay found at the level of single-cells in monkeys^{30,31}. Yet, in contrast with single-cell evidence from the group of Hikosaka, we also found that delayed neural activity during unsuccessful trials was also of larger magnitude (in both theta and gamma frequency ranges). This heightened neural activity in the dmPFC-STN network likely reflects action or error-monitoring signals that

were previous human intracerebral studies identified within this circuit^{18,35,36}. Finally, another intriguing observation was that high-gamma activity lagged significantly behind theta activity during switch hit trials, thus suggesting that dissociable temporal components of switching might be multiplexed by distinct frequency regimes in the prefronto-subthalamic circuit.

Too much or not enough? Trial-by-trial fluctuations of neural activity and behavioral variability

To better understand the respective role of theta and gamma band activities, we examined how the theta and gamma single-trial amplitudes were associated with behavioral fluctuations across trials. In the high-gamma band, pre-response fluctuations were positively associated with hit-rate. To our knowledge, little is known about the neurobehavioral associations during task switching. That said, a recent study on healthy subjects performing a task switching paradigm found that gamma activity was negatively related to subject's behavioral switch costs in the dmPFC²⁶. We can only offer trivial methodological explanations about this discrepancy between studies here, such as the electrophysiological method used (magnetoencephalography in their study vs. intracranial recordings here), the subjects studied (healthy subjects in their study vs. epileptic patients here) or differences inherent to the task-switching paradigm, or even the measure of switch cost (RT difference vs. hit rate here).

Conversely, we also found that theta activity was negatively associated with success rate on switch trials in both the dmPFC and the STN, such that while the contrast between switch and non-switch trials showed that switching was associated with an increased theta activity, the greater the increase, the lower the switch performance. This counter-intuitive finding is reminiscent from echoes a previous study showing non-linear modulations of STN oscillatory activity during perceptual decision-making, with a reversal of the function of STN low frequency activity as a function of the level of cautiousness³⁷, but there was no mechanistic explanation provided to explain this context-dependent reversal of function. In the following section, we provide such a mechanism for our data.

The initial level of evidence is modulated by task switching and theta activity

At the behavioral level, we found that switch trials were best captured by a shift of the starting point (z parameter) toward the lower (erroneous) model boundary compared to non-switch trials. In the context of a reactive task-switching paradigm inducing reliable increase of both errors and reaction time when successfully switching between rules, but also premature/fast guess errors when unsuccessful, the fact that the key DDM parameter was the initial level of evidence and the finding that this was shifted toward the lower (erroneous) model boundary during switching is consistent with the hypothesis that subjects were able to prepare the correct response ahead of knowing the rule to be used and had to inhibit this pre-selected response to reassess their choice at switch trials. Interestingly, we also found that switch probability scaled with pre-rule onset bet activity in the dmPFC, indicating that this structure actively monitored and predicted these events.

At the neural level, we compared several neurally informed DDM in which we either tested the benefit of adding theta or high gamma activity or more complex additive or multiplicative models as a factor further modulating the DDM starting point against no additional neural information. Taken together, this first approach reveal that across the dmPFC-STN circuit, the most parsimonious mechanism that explain our behavioral results is that theta activity in this circuit negatively scaled with the starting point parameter of the DDM, and that this negative correlation was significantly more pronounced during switching. In other words, when theta power increased, this pushed the starting point toward the lower (erroneous band). This mechanism thus simply explains how a moderate theta increase allowed patients to buy some time to make their decision when switching to a new rule (thus predicting longer correct responses), but also why incorrect switches were characterized by very fast reaction times, as more theta activity was observed during those trials, so that the starting point was further pushed toward the error boundary.

An obvious limitation of this study is that our data were collected from patients with neuropsych-

chiatric disorders so that disease-related factors could have influenced the neural or cognitive processes of interest. However, it was reassuring to observe that the behavior of patients and healthy subjects was remarkably similar while the neural results were consistent with the results of the animal literature^{30,31}. Another limitation is that the dmPFC and STN were recorded in two different groups of subjects, so that comparisons between brain regions should be interpreted with caution. Yet, regarding the finding of earlier peak latencies of neural activity in the dmPFC than in the STN, we note that this is consistent with the animal literature³¹ and with computational models of the cortico-basal ganglia architecture underlying task-switching³⁸. In addition, some key regions consistently found to exhibit task-switching signals (e.g., the anterior insula) are absent in our results. Examining more precisely the dynamics of task-switching signals in an extended fronto-insular-parietal task-switching network would require additional experiments across a much larger population of implanted epileptic patients performing a task-switching paradigm.

To conclude, we used intracerebral recordings in humans to specify the neural and computational mechanisms through which humans switch between rules as a function of unpredictable environmental changes. The combination of behavior, local field potentials and modeling gave unique insights into the precise functions of low and high frequency during task switching. These results are consistent with the hypothesis that activity in a loop involving the dorso-mesial prefrontal cortex and the subthalamic nucleus promotes the initial level of evidence such that an optimal level of activity is required for successful task-switching.

Methods

Patients and electrode implantation. The study was approved by local ethics committees (CPP 09-CHUG-12, study 0907 and 2011- A00083-38). (1) *OCD participants.* We included four patients (1 male; mean age 36 ± 3 years old) undergoing bilateral surgical implantation of DBS electrodes with 4 contact leads of 1.5 mm height and 0.5 mm apart (Model 3389; Medtronic, Minneapolis,

Minnesota, US) implanted in the STN to treat severe treatment-resistant OCD. These patients were enrolled for STN-DBS according to standard inclusion/exclusion criteria³⁹ and were kept on medication during the experiment (detailed clinical and demographical data are reported in Table S1-a). (2) *Epileptic participants.* Three epileptic patients (no males; mean age 32 ± 2 years old; clinical and demographical details in Table S1-b) suffering from drug-resistant focal epilepsy participated to the study. These patients underwent intracranial cortical recordings by means of stereotactically implanted depth macroelectrodes for therapeutic purposes. All target structures were selected according to clinical considerations independent from this study. We recruited patients with at least one electrode in the dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC). Nine to twenty semi-rigid macroelectrodes were implanted for each patient. Each macroelectrode had a diameter of 0.8 mm and, depending on the target structure, contained 6-18 contact leads of 2 mm wide and 1.5-4.1 mm apart (Dixi Medical, Besançon, France). All patients volunteered to participate and provided written informed consent prior to participation.

STN intracranial recordings. We performed intracranial EEG recording from quadripolar DBS electrodes bilaterally implanted in the STNs of four severe and treatment resistant OCD patients using standard clinical procedures (Neurosurgery Department of Grenoble University Hospital) 2-4 days after surgery. LFPs were recorded using temporary lead extensions connected to an EEG acquisition system (Micromed SD MRI, bandwidth 0.15-600 Hz, sampling rate 2048 Hz) before the definitive connection between the electrodes and the stimulation device. Each DBS electrode consisted of 4 contacts with a length of 1.5 mm, separated by 0.5 mm (macro-electrode 3389, Medtronic, Minneapolis, US). We used the tip of the left electrode as reference and computed offline the bipolar derivations between the 3 adjacent pairs of contacts of each electrode to minimize the contribution of sources outside the STN to LFPs. In this study, we only report results based on bipolar derivations because it allows for better signal artifacts removal and achieve high spatial resolution (about 3mm) by cancelling out contributions of distant sources, which spread

equally to adjacent recording sites.

STN electrode localization. We reconstructed STN contact locations using a 3D histologic atlas of the basal ganglia warped onto a pre-surgery T1 weighted MRI co-registered to a post-surgery 3D helical TDM (Yelnik 2007, Bardinet 2009). By analogy with tract tracing data from previous monkey studies (Yelnik 2007), this atlas distinguishes 3 functional territories in the STN : posterior/sensorimotor (green in Fig. 2b), intermediate/associative (purple), and anterior/limbic parts (brown). STN contacts shown in fig. 2b are in between the two contacts used for computing the bipolar derivations.

dmPFC intracranial recordings. Cortical recordings were performed using video-EEG monitoring systems that allowed for simultaneous recording of 128 depth-EEG channels sampled at 512 Hz. Acquisitions were made with Micromed (Treviso, Italy) system and online band-pass filtering from 0.1 to 200 Hz. Data were acquired using a referential montage with reference electrode chosen in the white matter. Before analysis, all signals were re-referenced to their nearest neighbor on the same electrode, yielding a bipolar montage.

dmPFC electrode localization. The electrode contacts were localized and anatomically labeled using the IntraAnat Electrodes software⁴⁰. Briefly, the pre-operative anatomical MRI (3D T1 contrast) and the post-operative image with the sEEG electrodes (3D T1 MRI or CT scan), obtained for each patient, were co-registered using a rigid-body transformation computed by the Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12)⁴¹ software. The gray and white matter volumes were segmented from the pre-implantation MRI using Morphologist as included in BrainVisa. The electrode contact positions were computed in the native and MNI referential using the spatial normalization of SPM12 software. Coordinates of recording sites were then computed as the mean of the MNI coordinates of the two contacts composing the bipole. For each patient, cortical parcels were obtained for the MarsAtlas⁴². Each electrode contact was assigned to the gray or white matter and to an anatomical parcel by taking the most frequent voxel label in a sphere of 3 mm radius around each contact center. Note that data

from both hemispheres were collapsed to improve statistical power. Contact-pairs were assigned to the dmPFC region of interest if they belonged to either the caudal dorsomedial PFC or to the rostromedial PFC in the MarsAtlas parcellation scheme.

Behavioral task. We administered a task-switching paradigm adapted from Isoda and Hikosaka (2010; Fig. 1a). The task included four to five sessions of 200 trials. Each trial started with two colored squares (yellow/pink) randomly displayed on each side (left/right) of a white central square for 500ms before revealing the ongoing rule (white central square turning either yellow or pink during 200ms to indicate the current target color). Patients indicated their response (left/right with a gamepad Logitech F310S) within a 1000 ms interval by pressing one of two buttons with the index of the corresponding hand. Presentation of visual stimuli and acquisition of behavioral data were performed on a PC (19 inch TFT monitor with a refresh rate of 60 Hz) using presentation software (v14.1; Neurobehavioral systems, Albany, CA). In addition, a time pressure was used to encourage speeded response; it was initially set to 500ms. This time window was adaptively adjusted by 40ms steps according to patients' responses : it was shortened after successful switches, increased after failed switches and could not be inferior to 300ms. Trials ended with a 1.5s feedback screen displayed immediately after the response or after 1000 ms in the absence of response to indicate the response time and score of the patient using green fonts if the response was correct or a red font if it was incorrect. The score was incremented (decremented) by 1 after each successful (erroneous) non-switch trial and by 5 after each successful (erroneous) switch trial. This procedure ensured that speed and accuracy were balanced : time pressure promoted speeded response while our reward policy promoted high accuracy throughout the task. In between trials, a white square was displayed centrally for fixation (1-1.5s). The rule (yellow/pink) randomly changed after 2 to 6 trials, so that there were 50 switch trials (and 200 non-switch trials) per session. We trained the patient prior to the recording session. First, we provided written instructions and, if necessary, reformulated them orally to ensure they were understood. Then, patients performed a training session of 20 trials (5 switch and 15 non-

switch trials) that was eventually followed by a longer training session (maximum 200 trials) to ensure that the patient felt comfortable with the task.

Behavioral analyses. Statistical analyses were performed with Matlab Statistical Toolbox (Matlab R2018a, The MathWorks, Inc., USA). All means are reported along with the standard error of the mean. Trials were excluded from further behavioral and electrophysiological analyses if patients responded before rule onset, if they took more than one second to respond or in the case of response omission.

Intracranial EEG analyses. iEEG data were first epoched from -3000ms before rule onset to 3000 ms after rule onset. Time-frequency analyses were carried out using the Fieldtrip toolbox for Matlab. Spectral analyses were analyzed in two distinct frequency ranges using a multitaper approach. For the lower frequencies (4-32 Hz), we used adaptive temporal window lengths shifted in steps of twenty ms while fixing the number of cycles (6 cycles and 3 tapers per window. Conversely, for higher frequencies (32-200 Hz), we used a time window length of 187.5 ms shifted in steps of twenty ms with an adaptive number of tappers (4 to 31 tapers : the number of tappers decreased with increasing frequency). This approach uses a constant number of cycles across frequencies up to 32Hz (hence a time window whose duration decreases when frequency increases), and a fixed time window with an increasing number of tappers above 32Hz to obtain more precise power estimates by adaptively increasing smoothing at high frequencies. Spectral power was log-transformed to improve Gaussianity of the data, which allowed us to use standard parametric tests to assess the statistical significance of the observed effects. Theta (5-10 Hz) or high-gamma (60-200 Hz) activity time-courses were extracted by averaging spectral powers (in dB). Theta and gamma activities were normalized (Z-scored) using a [-1500 to -500 ms before rule onset].

Analyses of switch hit compared to non-switch hit trials in the time-frequency domain (Fig. 2a and 3a). For each contact, we computed the unpaired difference in frequency powers at each time step (in the -3000 to 3000 ms relative to rule onset) for every frequency (4-200 Hz) between correct switch vs/ correct non-switch trials. We then computed the

corresponding T-values, which we averaged across contacts and participants for each region of interest (dmPFC or STN). Statistical inferences were performed with a corrected for multiple comparison (corrected p values, noted $pc < 0.05$; Bonferroni-Holmes Family-Wise-Error corrections at the cluster level; $n=150$ permutations within contacts, $n=50000$ permutations between contacts).

Selection of task-responsive contact-pairs. For each frequency band of interest (theta or high-gamma), we first selected contact-pairs exhibiting a significant switch-related activity. Switch responsive contact-pairs were identified by (1) extracting the (5-10 Hz) or (60-200 Hz) single-trial power averaged in the time windows during which there was a significant cluster-corrected increase of power time locked to the rule during correct switch trials relative to non-switch trials (dmPFC : [-150 – 560 ms]; STN : [0 – 1100 ms]). We next used these power estimates to contrast for each contact theta or high-gamma power during switch vs. non-switch trials (student unpaired t-test thresholded at $p < 0.05$). All dmPFC contact pairs displaying a significant effect for each frequency band were kept for further analyses whereas we kept only one contact per hemisphere for the STN (choosing the highest T-value among the three contact-pair for each hemisphere).

Analyses of switch error compared to switch hit trials in theta or high-gamma bands (Fig. 2c;2e;3c;3e). For each task-responsive contact, we next computed the unpaired difference in powers at each time step (in the -3000 to 3000 ms relative to rule onset) between incorrect switch vs/ correct switch trials. We then computed the corresponding T-values, which we averaged across contacts and participants for each region of interest (dmPFC or STN). Statistical inferences were performed with a corrected for multiple comparison (corrected p values, noted $pc < 0.05$; Bonferroni-Holmes Family-Wise-Error corrections at the cluster level; $n=150$ permutations within contacts, $n=50000$ permutations between contacts).

Analyses of theta or gamma activity expressed in percentile and hit rate within each trial type (Fig. 2d;2f;3d;3f). For each contact located within our regions of interest, we first sorted theta (or high-gamma) activity into 10 bins. Across the trials wi-

thin each bin, we then computed for each trial type the accuracy. We then regressed neural activity (expressed in percentiles) and behavioral accuracy separately for each trial type (switch or non-switch trials) for each contact to extract a beta estimate for each contact and each frequency band of interest. We then tested across all contact-pairs within a given ROI (dmPFC or STN) and for each frequency (theta or high-gamma) and for each trial-type (switch or non-switch) whether the regression estimates (slopes) were reliably different from the chance level (two-tailed one-sample t-tests).

Drift diffusion models

DDM with behavioral data. We fit participant’s choices with the drift diffusion model considering the upper and lower boundaries are accounted for hit and error trials. We used Python 2.7 and the hddm module 34 to launch all the model fitting. The first step of our hddm analysis was to modelize behavioural results. For this purpose, we considered each parameter fluctuation as a possible explanation of the difference of reaction time and error rate observed between switch and non-switch trials. Once the DIC compares, it results that a fluctuation of the initial level of evidence is the best explanation of RT and ER difference. We express it as follow :

$$z = k_0 + k_1.Task \quad (M1)$$

also described with patsy as :

$$z \sim 1 + C(condition)$$

when considering a, t, v constant and independent to task condition (switch or non-switch). Here, k_0 and k_1 are coefficients with k_0 equivalent to the intercept and Task refers to the trial type (0 for non-switch, 1 for switch). We generated a chain of 150 000 samples of which the first 100 000 samples were discarded. Thus we obtain a final chain of 50 000 samples and the posterior of all parameters [a,t,v,z] for each subject and for the group. We checked traces of model parameters, their autocorrelation and the model convergence (see supplementary material). The posterior gives information about the probability density for each parameter. So, we can deduce the likelier values and simulate a dataset only based on the modeling (see supplementary ma-

terial).

DDM with neural data. In a second step, we analysed neuro-computational effects during the task. We consider the neural fluctuation through trials and add this information to the previous model. We use the mean value of the power during a specific time window as reflecting the neural state of each trial. We define the initial level of evidence as follow :

$$z = k_0 + k_1.\theta_{(sw/nsw)} \quad (M2)$$

also described with patsy as :

$$z \sim 1 + \theta : C(condition)$$

where k_0 and k_1 are coefficients, θ the mean power for the frequency range [5-10] Hz. k_0 acts as an intercept and represents the reference value of the initial level of evidence calculated for all the trials. k_1 is the coefficient of regression associated with θ which is assigned a certain distribution for switch trials and another for the non-switch trials. Here, we generated a chain of 150 000 samples of which the first 100 000 samples were discarded. Thus, we obtain a chain of 50 000 samples. This time, we calculated the posterior of all parameters for the group only in order to facilitate model convergence. Indeed, we widely increase the complexity of the model by adding the neural coefficient of regression. To calculate θ value, we used the theta single trial estimation means during the significant increase time window (Fig. 2c and 4c). It gives us a theta estimation per trials which we normalized by subtracting the mean value and dividing by the standard deviation per subject and per trial type^{37,43}.

Data and code availability

The data that support the findings of this study and the custom code used to generate the figures and statistics are available from the lead contact (JB) upon request.

Acknowledgments

This work benefited from University Grenoble Alpes ‘Investissements d’Avenir’ program (ANR-17-CE37-0018; ANR-18-CE28-0016; ANR-13-TECS-0013) awarded to JB and from an ‘Agence Nationale

de la Recherche' young investigator grant awarded to PD (ANR-21-CE37-0004-01). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript. We thank all the patients who participated to the study and Grenoble Teaching Hospital epilepsy, psychiatry and neurosurgery clinical teams for their support.

Author Contributions

JB designed the experiment and collected the data. JB, PD, JY, SFV and ML provided preprocessing scripts and anatomical location of dmPFC/STN sites. ML, JB and PD performed the data analysis. MP, PK and SC did the clinical investigation. ML, PD and JB wrote the manuscript. All the authors discussed the results and commented on the manuscript.

Declaration of Interests

The authors declare no competing financial interests.

References

1. Monsell, S. Task switching. *Trends in Cognitive Sciences* 7, 134–140 (2003).
2. Sakai, K. Task Set and Prefrontal Cortex. *Annual Review of Neuroscience* 31, 219–245 (2008).
3. Isoda, M. & Hikosaka, O. Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nature Neuroscience* 10, 240–248 (2007).
4. Isoda, M. & Hikosaka, O. Role for Subthalamic Nucleus Neurons in Switching from Automatic to Controlled Eye Movement. *Journal of Neuroscience* 28, 7209–7218 (2008).
5. Greenhouse, I., Gould, S., Houser, M. & Aron, A. R. Stimulation of contacts in ventral but not dorsal subthalamic nucleus normalizes response switching in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 51, 1302–1309 (2013).
6. Pasquereau, B. & Turner, R. S. A selective role for ventromedial subthalamic nucleus in inhibitory control. *eLife* 6, (2017).
7. Aron, A. R. & Poldrack, R. A. Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition : Role of the Subthalamic Nucleus. *J. Neurosci.* 26, 2424–2433 (2006).
8. Forstmann, B. U. et al. Striatum and pre-SMA facilitate decision-making under time pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 17538–17542 (2008).
9. Herz, D. M., Zavala, B. A., Bogacz, R. & Brown, P. Neural Correlates of Decision Thresholds in the Human Subthalamic Nucleus. *Current Biology* 26, 916–920 (2016).
10. Zavala, B. et al. Cognitive control involves theta power within trials and beta power across trials in the prefrontal-subthalamic network. *Brain* 141, 3361–3376 (2018).
11. Sheth, S. A. et al. Human dorsal anterior cingulate cortex neurons mediate ongoing behavioural adaptation. *Nature* 488, 218–221 (2012).
12. Zavala, B. et al. Human Subthalamic Nucleus Theta and Beta Oscillations Entrain Neuronal Firing During Sensorimotor Conflict. *Cerebral Cortex* bhv244 (2015) doi :10.1093/cercor/bhv244.
13. Kelley, R. et al. A human prefrontal-subthalamic circuit for cognitive control. *Brain* 141, 205–216 (2018).
14. Smith, E. H. et al. Widespread temporal coding of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 22, 1883–1891 (2019).
15. Kühn, A. A. et al. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain* 127, 735–746 (2004).
16. Swann, N. 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. *Journal of Neuroscience* 29, 12675–12685 (2009).
17. Swann, N. C. et al. Roles for the pre-supplementary motor area and the right inferior frontal gyrus in stopping action : Electrophysiological responses and functional and structural connectivity. *NeuroImage* 59, 2860–2870 (2012).
18. Bastin, J. et al. Inhibitory control and error monitoring by human subthalamic neurons. *Translational Psychiatry* 4, e439 (2014).
19. Benis, D. et al. Subthalamic nucleus activity dissociates proactive and reactive inhibition in patients with Parkinson's disease. *NeuroImage* 91,

- 273–281 (2014).
20. Benis, D. et al. Response inhibition rapidly increases single-neuron responses in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson’s disease. *Cortex* 84, 111–123 (2016).
21. Wessel, J. R., Waller, D. A. & Greenlee, J. D. Non-selective inhibition of inappropriate motor-tendencies during response-conflict by a fronto-subthalamic mechanism. *eLife* 8, e42959 (2019).
22. Mosher, C. P., Mamelak, A. N., Malekmohammadi, M., Pouratian, N. & Rutishauser, U. “Distinct roles of dorsal and ventral subthalamic neurons in action selection and cancellation.” (2020) doi :10.1101/2020.10.16.342980.
23. Tang, H. et al. Cascade of neural processing orchestrates cognitive control in human frontal cortex. *eLife* 5, e12352 (2016).
24. ter Wal, M. et al. Human stereoEEG recordings reveal network dynamics of decision-making in a rule-switching task. *Nat Commun* 11, 3075 (2020).
25. Cooper, P. S. et al. Frontal theta predicts specific cognitive control-induced behavioural changes beyond general reaction time slowing. *NeuroImage* 189, 130–140 (2019).
26. Proskovec, A. L., Wiesman, A. I. & Wilson, T. W. The strength of alpha and gamma oscillations predicts behavioral switch costs. *NeuroImage* 188, 274–281 (2019).
27. McKewen, M. et al. Dissociable theta networks underlie the switch and mixing costs during task switching. *Hum Brain Mapp* 42, 4643–4657 (2021).
28. Schmitz, F. & Voss, A. Decomposing task-switching costs with the diffusion model. *Journal of Experimental Psychology : Human Perception and Performance* 38, 222–250 (2012).
29. Herz, D. M. et al. Distinct mechanisms mediate speed-accuracy adjustments in cortico-subthalamic networks. *eLife* 6, (2017).
30. Isoda et Hikosaka - 2007 - Switching from automatic to controlled action by m.pdf.
31. Isoda et Hikosaka - 2008 - Role for Subthalamic Nucleus Neurons in Switching .pdf.
32. Pedersen, M. L., Frank, M. J. & Biele, G. The drift diffusion model as the choice rule in reinforcement learning. *Psychon Bull Rev* 24, 1234–1251 (2017).
33. Mansfield, E. L., Karayanidis, F., Jamadar, S., Heathcote, A. & Forstmann, B. U. Adjustments of Response Threshold during Task Switching : A Model-Based Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of Neuroscience* 31, 14688–14692 (2011).
34. Wiecki, T. V., Sofer, I. & Frank, M. J. HDDM : Hierarchical Bayesian estimation of the Drift-Diffusion Model in Python. *Front. Neuroinform.* 7, (2013).
35. Bastin, J. et al. Direct Recordings from Human Anterior Insula Reveal its Leading Role within the Error-Monitoring Network. *Cereb. Cortex* 27, 1545–1557 (2017).
36. Fu, Z. et al. Single-Neuron Correlates of Error Monitoring and Post-Error Adjustments in Human Medial Frontal Cortex. *Neuron* 101, 165-177.e5 (2019).
37. Herz, D. M., Zavala, B. A., Bogacz, R. & Brown, P. Neural Correlates of Decision Thresholds in the Human Subthalamic Nucleus. *Current Biology* 26, 916–920 (2016).
38. Wiecki, T. V. & Frank, M. J. A computational model of inhibitory control in frontal cortex and basal ganglia. *Psychological Review* 120, 329–355 (2013).
39. Mallet, L. et al. Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive–Compulsive Disorder. *N Engl J Med* 359, 2121–2134 (2008).
40. Deman, P. et al. IntraAnat Electrodes : A Free Database and Visualization Software for Intracranial Electroencephalographic Data Processed for Case and Group Studies. *Frontiers in Neuroinformatics* 12, (2018).
41. Ashburner, J. Computational anatomy with the SPM software. *Magnetic Resonance Imaging* 27, 1163–1174 (2009).
42. Auzias, G., Coulon, O. & Brovelli, A. MarsAtlas : A cortical parcellation atlas for functional mapping : MarsAtlas. *Human Brain Mapping* 37, 1573-1592 (2016).
43. Cavanagh, J. F. et al. Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold. *Nat Neurosci* 14, 1462–1467 (2011).

Supplementary materials

Table S1-a : Clinical and demographical characteristics of OCD patients

ID	Sex	Age	Hand laterality	Duration of symptoms	Number of STN bipoles	YBOCS	OCD specificity
ocd-1	F	31	NA	24	6	34	checking
ocd-2	H	46	NA	26	6	33	checking, ordering
ocd-3	F	36	R	18	6	25	aggressive, contamination, washing
ocd-4	F	32	R	20	6	30	checking

Table S1-b : Clinical and demographical characteristics of epileptic patients

ID	Sex	Age	Hand laterality	Duration of symptoms	Total number of bipoles	Number of dmPFC bipoles	Epileptic Foci
epi-1	F	30	L	20	88	11	Right dorsolateral frontal lobe
epi-2	F	37	R	29	104	9	Left opercular behind Brocca's area
epi-3	F	31	R	21	88	13	Right frontal

Table S2-a : Behavioral performances per patients

ID	Number of trials				ANOVA of RTs		Unpaired T-test of RT(swh/nsw)		
	swh	swe	nsw	nsw	F(type*accu)	p	RT(swh-nsw) (ms)	T	p
ocd-1	127	65	715	67	F(1,970)=29,79	6,11E-08	86	T(840)=6,37	3,16E-10
ocd-2	96	31	567	15	F(1,705)=35,23	4,59E-09	131	T(661)=7,08	3,62E-12
ocd-3	154	33	748	22	F(1,953)=31,69	2,37E-08	72	T(900)=6,92	8,34E-12
ocd-4	121	66	719	59	F(1,961)=68,18	4,90E-16	143	T(838)=10,84	0,00E+00
epi-1	51	47	361	35	F(1,490)=7,10	8,00E-03	70	T(410)=4,82	2,07E-06
epi-2	54	41	350	31	F(1,473)=6,53	1,09E-02	84	T(402)=4,79	2,32E-06
epi-3	59	23	294	27	F(1,399)=23,52	1,77E-06	106	T(351)=4,57	6,84E-06

ID	Unpaired T-test of RT(swe/nsw)			HR (sw/nsw)		
	RT(swe-nsw) (ms)	T	p	HR(sw-nsw) (%)	X ²	p
ocd-1	-59	T(130)=-4,42	2,08E-05	-25	84	4,63E-20
ocd-2	-204	T(44)=-3,33	0.0018	-22	82	1,43E-19
ocd-3	-118	T(53)=-4,02	1,83E-04	-15	61	6,45E-15
ocd-4	-86	T(123)=-3,27	0.0014	-28	103	3,96E-24
epi-1	2,48	T(80)=0.14	0.89	-39	87	1,17E-20
epi-2	-1,78	T(70)=-0.061	0.95	-35	73	1,55E-17
epi-3	-133	T(48)=-5,39	2,12E-06	-20	23	1,48E-06

Table S2-b : Behavioral performances per group

Group	ANOVA of RTs		Paired T-test of RT(swh/nsw)			Paired T-test of RT(swe/nsw)			Paired T-test of HR (sw/nsw)		
	F(type*accu)	p	RT (ms)	T	p	RT (ms)	T	p	HR (%)	T	p
Patient	F(1,24)=15,12	7E-04	99±11	T(6)=9,14	1E-04	-86±28	T(6)=-3,07	2E-02	-26±3	T(6)=-8,09	1E-04
Control	F(1,36)=15,91	3E-04	84±12	T(9)=6,83	8E-05	-60±22	T(9)=-2,74	2E-02	-26±4	T(9)=-7,09	6E-05

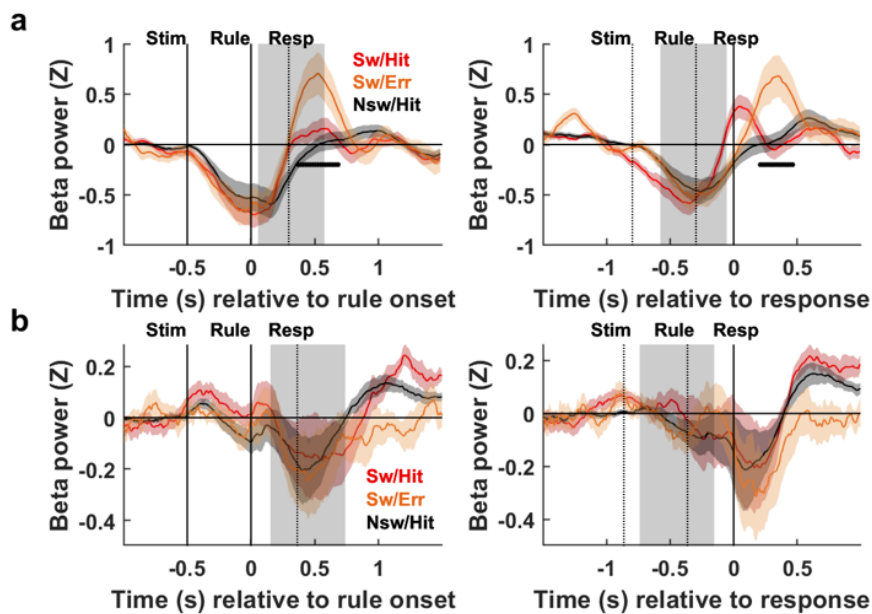


Figure S1 : Beta time course in the dmPFC and the STN

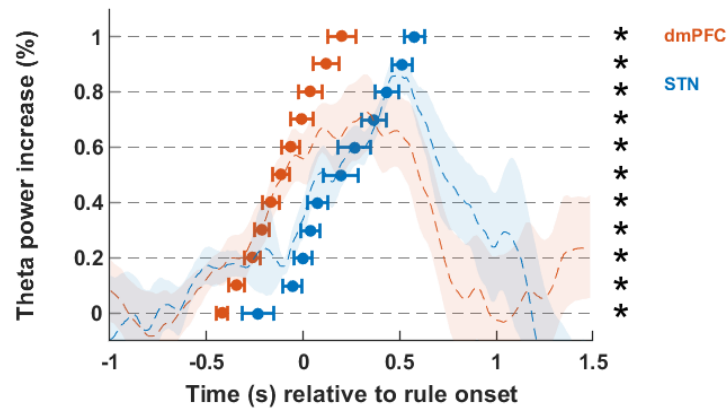


Figure S2 : Task switch related theta increase in the dmPFC and the STN

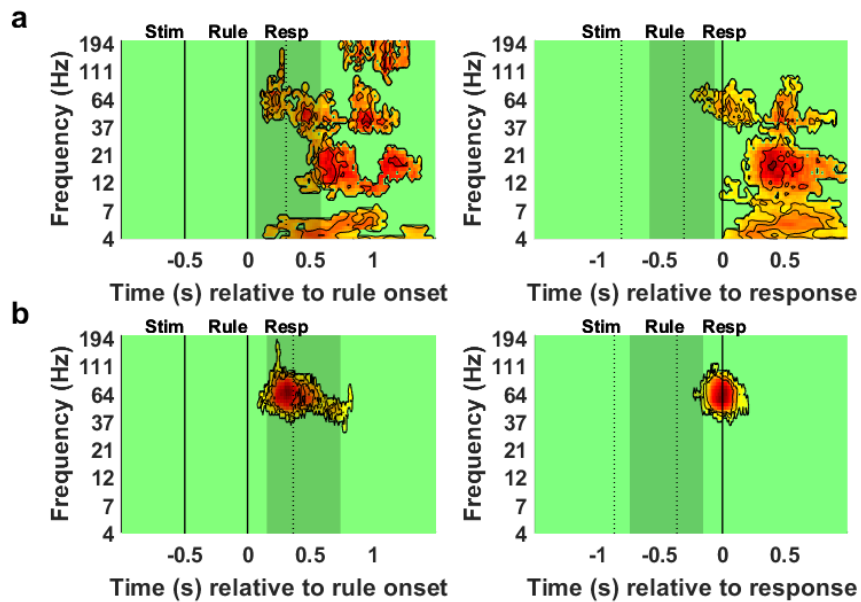


Figure S3 : Contrast ILCL in the dmPFC and the STN

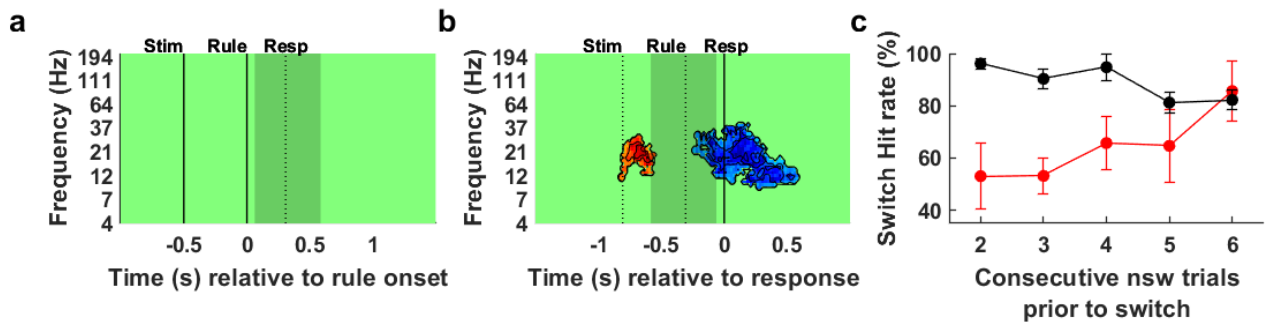


Figure S4 : dmPFC encoding the anticipation of upcoming switches

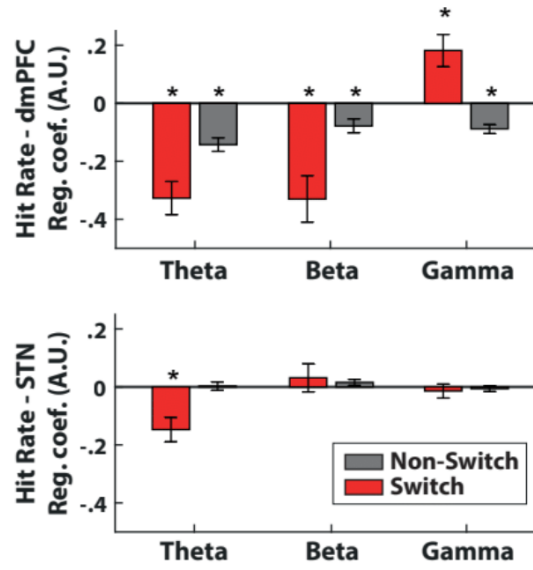


Figure S5 : A summary of relations between hit rate and frequencies bands

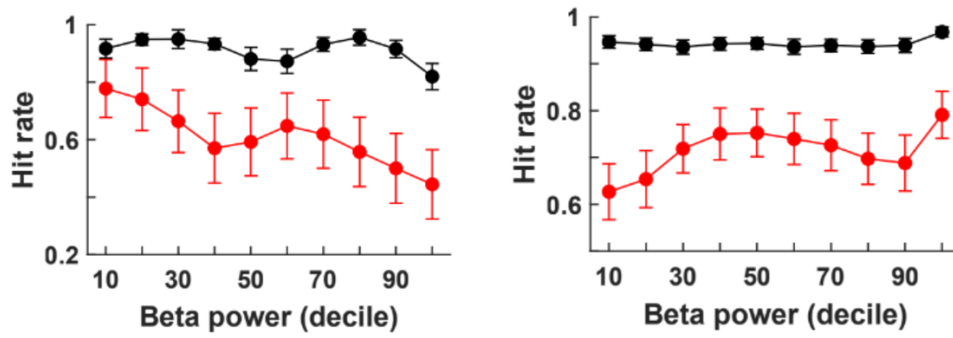


Figure S6 : Neuro-psychometric curves depicting the relation between hit rate and averaged beta in the dmPFC (left) and the STN (right)

Projet 2

Brain-wide sequence of theta modulations orchestrate switch between rules in the human cortex

Maëva Laquittaine¹, Jiri Hammer², Petr Marusic², Sylvain Rheims³, Lorella Minotti^{1,4}, Philippe Kahane^{1,4}, Philippe Domenech⁵⁻⁶, Julien Bastin^{*1}

¹ Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, Grenoble Institut Neurosciences, GIN, F-38000 Grenoble, France

² Neurology Department, 2nd Faculty of Medicine, Charles University, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

³ Functional Neurology and Epileptology Department, Hospices Civils de Lyon and Université de Lyon, Lyon, France

⁴ Neurology Department, University Hospital of Grenoble, Grenoble, France

⁵ Institut du Cerveau, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Paris, France

⁶ Institut de Neuromodulation, Groupe Hospitalo-Universitaire Paris, Psychiatrie et Neurosciences, Université Paris Cité, Paris, France

* Correspondence : julien.bastin@univ-grenoble-alpes.fr

Abstract

Previous work showed that critical task switching processes are orchestrated by a prefronto-parietal network. However, when task switches are associated with motor reprogramming, switch between rules can hardly be distinguished from action inhibition and selection. Here, we investigated the neural mechanisms through which human switch between task rules. Intracerebral EEG data were collected in a group of participants ($n = 26$), while they were performing a reactive task-switching paradigm during which rule updating and action selection were temporally dissociated. We found that task switching was associated with increased theta band (5-10 Hz) activity compared to non-switch trials across the neocortex. In contrast to classic models of executive control, we found that switch-related increase in theta power peaked first in the temporal and parietal cortices before propagating to the anterior insula and then to the anterior cingulate cortex. Moreover, these action-selection independent task-rule signals correlated with reaction times. These findings provide empirical support for dissociable timings and functions of the cingulo-insular and parieto-prefrontal areas associated with rule reconfiguration processes.

Keywords : task-switching ; action selection ; theta oscillations ; intracranial electroencephalography

Introduction

Switching from one task to another in order to adapt to the constraints of our environment is part of our daily routine and has been studied for decades in psychology and neuroscience^{1,2}. Switching typically involves increased errors and longer reaction times at the behavioral level. Yet, the cascade of neural signals underlying our ability to switch tasks and whether and how these signals are associated with behavioral signatures of switch-

ing remain poorly understood.

Functional neuroimaging studies have shown that an extensive network of frontal, insular and parietal regions are activated during task switching³⁻⁵. However, the respective roles of the different nodes of this network are less well established⁶ and to remove this lock requires on the one hand to better distinguish the cognitive processes underlying the switch cost by using experimental paradigms adapted to this purpose and on

the other hand to better characterize the neural dynamics underlying these processes. Previous attempts to better delineate the temporal components of task switching at the neural level either relied on animal electrophysiological studies⁷⁻⁹. Single-cell evidence from animal studies revealed that neuronal activity in pre-SMA or within the lateral frontal cortex was consistent with stimulus-response reconfiguration process occurring well before motor execution. At the oscillatory level, it remains unclear at which frequency regime precise task-rule updating processes are implemented since previous studies either documented a modulation in the theta (5-10 Hz) range⁷ or in the beta (20-40 Hz) range⁹. Nevertheless, because of the limited spatial sampling inherent to single-cell studies, it is hardly possible to simultaneously record several brain regions within the task-switching network. More critically, some areas such as the anterior insular cortex remains to be explored with electrophysiological methods during switching. Although a recent study performed intracerebral recordings in human participants while participants realized a rule-switching task¹⁰, this study did not specifically examine the switching processes per-se (i.e., contrasting switch and repeat trials), but rather explored how left vs. right decisions could be decoded from their neural data-set.

In summary, to clarify the neural mechanisms underlying switching processes, ordinary neuroimaging tools do not achieve the required high spatiotemporal resolution. For example, functional magnetic resonance

imaging (fMRI), which has been mainly used in humans during task switching paradigms, is characterized by limited temporal resolution. Conversely, classic single-cell studies in animals are limited because it remains very challenging to sample a large number of brain regions simultaneously. We therefore preferentially exploited scarce direct stereo-electroencephalographic data from deep electrodes implanted before surgery in a group of 26 patients with refractory epilepsy, while participants performed a task-switching paradigm designed to dissociate task switching from action selection processes. The goals of our analytical approach were 1) to identify brain regions in which neural activities were related to task switching by contrasting trials with and without rule switches, and 2) to examine whether fluctuations in neural activities between trials were associated with switch costs.

Results

Participants performed a reactive task-switching paradigm while intracranial electroencephalographic activity (iEEG) was recorded through depth electrodes implanted before epilepsy surgery (n=26 participants; 5 participants were excluded based on behavioral performances criterion, see method). To assess behavioral performance from healthy controls, a control experiment also included another group of 16 healthy controls. Demographical and clinical data are reported in the Table S1.

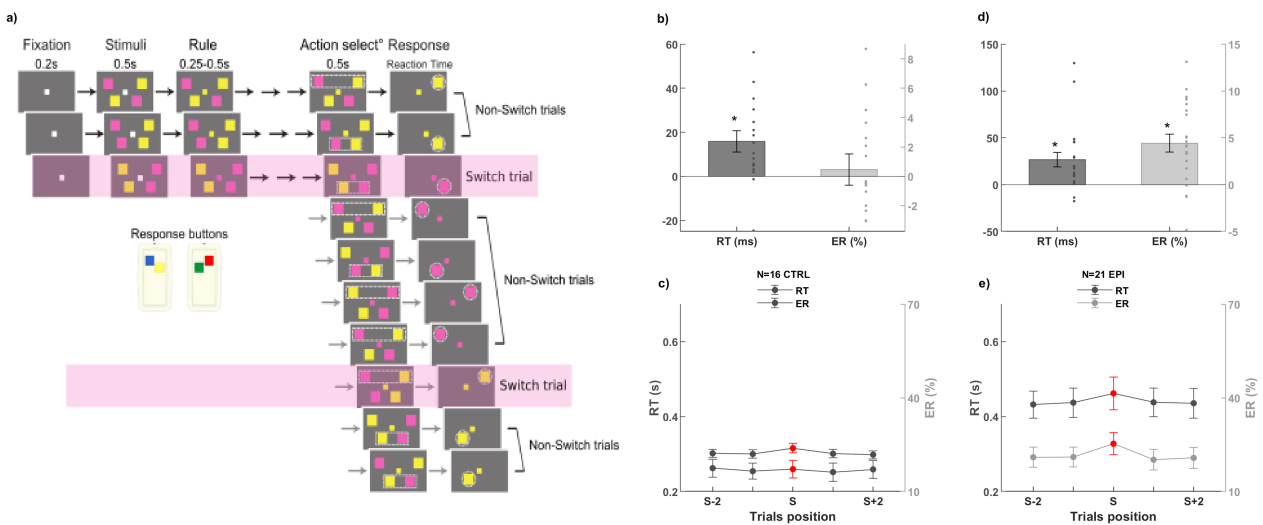


Figure 1. Behavioral task and results. (a) **Task switching paradigm.** Subject had to indicate which stimulus was matching the color rule once the action selection stimulus was displayed. **Switch costs from healthy participants (b-c) and from epileptic patients (d-e)** S : switch trials (in red). Error-bars indicate mean and SEM between participants.

Each trial started with a fixation screen during 200 ms (see Fig. 1a). Next, four colored squares appeared on screen during 500 ms. These four squares corresponded to two pairs of squares, each pair being located either at the top or at the bottom of the screen. Each pair was composed of two colored squares (one yellow and one pink square) located on the left or right side of the screen. During this 500 ms stimulus period, the central fixation square remained white. Then, the rule color was updated on each trial for a variable duration (between 200 up to 500 ms) so that the color of the square located at screen center became either pink or yellow to indicate the color rule of the current trial. At this stage, participants could therefore monitor the current rule (the target color), but not the action they would had to perform. Finally, the target cue-pair (top or bottom) that had to be used to select the appropriate response was displayed until participants responded.

Behavioral performances

We first compared reaction times between trial type (switch vs. non-switch). This revealed a significant switch cost (Fig. 1b-e), as expected : subjects exhibited longer reaction times during switch trials compared to non-switch trials (epileptic participants : switch cost : 27 ± 8 ms, $t(20)=3.43$; $p < 0.05$; healthy participants : 16 ± 5 ms, $t(15)=3.25$; $p < 0.05$). Furthermore,

epileptic patients made more errors during switch trials (4.24 ± 0.97 %, $t(20)=4.57$; $p < 0.05$), whereas success rate remained constant across experimental conditions for healthy subjects (healthy participant switch cost : 0.45 ± 1.06 %, $t(15)=0.42$; $p=0.68$). Yet, since patients and control participants were not matched in age, gender or education, this between group difference should be interpreted with caution.

Intracerebral investigation of task-switching signals

The next step was to establish a link between rule switching and intracerebral electroencephalographic signals (iEEG) by contrasting switch hit trials and non-switch hit trials neural activities. The iEEG dataset included a total of 3820 recording sites (bipolar montage, see Methods) acquired from 26 patients. For each patient, recording sites were localized within the native anatomical brain scan and labeled according to MarsAtlas11 parcellation scheme ($n=46$ parcels) which was slightly modified to distinguish three parcels within the insula (dorsal and ventral anterior insula and posterior insula) using the atlas of Destrieux 12, thus resulting a total of 48 parcels (see Methods). Among these areas, 40 regions ($n = 3014$ sites) with at least 10 recording sites recorded across at least three patients were retained in the electrophysiological analyses (see Methods).

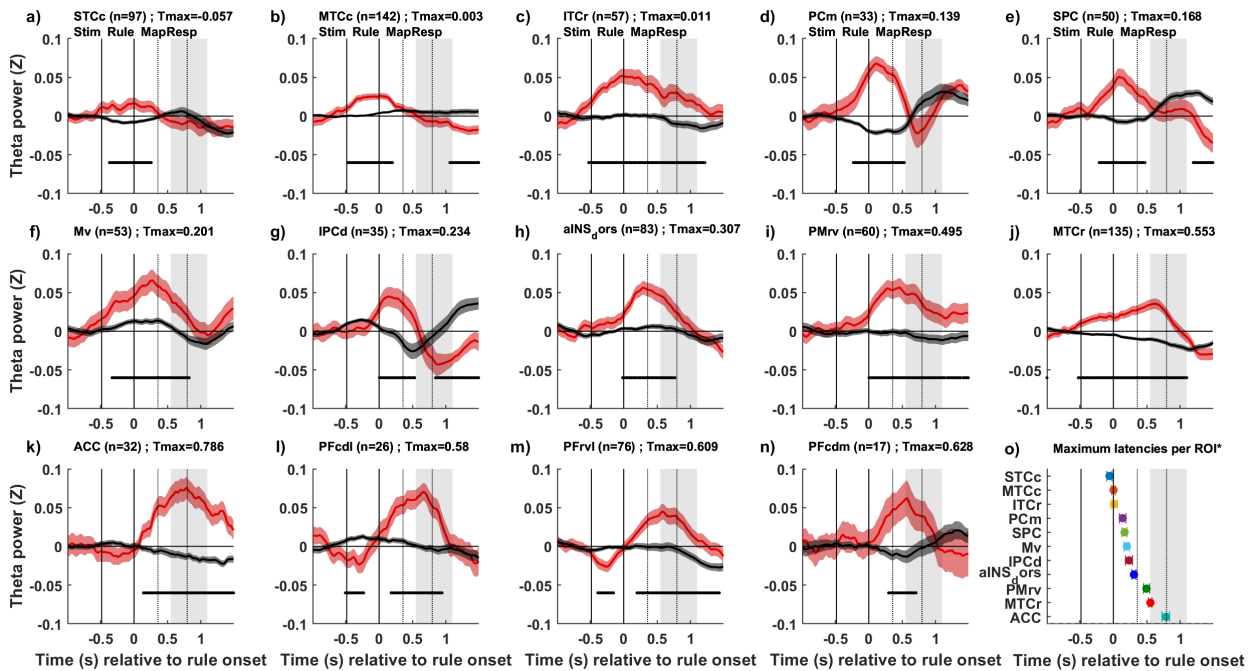


Figure 2. Neural activity (theta band power in the 5-10 Hz) associated with switching. (a-n) Time course of theta power (5-10 Hz) averaged across recordings sites within each brain regions of interest (ROI) separately for correct switch (red) and correct non-switch (black) trials. Bold traces indicate average activity and shaded areas correspond to SEM across sites per ROI. The black horizontal rectangle at the bottom indicates time points for which the statistical contrast between switch and non-switch trials was significant ($p_{corrected} < 0.05$). Vertical grey shaded rectangles correspond to 95 % confidence intervals of RT. (o) Theta power peak latencies for behaviorally linked ROI (i.e., PFcdl, PFrvl and PFcdm were excluded from this panel). Error bars indicate the averaged latency and the SEM across sites for each ROI.

In order to identify the regions and frequency regimes for which dissociable activity between switch and non-switch trials could be detected, we compared these two classes of trials in the time-frequency domain for each recording site. We next statistically assess the significance at the ROI level by contrasting against chance the TF activities across all sites for each ROI. Because preliminary inspection of such a complex data-set revealed a prominent increase of activity in the theta (5-10 Hz) band, we also extracted theta band for each recording site to investigate the time course of these signals in all ROI. In the following, we focused on 14 brain regions ($n = 896$ recording sites) for which a significant increase of theta (5-10 Hz) power was observed in a time window starting around the rule cue and ending at the action selection cue (see Figure S2).

Dynamics of theta band (5-10 Hz) power across the task switching circuit

We next investigated the precise time-courses of theta activity for switch hit trials and non-switch hit trials in all the 14 regions classified as a function of the dynamics of theta activity during switch hit trials (Figure 2). First, we found that theta activity emerged in temporal regions, reaching a maximum (Peak latencies, T_{max} , see Figure 2) even before the rule updating process in the caudal superior temporal cortex (Mars Atlas parcel name : STCc), and at very fast latencies in the caudal middle temporal cortex (MTCc) and the rostral inferior temporal cortex (ITCr). Similarly, an early increase of theta power activity starting from stimulus onset and peaking 100 to 200 ms after rule onsets in the medial parietal and superior parietal cortex (PCm and SPC), and in the ventral motor cortex (Mv). Because for all these six brain regions the onset of theta activity is clearly related to the stimulus onset occurring 500 ms before rule onset, we speculate that these

theta band responses likely reflects preparatory attentional processes.

Secondly, another set of parietal, insular and prefrontal regions were characterized by an increased theta activity which onset was time-locked to rule-updating and peaking 200-300 ms after the rule in the dorsal intraparietal cortex (IPCd) and in the dorsal anterior insula (daINS) and 500-800 ms after the rule in rostro-ventral premotor (PMvr) or anterior cingulate sites (ACC).

Although we did also observe increased theta band activity during switching in lateral and mesial prefrontal sites (in the PFcdl, the PFrvl, the PFcdm), with theta peaks occurring at 600 ms post rule onsets, the lack association between theta activity and switch costs during switching speak against a critical role of these areas during our task.

Trial-by-trial fluctuations in theta band associated with switch costs

To explore the role of theta power fluctuation, we analyzed the correlation between theta power fluctuation shortly after the rule onset (in a 200ms window) and the hit rate and reaction time separately for switch and non-switch trials for each recording site. The most reliable association was that using a post-rule 200 ms averaged theta activity as a neural proxy of rule-reconfiguration process, we found that in 10 out of 14 identified areas, there was a significant association with success rate during switching ($n=9$ positive associations in temporo-parietal-insular areas and 1 negative association in ACC). Conversely, there were negative associations between theta activity and RT in only four brain regions (medial parietal, inferior and middle temporal and ACC, see Figure 3).

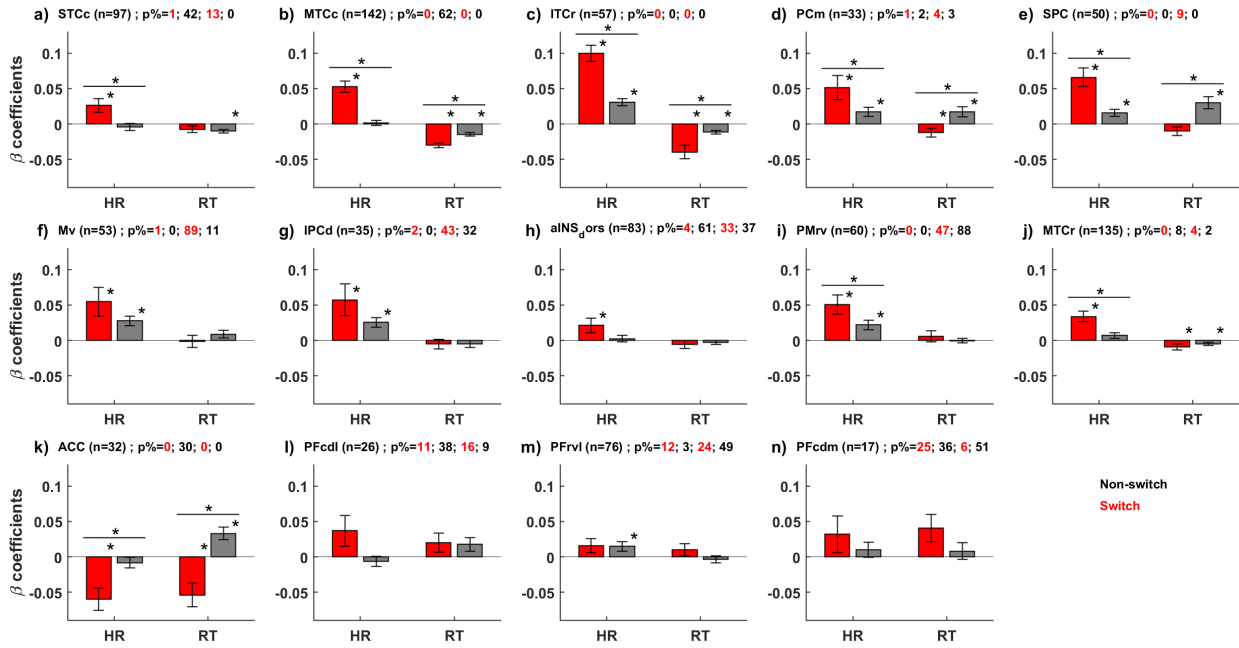


Figure 3. Associations between behavioral performance and theta power (a-n) Correlation coefficients between theta power changes and hit rate for switch trials (red) and non-switch trials (gray) and reaction time of switch trials (red) and non-switch trials (gray). Bars indicate the mean and errorbar the SEM.

Discussion

The aim of the present study was twofold. We first wanted to introduce an experimental manipulation that varied the task switching processes independently from response-related processes such as action selection, preparation and execution. Second, we wanted to clarify the frequency regime, timing and precise functions of the cortical regions related to cognitive processes associated with rule updating and switch costs. We found that (1) reliable switch costs were observed at the behavioral level, (2) surprisingly short-latency switching signals were observed in the temporal cortex and (3) temporal and functional differences could be identified within the parieto-insular-prefrontal switching network. In the following, we successively discuss these findings and the main limitations of this intracerebral investigation of task switching.

The new paradigm we developed aimed at better temporally isolating the signals related to the rule re-configuration processes. To do this, we designed a task during which the display of the rule allowed subjects to know the color of the target stimulus, but not the action to be performed, which was revealed few hundreds of milliseconds later. This procedure therefore allowed subjects to reconfigure the rule and then to select the

appropriate response sequentially. At the behavioral level, reaction times and error rates were higher on switch trials than on non-switch trials. Notice that a crucial aspect of this paradigm was the time allowed for subjects to reconfigure the rule. Pilot experiments showed that beyond 500 ms given to subjects to reconfigure the rule, the switch cost tended to disappear. We therefore sought a compromise in order to be able to observe a significant switch cost on the one hand, while preserving on the other hand a time window uncontaminated by processes linked to the selection of the appropriate action, which left us with a time interval of between 250 and 500 ms. It is thus in this time interval that we then focused our electrophysiological analyses to identify the neural processes associated with rule-reconfiguration processes.

Comparison of neural activities measured during switch vs. non-switch trials revealed a large number of regions showing an increase in theta activity (5-10 Hz) at the time of the rule display and preceding the display of the cue allowing subjects to select the action to perform. Yet, the dynamics of these regions led us to propose two separable group of brain areas. To investigate the neural dynamics, we focused on individual electrodes for which the theta activity of switch trials was significantly higher than non-switch trials, and we used individual peak latency of each electrode as a proxy

to study across areas how the switching signals propagated.

This analytical approach revealed a first group of temporo-parietal regions showing a stronger theta activity on switch trials at early peak latencies; qualitative inspection of the traces revealed that theta onsets were apparently more related to the onset of stimuli just after the fixation cross. This type of early neural activity could correspond to top-down attentional processes preparatory to rule switching that have previously been demonstrated in frontal cortex in monkeys in the same frequency regime⁷.

A second group of regions including the anterior insula, anterior cingulate cortex, and premotor and prefrontal regions were characterized by increased theta activity around the ruler display. Interestingly, the activities of the insular and cingulate cortex were distinct in at least two ways in this study. This is important because in many neuroimaging studies, these two regions are co-activated so that their respective functions remain highly debated⁵. On the one hand, the activities of the daINS significantly preceded that of ACC. This finding is consistent with previous neuroimaging¹³ or electrophysiological data¹⁴ showing with Granger analyses a causal outflow from aINS to ACC. On the other hand, while neural activity was positively related to reaction time during switching in the insula, we observe the reverse association in ACC. Taken together, this demonstrates that the timing and association with behavior was dissociable between daINS and ACC during our task. Finally, the other prefrontal regions (PFcdl, Pfrvl, Pfdm) did not show significant associations with behavioral data during the switch trials, and thus seem less critically involved in this paradigm.

This study has the limitations inherent in any human intracerebral investigation in which access to unique electrophysiological data is only possible in the clinical setting of epilepsy, making it difficult to generalize the results to control subject populations. However, it is reassuring that the frequency regime identified in our study is similar to that studied in electroencephalography studies in healthy subjects¹⁵ or in animals⁷. Another limitation is that this technique only partially improves on the very limited spatial characterizing animal single neuron studies that typically investigated one brain region per study, as in intracerebral studies, about only 1% of the brain volume is sampled by depth electrodes contacts for each participant^{16,17}. To counterbalance this low spatial sampling, we included a large number of participants compared to standards in the intracerebral literature (n=26 participants) so that we could

analyze brain regions with >12 contacts. The statistical approach is also a perennial debate in intracerebral studies, as random-effect approaches across subjects are hardly applicable due to the number of subjects that would be needed and the difficulty to access these rare datasets. However, good practice is to at least check that the documented effects can be observed across multiple subjects or to use mixed models in which electrodes are nested within subjects^{18,19} instead of fixed effect approaches^{20,21}.

In summary, we used human intracerebral data to test the theoretical principle that rule updating processes could be rapidly processed independently from action reprogramming processes in the human brain and could be related to trial-to-trial variation of participants' switching performance. We found that theta band activity rapidly increased at rule onset and that even using a very short (200 ms) time window to extract rule-related activity, we were able to identify positive association between neural and behavioral switch cost data in a large number of brain regions. Further research is needed to further examine the precise functions across the extended brain network which rapid dynamics is associated with task switching we have identified here thanks to intracerebral data.

Methods

Patients and electrode implantation. (1) *Epileptic participants.* We included 26 epileptic patients (12 males; mean age 31 ± 2 years old; clinical and demographical details in Table S1-a) suffering from drug-resistant focal epilepsy participated to the study. These patients underwent intracranial cortical recordings by means of stereotactically implanted depth macroelectrodes for therapeutic purposes. All target structures were selected according to clinical considerations independent from this study. Each macroelectrode had a diameter of 0.8 mm and, depending on the target structure, contained 6-18 contact leads of 2 mm wide and 1.5-4.1 mm apart (Dixi Medical, Besançon, France). All patients volunteered to participate and provided a written informed consent prior to participation. (2) *Healthy control participants.* We recruited 16 healthy volunteers (3 males; mean age 27 ± 2 years old; demographical details in Table S1-b).

Intracranial recordings. Cortical recordings were performed using 128 depth-EEG channels sampled at 512 Hz. Acquisitions were made with Micromed system and with a band-pass filtering from 0.1 to 200 Hz. Data were acquired using a referential montage with reference electrode chosen in the white matter. Before analysis, a

bipolar montage was generated with the nearest neighbor electrode as reference.

Electrode localization. The electrode contacts were localized and anatomically labeled using the IntrA-nat Electrodes software. Briefly, the pre-operative anatomical MRI (3D T1 contrast) and the post-operative image with the sEEG electrodes (3D T1 MRI or CT scan), obtained for each patient, were co-registered using a rigid-body transformation computed by the Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12)³⁹ software. The gray and white matter volumes were segmented from the pre-implantation MRI using Morphologist as included in BrainVisa. The electrode contact positions were computed in the native and MNI referential using the spatial normalization of SPM12 software. Coordinates of recording sites were then computed as the mean of the MNI coordinates of the two contacts composing the bipole. For each patient, cortical parcels were obtained for the MarsAtlas.

Behavioral task. We administered a task-switching paradigm adapted from Isoda and Hikosaka (2010; Fig. 1a). The task included six sessions with a variable number of trials from 192 to 288 trials. Each trial started with four colored squares (yellow/pink) randomly displayed on the four positions (left-up / left-down / right-up / right/down) of a white central square for 500ms before revealing the ongoing rule (white central square turning either yellow or pink during 250ms to 500ms indicate the current target color). Then a horizontal white box indicated the localization of the expected response. Patients indicated their response (left/right with a gamepad Logitech F310S) within a 2000 ms interval by pressing one of four buttons. Presentation of visual stimuli and acquisition of behavioral data were realized with the Psychtoolbox and Matlab. In addition, a time pressure was used to encourage speeded response; it was initially set to 500ms. This time window was adaptively adjusted according to the averaged reaction over trials. It was shortened after successful switches, increased after failed switches and could not be inferior to 200ms. The score was incremented (decremented) by 1 after each successful (erroneous) non-switch trial and by 4 after each successful (erroneous) switch trial. This procedure ensured that speed and accuracy were balanced: time pressure promoted speeded response while our reward policy promoted high accuracy throughout the task. In between trials, a white square was displayed centrally for fixation (200ms). The rule (yellow/pink) randomly changed after 2 to 6 trials, so that there were 50 switch trials (and 150, 200 or 250 non-switch trials depending on the volatility) per session. We trained the

patient prior to the recording session. First, we provided written instructions and, if necessary, reformulated them orally to ensure they were understood. Then, patients performed a training session of 100 trials (25 switch and 75 non-switch trials).

Behavioral exclusion criteria. The following exclusion criteria were applied to behavioral data. If a subject has a negative switch cost for the reaction time and a non-significantly positive switch cost for the error rate, the data were excluded. Based on these criterion, the behavioral data of five epileptics subjects were discarded. It turns out that was the data from patients who wanted to stop it during the experiment (n=1) or who misunderstood the task (n=4): when we observed a low response rate or a constantly long reaction time regardless trials type resulting in an unbalance speed accuracy relation. Conversely, all other data have one or both dimensions (RT, ER) of the switch cost positive and if there is only one, it is a significantly positive one. Statistical analyses were performed with Matlab Statistical Toolbox (Matlab R2018a, The MathWorks, Inc., USA).

Intracranial EEG analyses. iEEG data were first epoched from -4000ms before rule onset to 4000 ms after rule onset. Time-frequency analyses were carried out using the Fieldtrip toolbox for Matlab. Spectral analyses were analyzed in two distinct frequency ranges using a multi-taper approach. For the lower frequencies (4-32 Hz), we used adaptive temporal window lengths shifted in steps of 20 ms while fixing the number of cycles (6 cycles and 3 tapers per window). Conversely, for higher frequencies (32-200 Hz), we used a time window length of 187.5 ms shifted in steps of 20 ms with an adaptive number of tappers (4 to 31 tapers: the number of tappers decreased with increasing frequency). This approach uses a constant number of cycles across frequencies up to 32Hz (hence a time window whose duration decreases when frequency increases), and a fixed time window with an increasing number of tapers above 32Hz to obtain more precise power estimates by adaptively increasing smoothing at high frequencies. Spectral power was log-transformed to improve Gaussianity of the data, which allowed us to use standard parametric tests to assess the statistical significance of the observed effects. Theta (5-10 Hz) activity time-courses were extracted by averaging spectral powers (in dB).

Analyses of theta band time courses maximum latencies. First we looked for the maximum value and position reached by the average theta power time courses per ROI. Then, we deduced a [-500; 500ms] window around this position and looked for the maximum value

and position for each channels. We deduced the corresponding latencies per channels and the averaged latency per region.

Analyses of theta activity expressed in percentile and behavioral performances correlation. For each contact located within our regions of interest, we first sorted theta activity into 10 bins. Across the trials within each bin, we then computed for each trial type the accuracy and reaction time. We then regressed neural activity (expressed in percentiles) and behavioral parameters separately for each trial type (switch or non-switch trials) for each contact to extract a beta estimate per contact and per condition. We then tested across all contact-pairs within a given ROI and for each trial-type (switch or non-switch) whether the regression estimates (slopes) were reliably different from the chance level (two-tailed one-sample t-tests).

References

1. Monsell, S. Task switching. *Trends in Cognitive Sciences* 7, 134–140 (2003).
2. Hikosaka, O. & Isoda, M. Switching from automatic to controlled behavior : cortico-basal ganglia mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences* 14, 154–161 (2010).
3. Dosenbach, N. U. F. et al. A Core System for the Implementation of Task Sets. *Neuron* 50, 799–812 (2006).
4. Brass, M. & Cramon, D. Y. von. Decomposing Components of Task Preparation with Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Cognitive Neuroscience* 16, 609–620 (2004).
5. Menon, V. & Uddin, L. Q. Saliency, switching, attention and control : a network model of insula function. *Brain Structure and Function* 214, 655–667 (2010).
6. Hyafil, A., Summerfield, C. & Koehlin, E. Two Mechanisms for Task Switching in the Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience* 29, 5135–5142 (2009).
7. Phillips, J. M., Vinck, M., Everling, S. & Womelsdorf, T. A Long-Range Fronto-Parietal 5- to 10-Hz Network Predicts ‘Top-Down’ Controlled Guidance in a Task-Switch Paradigm. *Cerebral Cortex* 24, 1996–2008 (2014).
8. Isoda, M. & Hikosaka, O. Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex. *Nature Neuroscience* 10, 240–248 (2007).
9. Buschman, T. J., Denovellis, E. L., Diogo, C., Bullock, D. & Miller, E. K. Synchronous Oscillatory Neural Ensembles for Rules in the Prefrontal Cortex. *Neuron* 76, 838–846 (2012).
10. ter Wal, M. et al. Human stereoEEG recordings reveal network dynamics of decision-making in a rule-switching task. *Nat Commun* 11, 3075 (2020).
11. Auzias, G., Coulon, O. & Brovelli, A. MarsAtlas : A cortical parcellation atlas for functional mapping : MarsAtlas. *Human Brain Mapping* 37, 1573–1592 (2016).
12. Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A. & Halgren, E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage* 53, 1–15 (2010).
13. Sridharan, D., Levitin, D. J. & Menon, V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, 12569–12574 (2008).
14. Bastin, J. et al. Direct Recordings from Human Anterior Insula Reveal its Leading Role within the Error-Monitoring Network. *Cereb. Cortex* 27, 1545–1557 (2017).
15. Cooper, P. S. et al. Frontal theta predicts specific cognitive control-induced behavioural changes beyond general reaction time slowing. *NeuroImage* 189, 130–140 (2019).
16. Lachaux, J. P., Rudrauf, D. & Kahane, P. Intracranial EEG and human brain mapping. *Journal of Physiology-Paris* 97, 613–628 (2003).
17. Parvizi, J. & Kastner, S. Promises and limitations of human intracranial electroencephalography. *Nat Neurosci* 21, 474–483 (2018).
18. Cecchi, R. et al. Intracerebral mechanisms explaining the impact of incidental feedback on mood state and risky choice. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.06.01.446610> (2021) doi :10.1101/2021.06.01.446610.
19. Kucyi, A. et al. Electrophysiological dynamics of antagonistic brain networks reflect attentional fluctuations. *Nat Commun* 11, 325 (2020).
20. Lopez-Persem, A. et al. Four core properties of the human brain valuation system demonstrated in intracranial signals. *Nat Neurosci* (2020) doi :10.1038/s41593-020-0615-9.
21. Gueguen, M. C. M. et al. Anatomical dissociation of intracerebral signals for reward and punishment prediction errors in humans. *Nat Commun* 12, 3344 (2021).

Supplementary materials

Table S1-a : Clinical and demographical characteristics of epileptic patients

Subject ID	Sex	Age	Hand laterality	Duration of symptoms
epi-1	F	37	R	26
epi-2	M	41	R	26
epi-3	F	25	L	4
epi-4	M	41	R	29
epi-5	M	38	R	4
epi-6	F	42	R	---
epi-7	F	30	R	---
epi-8	M	21	R	7
epi-9	F	17	R	---
epi-10	M	20	R	5
epi-11	M	31	R	9
epi-12	M	39	R	20
epi-13	M	33	R	13
epi-14	F	31	R	26
epi-15	M	26	R	10
epi-16	F	19	L	3
epi-17	F	32	R	21
epi-18	M	27	R	3
epi-19	F	25	L	12
epi-20	F	20	R	---
epi-21	F	50	R	---
epi-22	M	22	L	6
epi-23	F	25	L	12
epi-24	M	38	R	3
epi-25	F	20	R	---
epi-26	F	52	R	---

Table S1-b : Clinical and demographical characteristics of healthy controls

Subject ID	Sex	Age	Hand laterality
ctrl-1	F	22	R
ctrl-2	M	24	R
ctrl-3	F	28	R
ctrl-4	F	28	R
ctrl-5	F	23	L
ctrl-6	F	33	R
ctrl-7	M	30	L
ctrl-8	F	50	R
ctrl-9	F	26	R
ctrl-10	M	23	R
ctrl-11	F	36	R
ctrl-12	F	20	R
ctrl-13	F	21	R
ctrl-14	F	20	R
ctrl-15	F	22	R
ctrl-16	F	23	R

Table S2 : Parcel bipoles cluster of epileptic patients

1) THETA BAND ACTIVATION (*)				2) POSITIVE TF CLUSTER			
Parcel	Nchan	Nsub	Npoint	Parcel	Nchan	Nsub	Npoint
ACC	32	7	719	aINS_vent	65	12	673
aINS_dors	83	15	1333	Hippocampus	91	15	507
IPCd	35	6	2061	IPCv	99	14	1036
ITCr	57	13	2006	ITCm	51	9	1125
MTCc	142	12	2709	MCC	24	7	1222
MTCr	135	12	3381	Mdl	99	13	1331
Mv	53	11	2310	Mdm	31	4	3960
PCm	33	7	1532	OFCv	51	8	1058
PFcdl	26	7	1098	PCC	41	12	678
PFcdm	17	5	1561	PFCvm	70	8	860
PFrvl	76	13	1283	PFrd	53	10	1097
PMrv	60	17	1930	PFrdli	38	7	1752
SPC	50	7	2011	PFrdls	66	10	966
STCc	97	17	361	PFrm	24	5	366
				pINS_dors	93	13	545
				pINS_vent	113	20	352
				PMdl	65	13	2598
				Sdl	66	9	297
				Sdm	32	6	779
				SPCm	32	5	1030
				STCr	60	13	582
				Sv	76	10	524

3) NEGATIVE TF CLUSTER				5) PASSIVE BIPOLES			
Parcel	Nchan	Nsub	Npoint	Parcel	Nchan	Nsub	Npoint
ICC	23		509	OFCvm	26	4	530
OFCvl	39	7	639	PMdm	22	3	5614
				Caudate	3	2	0
				Putamen	27	7	0
				VCrm	62	9	0
				Accumbens	0	0	--
				Pallidium	0	0	--
				Thalamus	0	0	--

4) SIGN REVERSAL TF CLUSTER			
Parcel	Nchan	Nsub	Npoint
Amygdala	32	7	306
Cu	43	6	782
VCcm	60	10	625
VCl	152	11	2640
VCs	70	9	716

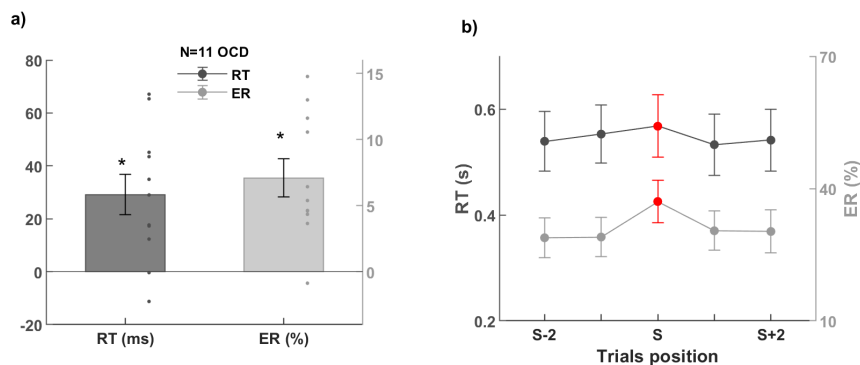


Figure S1 : Behavioural results of OCD patients

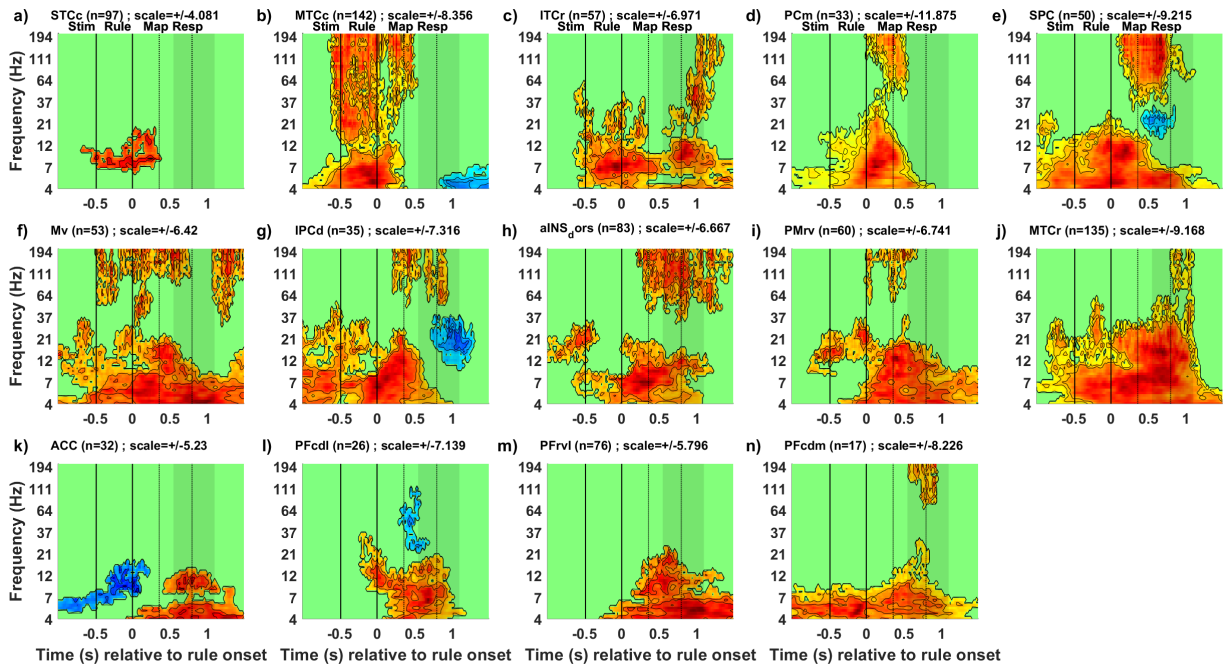


Figure S2 : Time-frequency analysis of neural activity time locked at rule onset

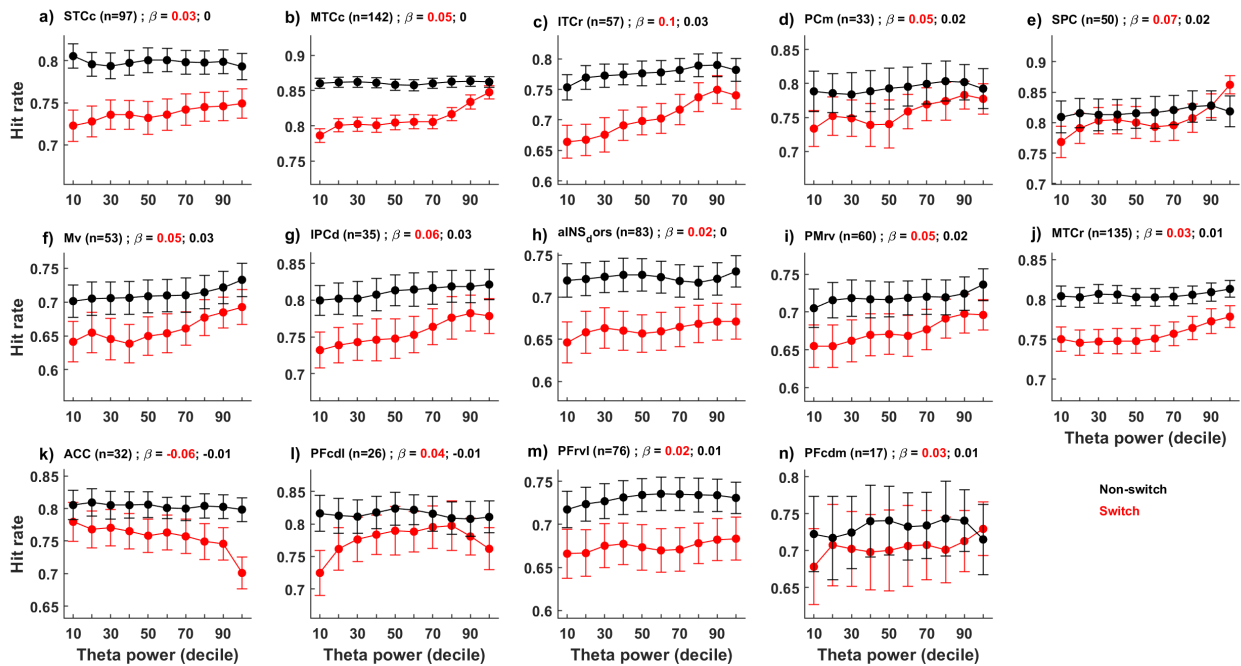


Figure S3 : Neuro-psychometric curves depicting the relation between hit rates and averaged theta per deciles

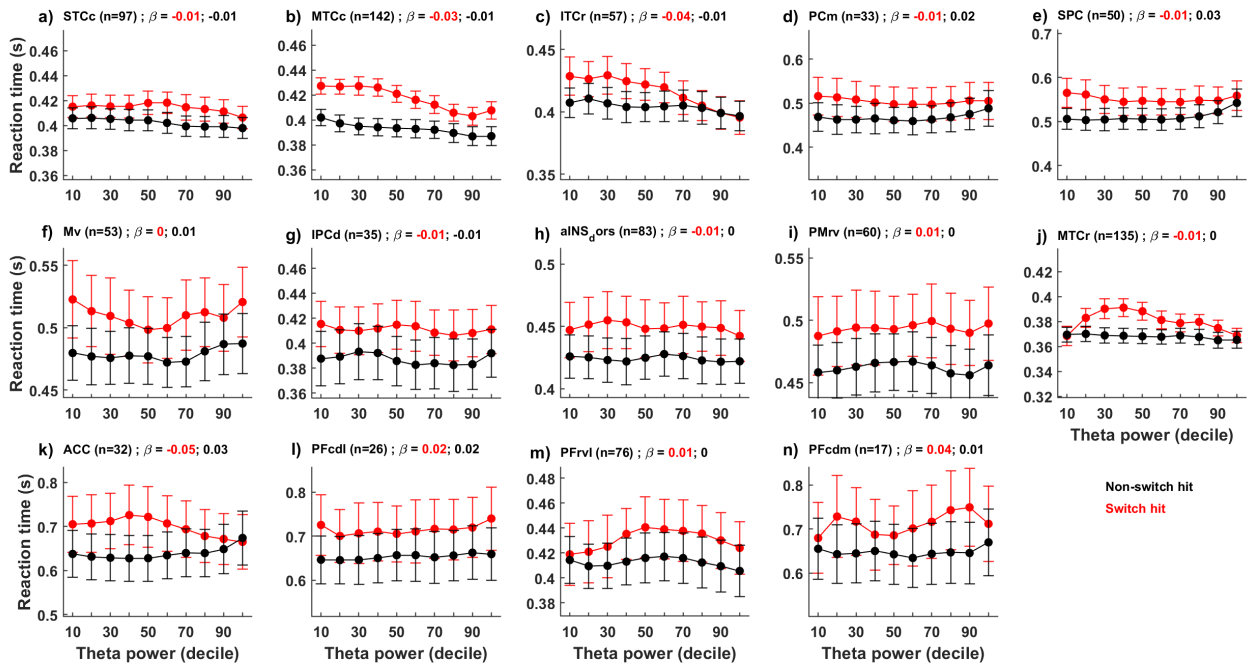


Figure S4 : Neuro-psychometric curves depicting the relation between reaction times and averaged theta per deciles

Discussion générale

6.1 Résumé des résultats de la thèse

L'objectif de cette thèse était d'étudier les processus neuronaux ayant lieu lorsque l'on change de tâche en réponse à un stimulus inhabituel venant interrompre une routine. Pour atteindre cet objectif, nous avons réalisé deux expériences combinant enregistrement intra-cérébraux au niveau cortical et sous-cortical chez l'homme avec des paradigmes cognitifs.

Dans la première expérience, nous nous sommes intéressés à la dynamique des oscillations intracérébrales obtenues chez un groupe de patients épileptiques et un groupe de patients ayant des TOC (troubles obsessionnels compulsifs). Ces enregistrements intracérébraux ont été obtenus pendant que les patients réalisaient une tâche de prise de décision pendant laquelle la règle se répétait entre 2 à 6 fois avant de changer. Nous avons modélisé les données comportementales obtenues grâce au modèle de diffusion (« drift diffusion model »). On en a déduit que changement de tâche est associé à une modulation du niveau d'évidence départ (z). Il était plus élevé lorsque la tâche à réaliser se répétait et plus faible lorsqu'elle changeait. Nous avons ensuite analysé ensuite l'activité du noyaux sous-thalamique (NST) chez les patients TOC et l'activité du préfrontal cortex dorsomédian (PFCdm) chez les patients épileptiques. Nous avons observé une augmentation de l'activité thêta (5-10Hz) pendant le changement de tâche. Cette augmentation de la puissance thêta est observé d'abord dans PFCdm puis dans le NST. De manière surprenante, on remarquait également qu'un niveau activité thêta trop élevé se révèle contre-productif car cela se traduisait par des réponses prématurées et un taux d'erreur plus élevé. Ces résultats suggèrent un mécanisme selon lequel le PFCdm faciliterait l'activation rapide du NST pendant le processus de décision ce qui permettrait d'affranchir les réponses automatiques préétablies.

Mais cette première étude présente ses limites. Dans le paradigme expérimental utilisé, chaque essai commençait par une croix de fixation, suivi par l'affichage des stimuli. Puis, dès que la règle de l'essai en cours s'affichait à l'écran, le sujet devait indiquer sa réponse dans le délai le plus court possible. Ce paradigme favorise les réponses automatiques par la répétition de la même règle. Cependant, lorsque la règle change, on peut difficilement savoir si les différences comportementales et neuronales observées sont dues aux processus de reconfiguration de la règle ou à la reprogrammation de la réponse motrice. Une seconde limite de cette première étude est le nombre restreint de patients et de régions corticales explorées (seul le dmPFC était

analysé chez 3 patients).

Notre seconde étude répond à cette limite grâce à un paradigme expérimental qui dissociait l’affichage de la règle et le déclenchement de la réponse. La seconde étude tente également de répondre à cette limite en ayant un plus large groupe de participants (26 patients épileptiques) et une meilleure exploration cortico-sous-corticale grâce aux électrodes intracrâniennes implantées permettant d’identifier le foyer épileptique des patients pharmaco-résistants et d’enregistrer l’activité cérébrale pendant l’expérience.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés aux mécanismes neuronaux grâce auxquels nous effectuons une reconfiguration de la règle, non liés à la programmation de la sélection de l’action. Nous avons donc analysé les signaux intracérébraux obtenus chez 26 patients épileptiques qui réalisaient un paradigme de prise de décision. Dans ce dernier, l’indication de la règle permettait de pré-sélectionner deux des quatre stimuli possible comme potentiel réponses. Puis une indication de la localisation de la réponse permettait de choisir entre les deux dernières options. Ainsi, la reconfiguration de règle était dissociée de la sélection de la réponse. Au niveau neuronal, nous avons observé une augmentation de la puissance thêta lors des changements de tâche. De manière surprenante, cette augmentation débutait dans les régions temporales et pariétales avant de se propager au niveau de l’insula antérieure et du cortex cingulaire antérieur. De plus, ces augmentations de puissance thêta étaient corrélées aux performances comportementales. Plus la puissance thêta était élevée pendant les changements de tâche plus les performances étaient bonnes (taux d’erreur faible et temps de réaction rapide) pour la plupart des régions considérées. Ces résultats confirment une dissociation dans le temps des fonctions de reconfiguration de la règle des processus de sélection de l’action.

Dans l’ensemble, ces travaux expérimentaux nous ont permis de caractériser de façon unique la dynamique cortico-sous-corticale sous-tendant notre capacité à changer de tâche. Nous avons pu en conclure que le PFCdm et le NST facilite la gestion des réponses conflictuelles par l’inhibition des réponses préétablies. Mais également, que la reconfiguration de la règle est un processus dissociable de la sélection de l’action faisant appel à un réseau temporo-parieto insulaire et cingulaire. Enfin, la dynamique neuronale du processus de reconfiguration de la règle est présente dans les bandes de fréquences thêta. Dans la section suivante de cette discussion, nous évoquerons les principales limites et perspectives associés à ce travail de thèse.

6.2 Limites et perspectives du travail

6.2.1 Interprétations des données intracérébrales : physiologie ou pathologie ?

Le but de cette thèse était de caractériser la dynamique cortico-sous-corticale sous-tendant le task-switching. Pour ce faire, nous avons utilisé des enregistrements intracérébraux au sein de deux populations

de patients. Nous avons interprété ces données comme si elles étaient physiologiques alors que les électrodes utilisées sont implantées d'abord à des fins cliniques.

Dans le cas des patients épileptiques, l'implantation des électrodes visent à localiser le foyer épileptique. Dans le cas des patients TOC (ou encore Parkinsonien), la DBS est une option établie pour traiter les troubles où l'efficacité de la DBS dépend du placement des électrodes. En sachant que dans les deux cas, les électrodes sont situées dans des régions étroitement liées à la pathologie, on ne peut exclure la possible présence de signaux pathologiques dans les enregistrements bruts. Cependant, la méthode d'analyse des signaux vise à limiter la prise en compte de ces possibles signatures pathologiques.

6.2.2 Processus de reconfiguration du *mapping*

Dans le second paradigme, nous nous avons essentiellement analysé les fluctuations de l'activité à l'affichage de règle dans le but d'analyser les mécanismes de reconfiguration lors du changement de règle. Une étude complémentaire des données pourrait se concentrer sur l'analyse de la dynamique lors de la sélection de l'action.

6.2.3 Comment mieux étudier la dynamique cortico-sous-corticale chez l'homme ?

Dans la première étude, l'une des limites est le faible nombre de patients et le fait d'avoir des signaux en provenance de groupes de patients distincts. Bien que l'iEEG est un outil d'enregistrement intracortical qui offre une bonne précision temporelle, elle a l'inconvénient de donner une vision très localisée et limitée de l'activité cérébrale.

D'ailleurs, le second paradigme a aussi été réalisé par un groupe de patients TOC (n=10) alors qu'ils avaient deux électrodes DBS dans le STN. Nous n'avons pas pu exploiter ces données par manque de temps. Mais ces enregistrements permettraient d'avoir l'activité corticale et sous-corticale, une fois encore en provenance de groupes de patients distincts.

Ainsi, l'un des challenges de ce type d'analyse cortico-sous-cortical est donc bien qu'il est difficile de comparer ces données entre elles. Plusieurs autres alternatives ont émergé dans la littérature.

Il existe des expériences chez les patients parkinsoniens combinant enregistrements intra-corticaux et en potentiels de champs durant la neurochirurgie, ce qui permet de recueillir simultanément des données iEEG sur le cortex et le NST (Wessel et al 2019). Il est également possible de combiner les enregistrements iEEG avec l'ECOG (Chen et al. 2020 - voir figure 6.1). Une alternative serait donc d'adopter ce type d'approche (iEEG-LFP simultanés durant la chirurgie) chez les patients TOC dans de futures études. Toutefois, le contexte

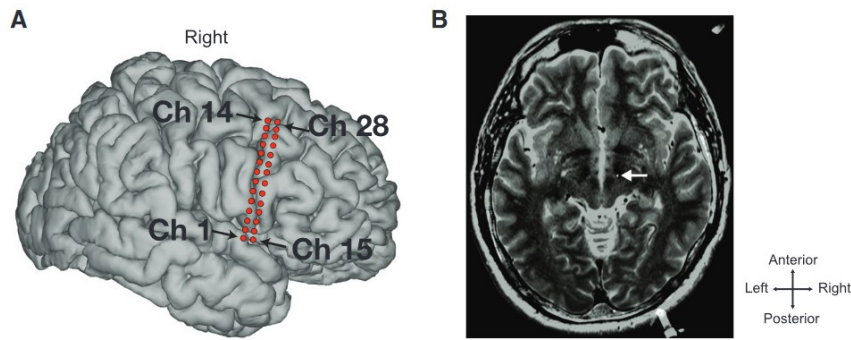


FIGURE 6.1 – Enregistrements ECOG/LFP a) Reconstruction 3D de l'ECOG b) Visualisation de l'électrode DBS signalé par une flèche (Chen et al. 2020)

clinique de la neurochirurgie limite grandement la durée des expériences possibles à réaliser.

D'autre part, plusieurs études ont été réalisées quelques jours après la neurochirurgie et avant la pose du stimulateur dans le but de combiner les enregistrements du NST avec la MEG (Litvak et al. 2010, Oswal et al. 2016, Patai et al. 2020 – voir figure 6.2). Ceci permet donc d'investiguer les réponses corticales et sous-corticales simultanément dans un contexte clinique un peu moins contraint qu'au bloc opératoire, ce qui permet potentiellement de réaliser des tâches cognitives plus complexes.

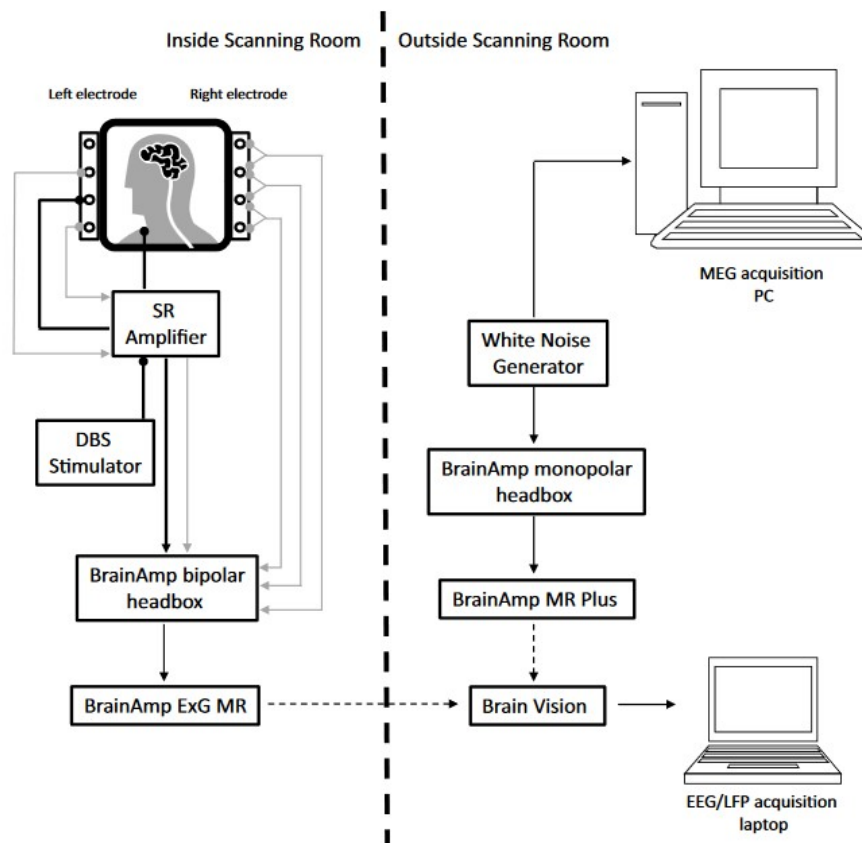


FIGURE 6.2 – Installation MEG/LFP pour l'enregistrement d'un patient (Oswal et al. 2016)

Dans le cadre de ma thèse, j'ai réalisé ce type d'enregistrements en collaboration avec le CEA-Clinatéc et j'ai enregistré simultanément des signaux MEG-LFP chez 7 patients, dont les données n'ont pu être exploitées pour le moment en raison d'un nombre d'inclusion encore relativement faible et tout simplement par manque de temps.

6.2.4 Neurophysiologie des oscillations durant la cognition : vers l'utilisation d'électrodes hybrides ?

Malgré la multiplicité des méthodes d'enregistrements existantes (Morshed et al. 2014 - voir figure 6.3), une autre limite de ce travail est que les bases cellulaires des activités neuronales mesurées restent à déterminer. Des électrodes hybrides permettant de mesurer à la fois les LFP et les signaux extracellulaires existent dans le contexte de la chirurgie de l'épilepsie, mais aussi dans le contexte de la stimulation cérébrale profonde (Despouy 2019 – voir figure 6.4).

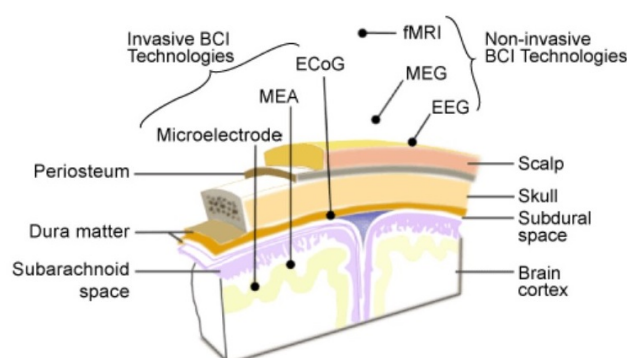


FIGURE 6.3 – Type d'électrode et emplacements (Morshed et al. 2014)

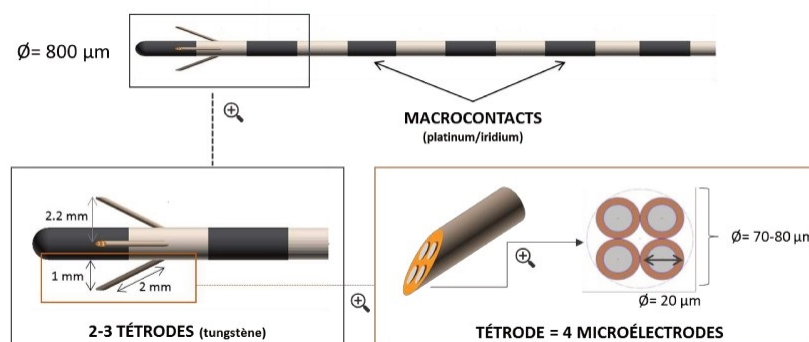


FIGURE 6.4 – Électrode hybride DIXI medical (Despouy 2019) dont la singularité est l'ajout de tétrodes

Une autre perspective serait donc d'utiliser ce type de dispositif afin d'explorer (1) l'activité neuronale proprement dite (taux de décharge des neurones) mais aussi (2) les relations entre oscillations et taux de décharge dans le contexte de la réalisation de tâches cognitives.

6.2.5 Vers des protocoles de stimulation électrique directe vs. DBS : évidences causales du task-switching

Une autre limite inhérente aux travaux d'électrophysiologie est le côté corrélational de notre travail de thèse. Il serait intéressant de combiner des expériences de stimulation directe du cortex dans le contexte de l'épilepsie avec des travaux de DBS dans le TOC afin d'identifier les régions et les fenêtres de temps correspondant à une activité causale sur le task-switching.

6.3 Conclusion et ouverture

Ce travail de thèse a permis d'explorer les activités neuronales quantifiées à travers les oscillations cortico-sous-corticales durant des paradigmes conçus pour isoler les processus permettant de passer d'une tâche à une autre en réponse à un changement de l'environnement, en combinant enregistrements directs avec la modélisation computationnelle. Ce travail soulève bien évidemment de nombreuses questions qui feront l'objet de futures études : quelles sont les bases cellulaires sous-tendant la reconfiguration de la règle ? quelles sont les régions causalement impliquées dans le switch cost ? Quelle est la pertinence comportementale des éventuelles synchronisations qui existeraient entre le cortex et basal ganglia ?

Bibliographie

- [1] A. T. JERSILD, « Mental set and shift », *in* : *Archives of Psychology* 14 (1927), p. 81.
- [2] S. BRAEM et al., « The Role of Anterior Cingulate Cortex in the Affective Evaluation of Conflict », *in* : *Journal of Cognitive Neuroscience* 29 (2017), p. 137-149.
- [3] P. D. KIEFFABER et W. P. HETRICK, « Event-related potential correlates of task switching and switch costs », *in* : *Psychophysiology* 42 (2005), p. 56-71.
- [4] S. BRAEM, « Conditioning task switching behavior », *in* : *Cognition* 166 (2017), p. 272-276.
- [5] N. MEIRAN, Z. CHOREV et A. SAPIR, « Component Processes in Task Switching », *in* : *Cognitive Psychology* 41 (2000), p. 211-253.
- [6] S. MONSELL, « Task switching », *in* : *Trends in Cognitive Sciences* 7 (2003), p. 134-140.
- [7] N. MEIRAN, « Reconfiguration of Processing Mode Prior to Task Performance », *in* : *Journal of Experimental Psychology* 22 (1996), p. 1423-1442.
- [8] M. BRASS et D. Y. von. CRAMON, « Decomposing Components of Task Preparation with Functional Magnetic Resonance Imaging », *in* : *Journal of Cognitive Neuroscience* 16 (2004), p. 609-620.
- [9] A. HYAFIL, C. SUMMERFIELD et E. KOECHLIN, « Two Mechanisms for Task Switching in the Prefrontal Cortex », *in* : *Journal of Neuroscience* 29 (), p. 5135-5142.
- [10] R. D. ROGERS et S. MONSELL, « Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks », *in* : *Journal of Experimental Psychology* 124 (), p. 207-231.
- [11] A. KIESEL et al., « Control and interference in task switching—A review », *in* : *Psychological Bulletin* 136 (2010), p. 849-874.
- [12] R. DE JONG, « An intention-activation account of residual switch costs », *in* : *Control of cognitive processes Attention and performance XVIII* (2000), p. 357-376.
- [13] B. ZAVALA et al., « Decisions Made with Less Evidence Involve Higher Levels of Corticosubthalamic Nucleus Theta Band Synchrony », *in* : *Journal of Cognitive Neuroscience* 28 (2016), p. 811-825.
- [14] S. STERNBERG, « The discovery of processing stages : Extensions of Donders' method », *in* : *Attention and Performance* (1969), p. 276-315.
- [15] G. D. LOGAN et R. D. GORDON, « Executive control of visual attention in dual-task situations », *in* : *Psychological Review* 108 (2001), p. 393-434.

- [16] U. MAYR et S. W. KEELE, « Changing Internal Constraints on Action : The Role of Backward Inhibition », in : *Journal of Experimental Psychology* 129 (), p. 4-26.
- [17] N. MEIRAN, « Task switching : Mechanisms underlying rigid vs. flexible self-control », in : *Self control in society, mind, and brain* (2010), p. 202-220.
- [18] K. SAKAI, « Task Set and Prefrontal Cortex », in : *Annual Review of Neuroscience* 31 (2008), p. 219-245.
- [19] S. D. JAMADAR, R. THIENEL et F. KARAYANIDIS, « Task Switching Processes », in : *Brain Mapping* (2015), p. 327-335.
- [20] B. WORRINGER et al., « Common and distinct neural correlates of dual-tasking and task-switching : a meta-analytic review and a neuro-cognitive processing model of human multitasking », in : *Brain Structure and Function* 224 (2019), p. 1845-1869.
- [21] A. LAVRIC, G. A. MIZON et S. MONSELL, « Neurophysiological signature of effective anticipatory task-set control : a task-switching investigation », in : *European Journal of Neuroscience* 28 (2008), p. 1016-1029.
- [22] S. SCHUCH et J. A. GRANGE, « Increased cognitive control after task conflict ? Investigating the N-3 effect in task switching », in : *Psychological Research* 83 (2019), p. 1703-1721.
- [23] G. WYLIE et A. ALLPORT, « Task switching and the measurement of 'switch costs' », in : *Psychological Research* 63 (2000), p. 212-233.
- [24] M. ISODA et O. HIKOSAKA, « Switching from automatic to controlled action by monkey medial frontal cortex », in : *Nature Neuroscience* 10 (2007), p. 240-248.
- [25] M. ISODA et O. HIKOSAKA, « Role for Subthalamic Nucleus Neurons in Switching from Automatic to Controlled Eye Movement », in : *Journal of Neuroscience* 28 (2008), p. 7209-7218.
- [26] O. HIKOSAKA et M. ISODA, « Switching from automatic to controlled behavior : cortico-basal ganglia mechanisms », in : *Trends in Cognitive Sciences* 14 (2010), p. 154-161.
- [27] M. ISODA et O. HIKOSAKA, « Cortico-basal ganglia mechanisms for overcoming innate, habitual and motivational behaviors : Behavioral switching network », in : *European Journal of Neuroscience* 33 (2011), p. 2058-2069.
- [28] A. M. DALE et E. HALGREN, « Spatiotemporal mapping of brain activity by integration of multiple imaging modalities », in : *Current Opinion in Neurobiology* 11 (2001), p. 202-208.
- [29] J. P. LACHAUX, D. RUDRAUF et P. KAHANE, « Intracranial EEG and human brain mapping », in : *Journal of Physiology* 16 (2003), p. 613-628.
- [30] H. J. HEINZE et al., « Combined spatial and temporal imaging of brain activity during visual selective attention in humans », in : *Nature* 372 (1994), p. 543-547.
- [31] P. KHADER et al., « On the relationship between slow cortical potentials and BOLD signal changes in humans », in : *International Journal of Psychophysiology* 10 (2008), p. 252-261.

- [32] J. P. LACHAUX et al., « High-frequency neural activity and human cognition : Past, present and possible future of intracranial EEG research », *in* : *Progress in Neurobiology* 23 (2012), p. 279-301.
- [33] V. LITVAK et al., « Optimized beamforming for simultaneous MEG and intracranial local field potential recordings in deep brain stimulation patients », *in* : *NeuroImage* 50 (2010), p. 1578-1588.
- [34] S. JAMADAR, P. MICHIE et F. KARAYANIDIS, « Compensatory mechanisms underlie intact task-switching performance in schizophrenia », *in* : *Neuropsychologia* 48 (2010), p. 1305-1323.
- [35] W. DE BAENE et M. BRASS, « Cue-switch effects do not rely on the same neural systems as task-switch effects. », *in* : *Cognitive, Affective, Behavioral and Neuroscience* 11 (2011), p. 600-607.
- [36] M. ter WAL et al., « Human stereoEEG recordings reveal network dynamics of decision-making in a rule-switching task », *in* : *Nature Communications* 11 (2020), p. 3075.
- [37] M. MCKEWEN et al., « Dissociable theta networks underlie the switch and mixing costs during task switching », *in* : *Human Brain Mapping* 42 (2021), p. 4643-4657.
- [38] E. KOEHLIN, C. ODY et F. KOUNEIHHER, « The Architecture of Cognitive Control in the Human Prefrontal Cortex », *in* : *Science* 302 (2003), p. 1181-1185.
- [39] P. DOMENECH et E. KOEHLIN, « Executive control and decision-making in the prefrontal cortex », *in* : *Current Opinion in Behavioral Sciences* 1 (2015), p. 101-106.
- [40] D. SRIDHARAN, D. J. LEVITIN et V. MENON, « A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks », *in* : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (2008), p. 12569-12574.
- [41] T. V. WIECKI et M. J. FRANK, « A computational model of inhibitory control in frontal cortex and basal ganglia », *in* : *Psychological Review* 120 (2013), p. 329-355.
- [42] S. JAHFARI et al., « Cross-Task Contributions of Frontobasal Ganglia Circuitry in Response Inhibition and Conflict-Induced Slowing », *in* : *Cerebral Cortex* (2018), p. 1-15.
- [43] M. J. FRANK, « Hold your horses : A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making », *in* : *Neural Networks* 19 (2006), p. 1120-1136.
- [44] M. J. FRANK, A. SCHERES et S. J. SHERMAN, « Understanding decision-making deficits in neurological conditions : insights from models of natural action selection », *in* : *Philosophical Transactions of the Royal Society B.* 362 (2007), p. 1641-1654.
- [45] A. R. ARON et al., « Frontosubthalamic Circuits for Control of Action and Cognition », *in* : *The Journal of Neuroscience* 36 (2016), p. 11489-11495.
- [46] T. BONNEVIE et K. A. ZAGHLOUL, « The Subthalamic Nucleus : Unravelling New Roles and Mechanisms in the Control of Action », *in* : *Neuroscientist* 25 (2019), p. 48-64.

- [47] R. KELLEY et al., « A human prefrontal-subthalamic circuit for cognitive control », *in* : *Brain* 141 (2018), p. 205-216.
- [48] G. AUZIAS, O. COULON et A. BROVELLI1, « MarsAtlas : A cortical parcellation atlas for functional mapping », *in* : *Human Brain Mapping* 37 (2016), p. 1573-1592.
- [49] T. SHALLICE et al., « Multiple effects of prefrontal lesions on task-switching », *in* : *Frontiers in Human Neuroscience* 1 (2007), p. 11.
- [50] D. C. KRAWCZYK, « Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making », *in* : *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 26 (2002), p. 631-664.
- [51] M. A. ROGERS et al., « Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression : a review of neuropsychological and imaging evidence », *in* : *Neuroscience Research* 50 (2004), p. 1-11.
- [52] T. S. WOODWARD, C. C. RUFF et E. T. C. NGAN, « Short- and long-term changes in anterior cingulate activation during resolution of task-set competition », *in* : *Brain Research* 1068 (2006), p. 161-169.
- [53] J. G. HAKUN et S. M. RAVIZZA, « Cognitive control : Preparation of task switching components », *in* : *Brain Research* 1451 (2012), p. 53-64.
- [54] S. M. RAVIZZA et C. S. CARTER, « Shifting set about task switching : Behavioral and neural evidence for distinct forms of cognitive flexibility », *in* : *Neuropsychologia* 46 (2008), p. 2924-2935.
- [55] L. Q. MENON V. Uddin, « Saliency, switching, attention and control : a network model of insula function », *in* : *Brain Structure and Function* 214 (2010), p. 655-667.
- [56] R. B. MARS et al., « Short-Latency Influence of Medial Frontal Cortex on Primary Motor Cortex during Action Selection under Conflict », *in* : *Journal of Neuroscience* 29 (2009), p. 6926-6931.
- [57] F.-X. NEUBERT et al., « Cortical and subcortical interactions during action reprogramming and their related white matter pathways », *in* : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107 (2010), p. 13240-13245.
- [58] I. GREENHOUSE et al., « Stimulation of contacts in ventral but not dorsal subthalamic nucleus normalizes response switching in Parkinson's disease », *in* : *Neuropsychologia* 51 (2013), p. 1302-1309.
- [59] R. RATCLIFF et al., « Diffusion Decision Model : Current Issues and History », *in* : *Trends in Cognitive Sciences* 20 (2016), p. 260-281.
- [60] T. V. WIECKI, I. SOFER et M. J. FRANK, « HDDM : Hierarchical Bayesian estimation of the Drift-Diffusion Model in Python », *in* : *Frontiers in Neuroinformatics* 7 (2013), p. 1-10.
- [61] R. RATCLIFF et G. MCKOON, « The Diffusion Decision Model : Theory and Data for Two-Choice Decision Tasks », *in* : *Neural Comput.* 20 (2008), p. 873-922.
- [62] I. KRAJBICH, C. ARMEL et A. RANGEL, « Visual fixations and the computation and comparison of value in simple choice », *in* : *Nature Neuroscience* 13 (2010), p. 1292-1298.

-
- [63] A. W. THOMAS et al., « Gaze bias differences capture individual choice behaviour », *in : Nature Human Behaviour* 3 (2019), p. 625-635.
- [64] L. FONTANESI et al., « A reinforcement learning diffusion decision model for value-based decisions », *in : Psychonomic Bulletin and Review* 26 (2019), p. 1099-1121.
- [65] M. L. PEDERSEN et M. J. FRANK, « Simultaneous Hierarchical Bayesian Parameter Estimation for Reinforcement Learning and Drift Diffusion Models : a Tutorial and Links to Neural Data », *in : Computational Brain Behavior* 3 (2020), p. 458-471.
- [66] F. SCHMITZ et A. VOSS, « Decomposing task-switching costs with the diffusion model », *in : Journal of Experimental Psychology : Human Perception and Performance* 38 (2012), p. 222-250.
- [67] R. COHEN HOFFING et al., « The Influence of Feedback on Task-Switching Performance : A Drift Diffusion Modeling Account », *in : Frontiers in Integrative Neuroscience* 12 (2018).
- [68] J. F. CAVANAGH et al., « Subthalamic nucleus stimulation reverses mediofrontal influence over decision threshold », *in : Nature Neuroscience* 14 (2011), p. 1462-1467.
- [69] D. M. HERZ et al., « Neural Correlates of Decision Thresholds in the Human Subthalamic Nucleus », *in : Current Biology* 26 (2016), p. 916-920.